

二氟卡宾试剂在有机合成中的应用研究进展

洪雨微

浙江师范大学, 化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月20日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

氟作为最强电负性的非金属元素, 将其引入到有机分子中能赋予分子独特的物理化学性质。含氟及三氟甲基(CF₃)的分子在药物化学领域已被广泛研究应用, 近年来, 含二氟甲基(CHF₂)的分子也日益受到关注。研究显示, 二氟甲基基团的引入不仅能增强药物的生物活性、改善其溶解度和生物可利用性, 还能优化代谢稳定性和细胞膜透过性, 降低毒性。本文总结了近年来二氟卡宾试剂在C-二氟甲基化、N-二氟甲基化、O-二氟甲基化以及S-二氟甲基化等反应中的应用。

关键词

二氟卡宾, 二氟甲基化, 有机合成

Research Progress on the Application of Difluorocarbene Reagents in Organic Synthesis

Yuwei Hong

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

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 20th, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Fluorine, as the most electronegative non-metal element, imparts unique physicochemical properties to organic molecules when introduced into them. Molecules containing fluorine and trifluoromethyl (CF₃) have been extensively studied and applied in the field of medicinal chemistry. In

recent years, molecules containing difluoromethyl (CHF_2) groups have also attracted increasing attention. Studies have shown that the introduction of difluoromethyl groups can not only enhance the biological activity of drugs, improve their solubility and bioavailability, but also optimize metabolic stability and cell membrane permeability, and reduce toxicity. This article summarizes the applications of difluorocarbene reagents in C-difluoromethylation, N-difluoromethylation, O-difluoromethylation, and S-difluoromethylation reactions in recent years.

Keywords

Difluorocarbene, Difluoromethylation, Organic Synthesis

Copyright © 2024 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

随着氟在调节有机分子的物理、化学和生物属性中的作用日益增强，选择性地氟原子或含氟基团引入目标分子已成为开发新药物、农药和功能材料的有力工具[1]-[6]。例如甲氟鸟氨酸，泮托拉唑等，相关潜在候选药物都具有二氟甲基功能(如图 1)，这些发现将开启氟化候选药物学术设计的新篇章，让这些药物在保持更佳的代谢稳定性或结合亲和力的同时，还能够有效调控关键的药物属性[7] [8] [9]。

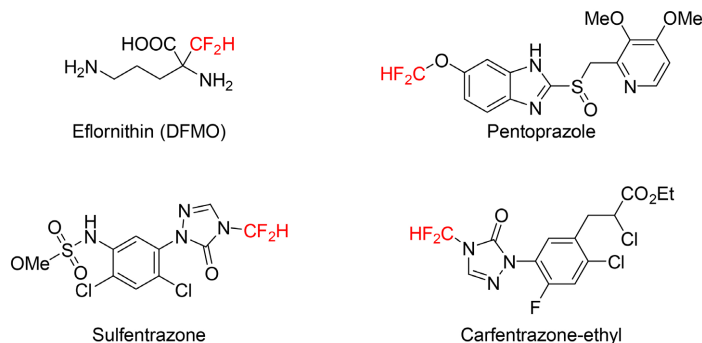


Figure 1. Pharmaceutically active molecules containing difluoromethyl groups

图 1. 含有二氟甲基的药物活性分子

二氟卡宾是向有机分子中引入二氟甲基、二氟亚甲基和二氟烯基等官能团最为多用途的活性中间体之一，其特点是：氟原子的强诱导效应导致二氟卡宾的碳中心极度缺电子；同时，氟原子孤电子对能填补单线态二氟卡宾的空 p 轨道，减少了碳中心的缺电子性。这两种性质的共存让二氟卡宾展现出中等电亲性[10]。然而，在 2006 年之前，大部分已知的二氟卡宾试剂面临若干挑战，如使用对臭氧层有害的物质、操作困难或要求严苛的反应条件，以及底物适应性窄和产率低等问题。不同前体试剂生成的二氟卡宾的反应性往往难以预测，因为不同二氟卡宾前体的生成条件差异大，这可能与后续二氟卡宾参与的转化所需条件不吻合[11]。因此，人们越来越关注于开发新的、环保且功能多样的二氟卡宾试剂。本文概述了近期二氟卡宾试剂在引入二氟甲基到 C、N、O 及 S 等原子中的应用进展。

2. 二氟卡宾试剂在二氟甲基化反应中的运用

2.1. 利用二氟卡宾实现 C-二氟甲基化反应

早在 1996 年, 有课题组报道了利用二氟一氯甲烷(HCF_2Cl)产生二氟卡宾与相应的 2-炔丙醇衍生物进行的各种炔化反应顺利进行, 高产率地生成了二氟甲基化化合物(如图 2), 并展示了这些材料的合成应用 [12]。随后, 胡金波课题组成功的实现利用二氟甲基三(正丁基)铵氯化物作为新的二氟卡宾来源实现 C-二氟甲基化反应(如图 3) [13]。

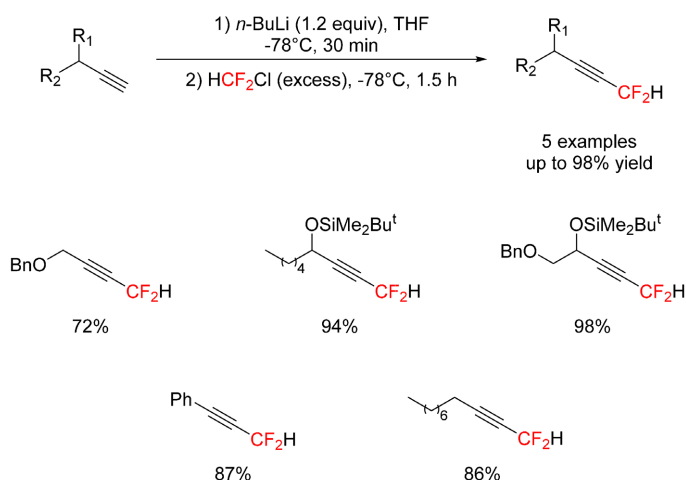


Figure 2. Difluorochloromethane achieves C-difluoromethylation

图 2. 二氟一氯甲烷实现 C-二氟甲基化

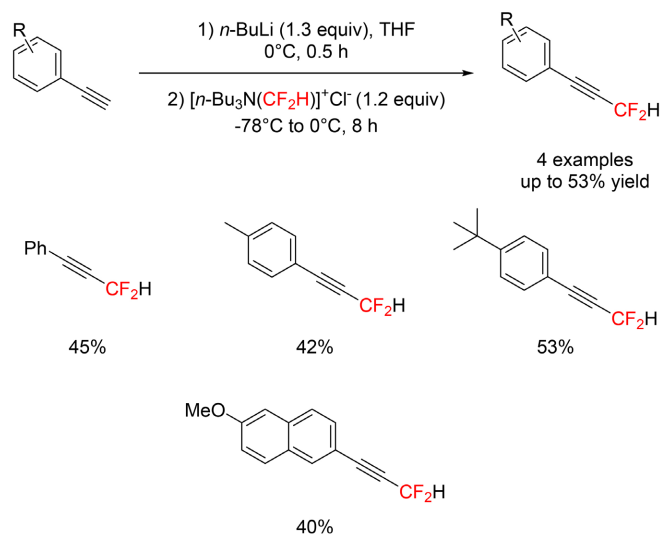


Figure 3. Difluoromethyltri (n-butyl) ammonium chloride achieves C-difluoromethylation

图 3. 二氟甲基三(正丁基)铵氯化物实现 C-二氟甲基化

2015 年, Shibata 课题组通过使用氟仿作为二氟卡宾源, 成功实现了末端炔烃的二氟甲基化(如图 4)。研究发现, 选择合适的溶剂和碱对转化率至关重要。在叔丁醇钾和正癸烷的体系条件下, 多种末端炔烃

被高效转化为对应的二氟甲基炔烃。此反应对各种官能团如甲氧基、二甲氨基、溴等，以及苯基、杂芳基和萘基显示出良好的官能团兼容性[14]。

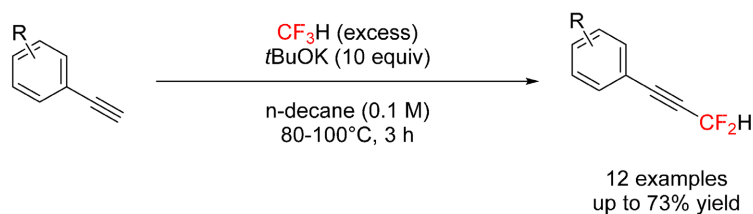


Figure 4. Difluorocarbene achieves C-difluoromethylation reaction

图 4. 二氟卡宾实现 C-二氟甲基化反应

2018 年, Shibata 课题组报道了利用 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾源, 在氢氧化锂和季铵盐条件下实现了 β -酮酯的选择性 C-二氟甲基化。相较于其他碱金属盐或有机碱, 在该过程中, 氢氧化锂不仅充当 TMSCF_2Br 二氟卡宾的引发剂, 而且其锂离子与底物的羰基氧之间形成的强结合有助于防止二氟卡宾接近氧原子, 促使其优先与碳原子反应。这一机制有效地实现了选择性的 C-二氟甲基化(如图 5) [15]。

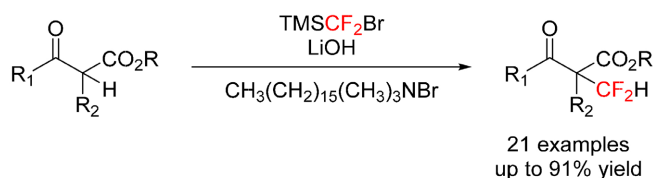


Figure 5. Difluorocarbene achieves C-difluoromethylation reaction

图 5. 二氟卡宾实现 C-二氟甲基化反应

2018 年, Shen 课题组报道了使用二氟甲基化硫叶立德作为二氟卡宾源。在温和的实验条件下对 β -酮酯选择性 C-二氟甲基化。机理研究表明, 这些二氟甲基化反应是通过二氟化苯途径进行的。此外, 该方法可用于制备布洛芬的二氟甲基化类似物(如图 6) [16]。

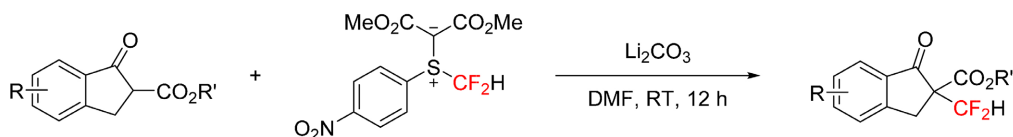


Figure 6. Difluorocarbene achieves C-difluoromethylation reaction

图 6. 二氟卡宾实现 C-二氟甲基化反应

2020 年, 张新刚课题组利用二氟卡宾实现 C-二氟甲基化反应。他们开发了一种新型的钯催化的二氟卡宾交叉偶联反应, 用于高效合成二氟甲基化炔烃。该方法突破了传统 Sonogashira 偶联与大部分氟烷烃易产生氟烷基自由基反应的限制, 展现了广泛的底物适用性和高官能团容忍性。通过使用成本低廉的 ClCF_2H 作为二氟卡宾前体, 从而实现了高成本效益。所得的二氟甲基化炔烃作为多功能构建块, 为有机合成提供了便捷的合成途径。

该项研究还揭示了反应的机理细节, 首先对苯二酚在碱的作用下生成酚钾, 其与 HCF_2Cl 发生反应生成了二氟卡宾, 同时发生质子交换生成了新的对苯二酚。接着, 零价钯 $[\text{Pd}^0]$ 与二氟卡宾结合产生

$[\text{Pd}^0]=\text{CF}_2$ 络合物 **A**。该物种与对苯二酚发生质子化生成二氟甲基钯 **B**，该步骤为整个反应的决速步骤。络合物 **B** 继而与端炔发生后续的反应生成了最终的产物二氟甲基炔，同时再生 $[\text{Pd}^0]$ 。其中添加剂对苯二酚在催化过程中的多重作用，为二氟卡宾化学及其在药物和合成化学中的应用开辟了新的研究方向(如图 7) [17]。

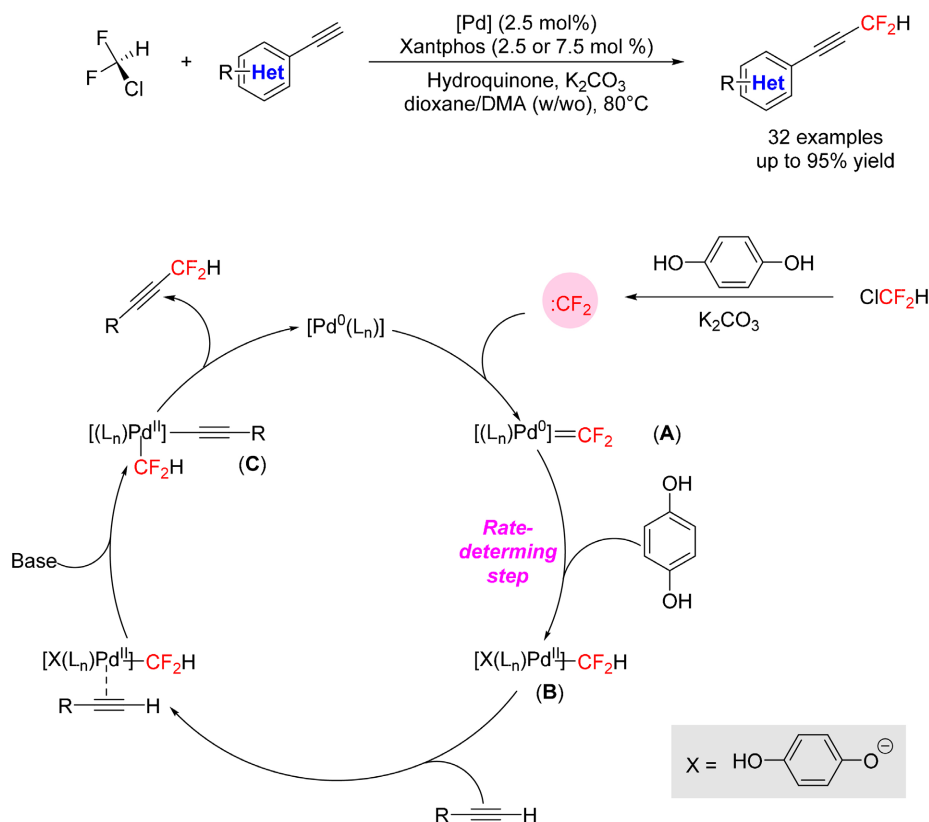


Figure 7. Difluorocarbene achieves C-difluoromethylation reaction
图 7. 二氟卡宾实现 C-二氟甲基化反应

2.2. 利用二氟卡宾实现 N-二氟甲基化反应

2006 年, Nagaaki Sato 等人报道了一种新颖的一锅法策略, 用于合成 N-二氟甲基-2-吡啶酮(如图 8)。N-(吡啶-2-基)乙酰胺衍生物作为 N-二氟甲基-2-吡啶酮衍生物的高效前体, 在二氟氯乙酸钠作为二氟卡宾源的条件成功实现了 2-乙酰氨基吡啶衍生物的二氟甲基化。接着, 1,2-二氢-2-乙酰氨基-1-二氟甲基吡啶在温和酸性条件下直接水解, 获得了目标 N-二氟甲基-2-吡啶酮, 收率中等至良好。这一方法简化了合成过程, 为高效制备该类化合物提供了一个实用的新途径[18]。

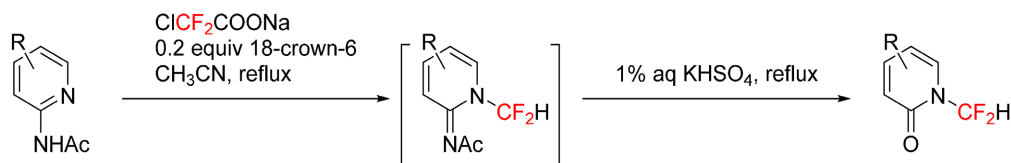


Figure 8. Difluorocarbene achieves N-difluoromethylation reaction
图 8. 二氟卡宾实现 N-二氟甲基化反应

2014年, Olah等人利用 TMSCF_3 和 LiI 在中性条件下生成二氟卡宾, 成功实现了咪唑和苯并咪唑的直接 *N*-二氟甲基化(如图 9)。在较短的反应时间内, 以良好到优秀的收率得到了二氟甲基化产物[19]。

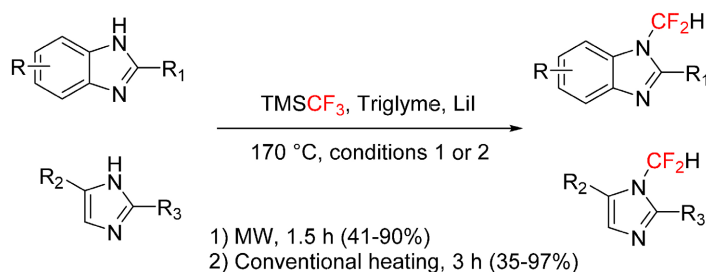


Figure 9. Direct *N*-difluoromethylation of imidazole and benzimidazole by TMSCF_3

图 9. TMSCF_3 实现咪唑和苯并咪唑的直接 *N*-二氟甲基化

同年, Dolbier 课题组使用 HCF_3 作为无毒、低成本的二氟卡宾源, 成功实现了咪唑和苯并咪唑的 *N*-二氟甲基化, 以及二氟甲氧基吡啶衍生物的制备, 取得了中等至良好的产率, 这一方法与其他制备相应化合物的方法具有更强的竞争力(如图 10) [20]。

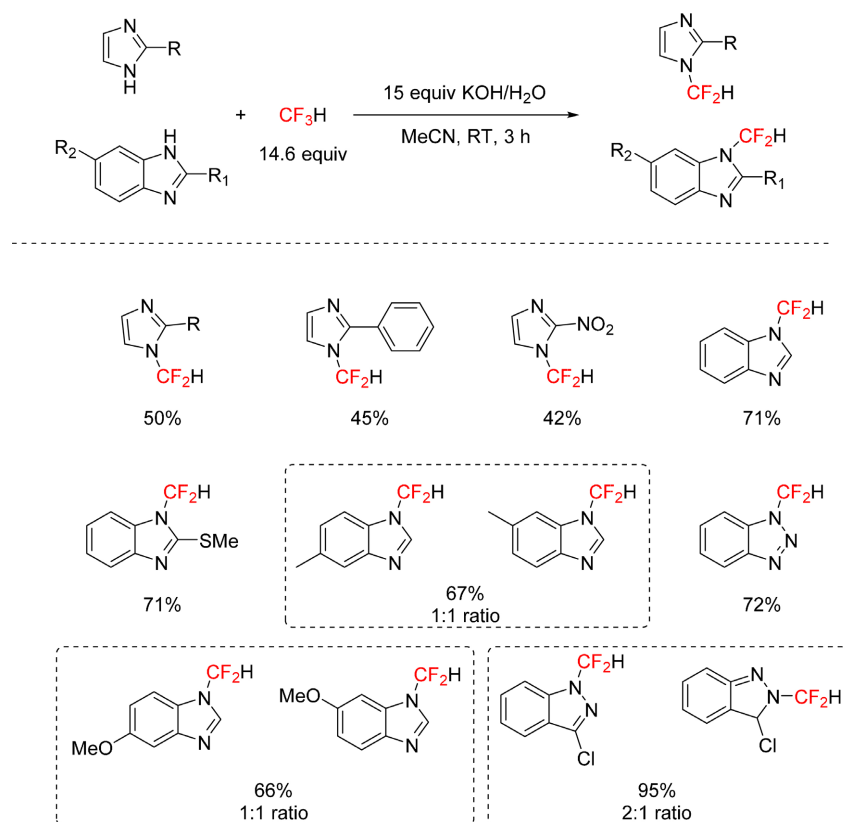


Figure 10. Difluorocarbene achieves *N*-difluoromethylation reaction

图 10. 二氟卡宾实现 *N*-二氟甲基化反应

2018年, Weng 课题组开发了一种一锅法合成 3-二氟甲基苯并噁唑-2-硫酮及其衍生物的方法。在叔

丁醇钠的作用下, 2-氨基苯酚、氯二氟乙酸钠和单质硫一锅法以良好收率获得目标产物。此合成方法不仅适用于多种 3-二氟甲基苯并噁唑-2-硫酮衍生物, 而且操作简便、稳健, 易于放大生产, 并且一些产物显示了良好的杀虫活性(如图 11) [21]。

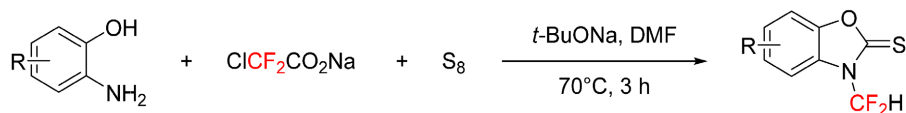


Figure 11. Difluorocarbene achieves N-difluoromethylation reaction
图 11. 二氟卡宾实现 N-二氟甲基化反应

2019 年, Wu 等人报道了一种新颖而实用的方法, 使用脲作为含有 N-N 键的线性底物, 用 TMSCF_2Br 作为二氟甲基化试剂, 利用碱促进 N-二氟甲基化反应, 成功合成了一系列 N-二氟甲基脲(如图 12)。该方法能够以优良的产率合成 N-二氟甲基脲, 同时展现出出色的官能团兼容性和立体选择性[22]。

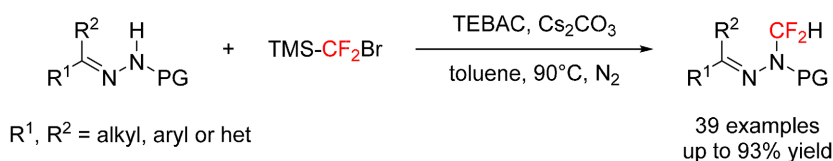


Figure 12. Difluorocarbene achieves N-difluoromethylation reaction
图 12. 二氟卡宾实现 N-二氟甲基化反应

2.3. 利用二氟卡宾实现 O-二氟甲基化反应

2013 年, John F Hartwig 课题组报道了使用简单的非臭氧消耗试剂对苯酚进行二氟甲基化。该反应在室温下几分钟内发生, 具有出色的官能团耐受性, 这使得将芳基硼酸、芳基卤化物和芳烃转化为二氟甲基醚的串联过程成为可能(如图 13) [23]。

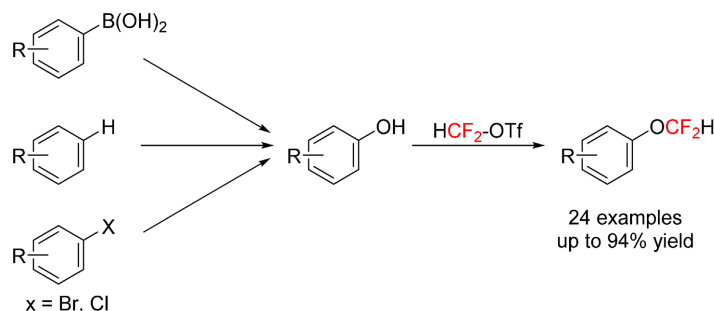


Figure 13. Difluoromethyltrifluoromethanesulfonate achieves difluoromethylation of phenols
图 13. 二氟甲基三氟甲磺酸酯实现酚的二氟甲基化

2017 年, 胡金波课题组报道了使用 TMSCF_2Br 作为独特且实用的二氟卡宾试剂, 在温和的反应条件下实现醇的高效二氟甲基化(如图 14)。这种方法可以在弱碱性或酸性条件下合成伯、仲, 甚至叔烷基二氟甲基醚。该反应主要通过中性醇与二氟卡宾之间的直接作用而进行, 这与酚的二氟甲基化过程不同。此外, 含有对二氟卡宾也有反应活性的其他官能团的醇可以通过使用 TMSCF_2Br 进行多样化转化。这项

研究不仅解决了二氟卡宾介导的醇类二氟甲基化的合成问题，还为醇和酚的二氟甲基化反应机制提供了新的见解[24]。

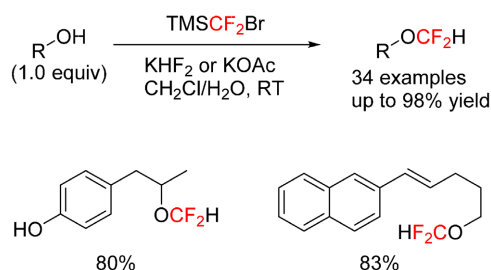


Figure 14. Difluoromethylation of alcohols by TMSCF₂Br
图 14. TMSCF₂Br 实现醇的二氟甲基化

2023 年，德国亚琛工业大学 Carsten Bolm 课题组报道了伯醇、仲醇和叔醇在机械力反应条件下的二氟甲基化反应(如图 15)。其温和、无溶剂的反应条件可耐受各种官能团，室温下混合后在研磨机中研磨 1 小时即可。TMSCF₂Br 作为二氟卡宾的前体，可原位形成，并与醇顺利反应。该反应操作简便，二氟甲基化产物通过直接过滤纯化获得，为实现新型环保的化学反应提供了策略[25]。

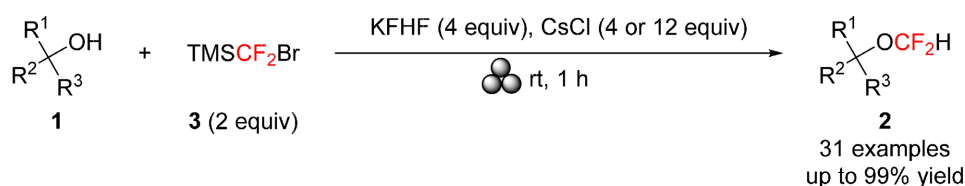


Figure 15. Mechanochemical difluoromethylations of alcohols
图 15. 机械力条件下醇的二氟甲基化

2.4. 利用二氟卡宾实现 S-二氟甲基化反应

2009 年，胡金波课题组首次成功制备了一种新型二氟甲基化试剂 R-二氟甲基亚砷亚胺化合物，能够向实现 S-二氟甲基化反应(如图 16)。他们通过氘标记实验显示，这一反应涉及二氟卡宾机制。这不仅为多种应用提供了一个新颖且实用的合成方法，而且还揭示了与传统亲核氟烷基化试剂相比，这种亲电氟烷基化试剂在化学反应性上的显著差异，为氟化亚砷和亚砷亚胺的独特化学反应性提供了重要见解[26]。随后 Wong 等人利用二氟卡宾试剂实现 S-二氟甲基化反应，在氢氧化锂的存在下，很容易将各种不同官能化硫酚以良好或优异的收率转化为其相应的芳基二氟醚[27]。

2.5. 利用二氟卡宾实现其他二氟甲基化反应

2021 年，Guo 等人利用铜催化的氨基酸经二氟卡宾实现不对称二氟甲基化反应(如图 17)。二氟甲基氨基酸(DFAA)因其独特的生物活性，在农业化学和药物开发中极具吸引力。尽管如此，利用二氟卡宾进行二氟甲基化反应的立体选择性控制仍然是一个未解决的挑战。他们展示了一种高效的铜催化的不对称二氟甲基化方法，该方法能够系统生成具有手性的 DFAA，这些 DFAA 作为基于机制设计的 PLP 依赖型氨基酸脱羧酶抑制剂。利用 HCF₂Cl 作为二氟卡宾的直接前体，这一策略实现了氨基酯向具有更高价值的 DFAA 产品的直接转换，不仅产率高，而且具有出色的对映选择性[28]。

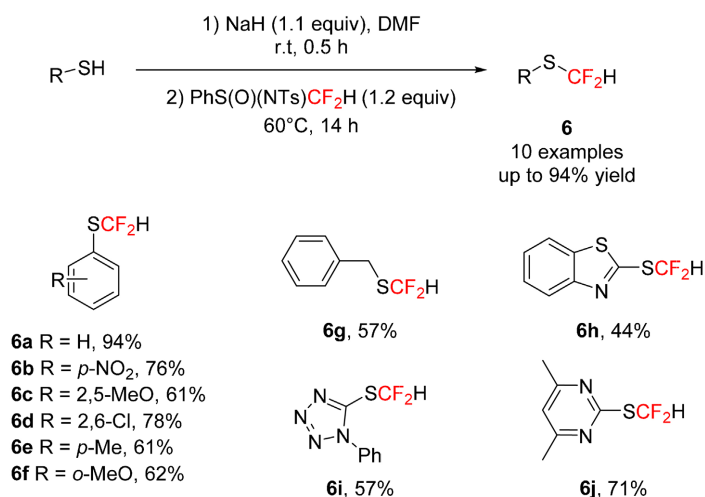


Figure 16. Difluoromethylation of alcohols by TMSCF₂Br

图 16. TMSCF₂Br 实现醇的二氟甲基化

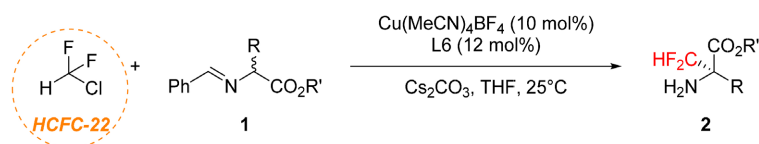


Figure 17. Difluorocarbene achieves asymmetric difluoromethylation reaction

图 17. 二氟卡宾实现不对称二氟甲基化反应

2023年,胡明友课题组开发了一种新型双二氟甲基五配位膦化合物。在此反应过程中,五配位膦烷能够同时生成二氟甲基自由基和二氟卡宾两种中间体。这一特性能够通过二氟甲基自由基中间体实施多种氟代烷基化转化,例如对缺电子杂环进行氧化双氟甲基化、利用镍/光氧化还原双催化系统对芳基溴化物进行双氟甲基化,以及对烯烃进行光氧化还原双氟甲基化等。同时,通过二氟卡宾中间体,我们实现了烯烃的偕二氟环丙烷化、杂原子亲核试剂的碱促进双氟甲基化以及芳基硼酸的钯催化双氟甲基化等反应。此方法为合成具有复杂结构的含氟化合物提供了一条高效的新途径,展现了在有机合成中处理含氟官能团的独到之处(如图 18) [29] [30]。

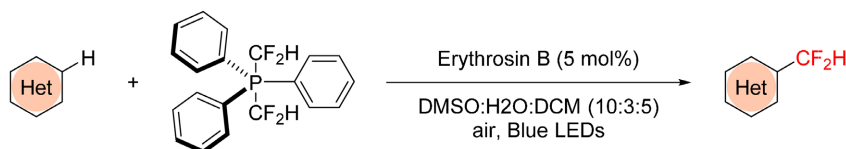


Figure 18. Novel bis (difluoromethyl) pentacoordinated phosphine compounds achieve aryl difluoromethylation

图 18. 新型双二氟甲基五配位膦化合物实现芳基二氟甲基化

3. 总结

本篇综述主要阐述了二氟卡宾试剂在有机合成中的应用。总结了近年来二氟卡宾试剂在 C-二氟甲基化、N-二氟甲基化、O-二氟甲基化等反应中的应用。尽管二氟卡宾是一种短暂存在的活泼中间体,但它对于合成含有二氟甲基的化合物非常有用。它易于与亲核试剂反应,但其生成物的稳定性差和容易逆

反应的特性使得选择反应条件变得复杂。目前,使用这种方法仍面临许多挑战与机遇,既包括实现高选择性反应的立体化学控制和官能团容忍性,也涵盖了开发绿色、环境友好的合成方法和提升化学多样性构建的需求。这一领域未来的发展方向着重于探索不对称二氟甲基化反应,开发新的二氟卡宾前体以简化合成流程,以及拓展二氟甲基化技术在更广泛化合物类别和复杂分子构建中的应用。这些努力不仅预示着在合成活性分子方面的潜在突破,也指向了向环保和可持续性迈进的必要性。随着新策略和催化剂的设计,以及对反应机制更深入的理解,二氟卡宾试剂在有机合成中的应用前景将不断拓宽,为有机合成化学和相关领域带来创新和进步。

参考文献

- [1] Zafrani, Y., Sod-Moriah, G., Yeffet, D., *et al.* (2019) CF₂H, a Functional Group-Dependent Hydrogen-Bond Donor: Is It a More or Less Lipophilic Bioisostere of OH, SH, and CH₃? *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 5628-5637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00604>
- [2] Singh, A., Maqbool, M., Mobashir, M., *et al.* (2017) Corrigendum to 'Dihydroorotate Dehydrogenase: A Drug Target for the Development of Antimalarials' [Eur. J. Med. Chem. 125 (2017) 640-651]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **128**, 346-347. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.023>
- [3] Sessler, C.D., Rahm, M., Becker, S., *et al.* (2017) CF₂H, a Hydrogen Bond Donor. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 9325-9332. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b04457>
- [4] Thompson, S., McMahon, S.A., Naismith, J.H., *et al.* (2016) Exploration of a Potential Difluoromethyl-Nucleoside Substrate with the Fluorinase Enzyme. *Bioorganic Chemistry*, **64**, 37-41. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.11.003>
- [5] Müller, K., Faeh, C. and Diederich, F. (2007) Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science*, **317**, 1881-1886. <https://doi.org/10.1126/science.1131943>
- [6] Zhou, Y., Wang, J., Gu, Z., *et al.* (2016) Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chemical Reviews*, **116**, 422-518. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>
- [7] Casero Jr., R.A. and Woster, P.M. (2009) Recent Advances in the Development of Polyamine Analogues as Antitumor Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**, 4551-4573. <https://doi.org/10.1021/jm900187v>
- [8] Cheer, S.M., Prakash, A., Faulds, D. and Lamb, H.M. (2003) Pantoprazole. *Drugs*, **63**, 101-132. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00006>
- [9] Takagi, H., Tanaka, K., Tsuda, H. and Kobayashi H., (2008) Clinical Studies of Garenoxacin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **32**, 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.032>
- [10] Brahm, D.L.S. and Dailey, W.P. (1996) Fluorinated Carbenes. *Chemical Reviews*, **96**, 1585-1632. <https://doi.org/10.1021/cr941141k>
- [11] Wang, F., Luo, T., Hu, J., *et al.* (2011) Synthesis of Gem-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 7153-7157. <https://doi.org/10.1002/anie.201101691>
- [12] Konno, T. and Kitazume, T. (1996) Novel Synthesis and Application of γ -Difluoromethylated Prop-2-Ynylic and Allylic Alcohols. *Chemical Communications*, **19**, 2227-2228. <https://doi.org/10.1039/CC9960002227>
- [13] Wang, F., Huang, W. and Hu, J. (2011) Difluoromethylation of *O*-, *S*-, *N*-, *C*-Nucleophiles Using Difluoromethyltri(*N*-Butyl)Ammonium Chloride as a New Difluorocarbene Source. *Chinese Journal of Chemistry*, **29**, 2717-2721. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201100325>
- [14] Okusu, S., Tokunaga, E. and Shibata, N. (2015) Difluoromethylation of Terminal Alkynes by Fluoroform. *Organic Letters*, **17**, 3802-3805. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01778>
- [15] Wang, J., Tokunaga, E. and Shibata, N. (2018) Highly *C*-Selective Difluoromethylation of β -Ketoesters by Using TMSCF₂Br/Lithium Hydroxide/*N,N,N*-Trimethylhexadecan-1-yl-Ammonium Bromide. *Chemical Communications*, **54**, 8881-8884. <https://doi.org/10.1039/C8CC05135F>
- [16] Zhu, J., Zheng, H., Xue, X.S., *et al.* (2018) Carbon-Selective Difluoromethylation of Soft Carbon Nucleophiles with Difluoromethylated Sulfonium Ylide. *Chinese Journal of Chemistry*, **36**, 1069-1074. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201800383>
- [17] Zhang, X.Y., Fu, X.P., Zhang, S. and Zhang, X.G. (2020) Palladium Difluorocarbene Involved Catalytic Coupling with Terminal Alkynes. *CCS Chemistry*, **2**, 293-304. <https://doi.org/10.31635/ccschem.020.202000146>
- [18] Ando, M., Wada, T. and Sato, N. (2006) Facile One-Pot Synthesis of *N*-Difluoromethyl-2-Pyridone Derivatives. *Or-*

- ganic Letters*, **8**, 3805-3808. <https://doi.org/10.1021/ol061481f>
- [19] Prakash, G.K.S., Krishnamoorthy, S., Ganesh, S.K., *et al.* (2014) N-Difluoromethylation of Imidazoles and Benzimidazoles Using the Ruppert-Prakash Reagent Under Neutral Conditions. *Organic Letters*, **16**, 54-57. <https://doi.org/10.1021/ol403007j>
- [20] Thomason, C.S., Wang, L. and Dolbier, W.R. (2014) Use of Fluoroform as a Source of Difluorocarbene in the Synthesis of N-CF₂H Heterocycles and Difluoromethoxypyridines. *Journal of Fluorine Chemistry*, **168**, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.08.015>
- [21] Li, Z., Dong, J., Yuan, Z., *et al.* (2018) One-Pot Synthesis of 3-Difluoromethyl Benzoxazole-2-Thiones. *Organic Letters*, **20**, 6407-6410. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02713>
- [22] Huang, Y., Lin, Z., Chen, Y., *et al.* (2019) Transition-Metal-Free N-Difluoromethylation of Hydrazones with TMSCF₂Br as the Difluoromethylation Reagent. *Organic Chemistry Frontiers*, **6**, 2462-2466. <https://doi.org/10.1039/C9QO00506D>
- [23] Fier, P.S. and Hartwig, J.F. (2013) Synthesis of Difluoromethyl Ethers with Difluoromethyltriflate. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 2092-2095. <https://doi.org/10.1002/anie.201209250>
- [24] Xie, Q., Ni, C., Zhang, R., *et al.* (2017) Efficient Difluoromethylation of Alcohols Using TMSCF₂Br as a Unique and Practical Difluorocarbene Reagent under Mild Conditions. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 3206-3210. <https://doi.org/10.1002/anie.201611823>
- [25] Van Bonn, P., Ke, J., Weike, C., *et al.* (2023) Mechanochemical Difluoromethylations of Alcohols. *CCS Chemistry*, **5**, 1737-1744. <https://doi.org/10.31635/ccschem.023.202302783>
- [26] Zhang, W., Wang, F. and Hu, J. (2009) N-Tosyl-S-Difluoromethyl-S-Phenylsulfoximine: A New Difluoromethylation Reagent for S-, N-, and C-Nucleophiles. *Organic Letters*, **11**, 2109-2112. <https://doi.org/10.1021/ol900567c>
- [27] Liu, G.K., Qin, W.B., Li, X., *et al.* (2019) Difluoromethylation of Phenols and Thiophenols with the S-(Difluoro-Romethyl)Sulfonium Salt: Reaction, Scope, and Mechanistic Study. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 15948-15957. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02424>
- [28] Peng, L., Wang, H. and Guo, C. (2021) Copper-Catalyzed Enantioselective Difluoromethylation of Amino Acids via Difluorocarbene. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 6376-6381. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c02697>
- [29] Song, H., Li, W., Wang, X., *et al.* (2023) Pentacoordinate Phosphoranes as Versatile Reagents in Fluoroalkylation Reactions. *CCS Chemistry*, **6**, 165-176. <https://doi.org/10.31635/ccschem.023.202302980>
- [30] Song, H., Li, J., Zhang, Y., *et al.* (2023) Photoredox Catalysis-Enabled C-H Difluoromethylation of Heteroarenes with Pentacoordinate Phosphorane as the Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 12013-12023. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01336>