Journal of Organic Chemistry Research 有机化学研究, 2024, 12(2), 220-230
Published Online June 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/jocr
https://doi.org/10.12677/jocr.2024.122019

Hans汉斯

烯烃的不对称双卤化研究进展

陈智超*，王小燕，周兵星

兰州交通大学化学化工学院，甘肃 兰州

收稿日期：2024年3月1日；录用日期：2024年6月11日；发布日期：2024年6月19日

摘　要

目前，自然界已发现近5000多种天然产物中含有一个或多个手性卤素官能团，它们中的绝大多数分子都具有生物活性。为了满足人们对这类天然产物的生物活性研究的需求，我们迫切需要通过合成的方法引入手性单卤或多卤官能团。相应地，烯烃的不对称卤化(包括双卤化反应)作为得到手性卤素官能团最高效的方法之一，近年来受到化学工作者的广泛关注。本文从金属有机催化和有机小分子催化两个角度出发，主要阐述了近年来烯烃的不对称双卤化反应的研究进展。

关键词

不对称合成，双卤化，有机合成，催化

Recent Research Progress of Asymmetric Dihalogenation of Alkenes

Zhichao Chen*, Xiaoyan Wang, Bingxing Zhou

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Jun. 11th, 2024; published: Jun. 19th, 2024

Abstract

At present, nearly 5000 kinds of natural products have been found to contain one or more chiral halogen functional groups. The vast majority of these molecules are biologically active. In order to meet the demand for bioactivity research of these natural products, we urgently need to introduce chiral monohalide or polyhalide functional groups by synthetic methods. Accordingly, asymmetric halogenation of alkenes (including dihalogenation), as one of the most straightforward and effective approaches to access the chiral halogen functional groups, has attracted extensive attention from chemists in recent years. This paper focuses on the research progress of asymmetric dihalo-

*通讯作者。

文章引用: 陈智超, 王小燕, 周兵星. 烯烃的不对称双卤化研究进展[J]. 有机化学研究, 2024, 12(2): 220-230.
DOI: 10.12677/jocr.2024.122019

genation reactions of alkenes in recent years from the perspectives of both metal-organic catalysis and organic small molecule catalysis.

Keywords

Asymmetric Synthesis, Dihalogenation, Organic Synthesis, Catalysis

1. 引言

1.1. 烯烃的不对称双卤化的作用

据最新统计，在自然界中已经发现了近 5000 种卤化天然产物，例如氯磺脂类天然产物等曾引起科学家们的广泛关注(图 1) [1]。在这些天然产物中，大约有一半包含了手性的碳卤键(C-X)。由于通过分离得到的天然产物的数量太少，人们对该类天然产物的生物活性研究尚不够充分和系统[2]。

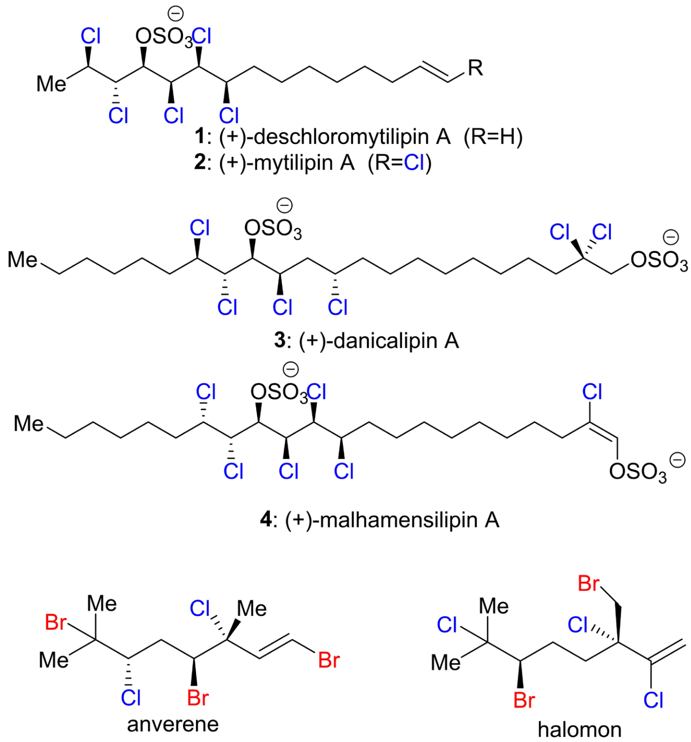

Figure 1. Representative natural products
图 1. 代表性天然产物

此外，卤素原子作为一种很简单的官能团，可以发生在多种类型的官能团转化反应中(图 2)，例如与各种亲核试剂发生的亲核取代反应或者由金属催化的交叉偶联反应等，所以含卤素中间体在有机合成化学中有着广泛的应用。

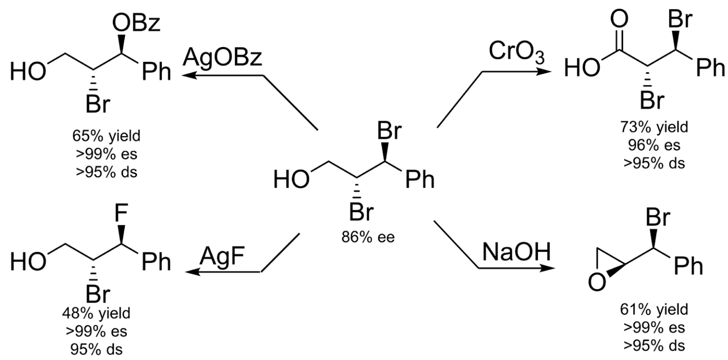

Figure 2. Enriched chiral building blocks enabled by enantiospecific derivatizations
图 2. 通过对映选择性衍生化实现手性产物构建

因此，我们需要通过有机合成的方法引入手性单卤或多卤官能团，从而得到我们想要的产物。在众多方法中，烯烃的卤化官能团化反应是在有机分子中直接引入卤素官能团最直接有效的方法之一，近年来倍受广大化学工作者的关注。

在此基础上，通过改变亲核试剂的种类，该类型反应可以构筑一个 C-X 键同时形成一个 C-C、C-O、C-S、C-N 键或者另一个 C-X 键，新形成的 C-X 键可以快速官能团转化增加分子结构复杂性与多样性[3] [4]。

烯烃的双卤化反应通常一步会形成两个手性中心，具有良好的非对映选择性，但是控制产物的对映选择性却一直是个难题[5]。

1.2. 立体选择性催化的挑战

首先是卤化试剂的使用。分子卤化试剂无法方便且安全的使用，例如溴单质不易取用且具有剧毒性、挥发性和强腐蚀性。此外，通式为$[R_4N]^+$ $[(X_2)_nX]^-$的晶体化合物聚卤化铵盐，其包含有一种或多种分子二卤的等价物，已被证明是烯烃二卤化的常用化合物。

然而，这些试剂或试剂体系都不适合大多数不对称催化二卤化反应，因为这些卤化剂(如二卤素)对烯烃都表现出快速的加成速率。因此，找到合适的卤化试剂对烯烃的不对称双卤化起着至关重要的作用。

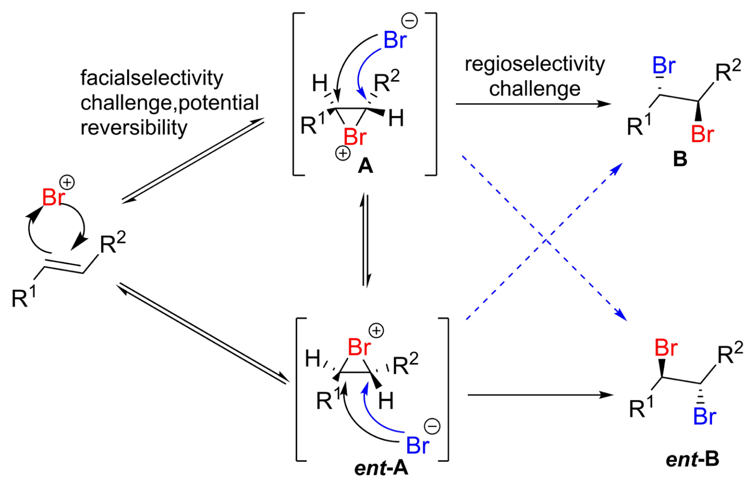

Figure 3. Mechanism of olefin dibromination and challenges for enantioselectivity
图 3. 烯烃二溴化反应机理及对映体选择性的挑战

更重要的是，从对烯烃的卤化加成的机理研究看，反应产物具有对映选择性也有着较大的挑战(图 3)。首先是生成溴鎓离子时的表面选择性，同时在烯烃存在时溴鎓离子会快速外消旋化。而且在溴鎓离子生成后溴负离子进攻的区域选择性也是反应能否得到单一产物的重要因素[6]。

2. 烯烃不对称催化卤化的方法

2.1. 金属有机催化

Henry 课题组在 2003 年报道了首例二价钯催化的烯烃不对称双溴化反应(图 4)，该课题组使用(S)-BINAP 等手性双齿膦配体与二价钯结合催化烯烃不对称双溴化反应时，可以最低以 90%的 ee 值得到产物[7]。但是 Denmark 课题组在 2015 年发表文章称重复了该反应，无论是更换不同的催化剂还是更换底物，反应均只能得到消旋体，并从各种角度分析了 Henry 课题组报道的文章不能完全重复性可能存在问题[8]。

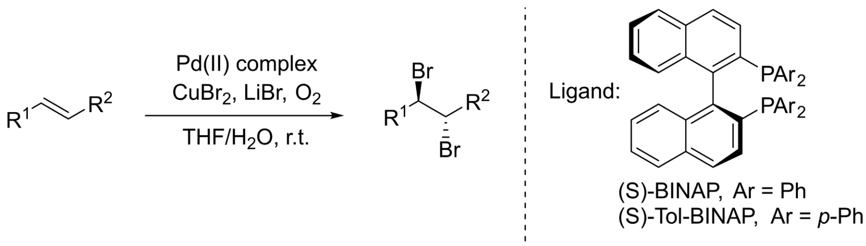

Figure 4. Palladium (II)-Catalyzed asymmetric 1,2-Dibromo Synthesis of alkenes
图 4. 二价钯催化的烯烃不对称双溴化反应

2013 年，Burns 课题组使用化学当量的三异丙醇溴化钛(BrTi(Oi-Pr)$_3$)和手性双醇配体结合首次真正意义上实现了金属有机催化肉桂醇类化合物的不对称双溴化反应(图 5)，该反应通过手性二醇配体与金属钛配位的机理从而控制反应的立体选择性[9]。由于反应使用了当量的手性配体，所以与使用催化量的手性配体相比，反应立体选择性得到了明显的提升。在该反应中 BrTi(Oi-Pr)$_3$ 作为路易斯酸活化二溴丙二酸酯，同时还可以很好的与肉桂醇底物的羟基配位，从而将分子间的双溴化反应转变为类似分子内的反应，更加有利于提高反应的活性以及控制立体选择性。所以从机理上可以得出，BrTi(Oi-Pr)$_3$ 既作为催化剂又作为溴负离子源的结论。

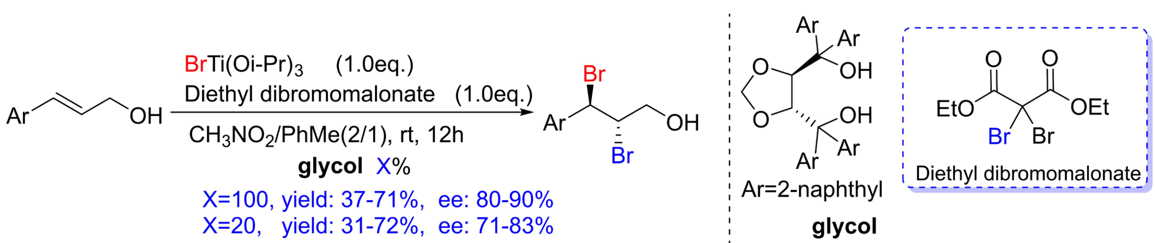

Figure 5. Asymmetric dibromination of cinnamyl alcohols
图 5. 肉桂醇类的不对称双溴化反应

2015 年，Burns 课题组使用席夫碱作为配体，实现了脂肪族取代的烯丙醇类化合物的不对称溴氯化反应[10] [11]。该反应采用三齿手性席夫碱作为配体，三异丙醇氯化钛 ClTi(Oi-Pr)$_3$ 既作为实际催化剂又作为亲核性氯源，NBS 作为亲电性的溴源与烯烃形成溴鎓离子，结果可以以高对映选择性地得到溴氯代产物(图 6)。

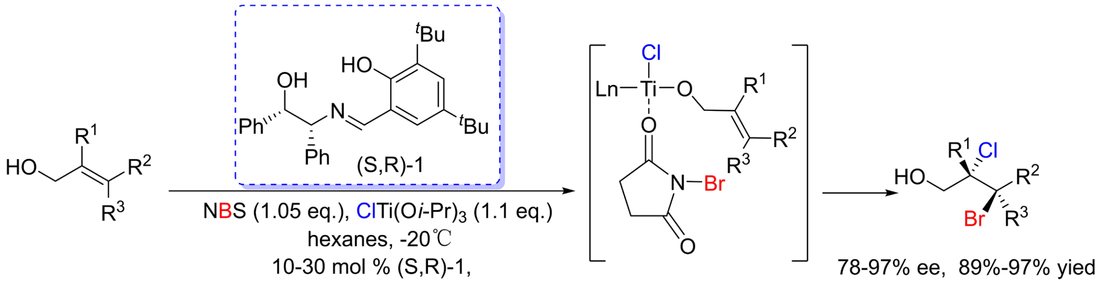

Figure 6. Schiff base and organic titanium compounds catalyze asymmetric bromochlorination of allylic alcohols
图 6. 席夫碱和有机钛化合物催化烯丙醇的不对称溴氯化

2016 年该课题组将烯丙醇类化合物的不对称溴氯化反应衍生到不对称双溴化反应，并且用叔丁氧氯代替 NBS 作为亲电性氯源，与 $ClTi(Oi\text{-}Pr)_3$ 结合使用，在相同的催化体系下实现了烯丙醇类化合物的不对称双氯化反应(图 7) [12]。在此基础上，他们把不对称双氯化、双溴化反应等应用到多氯代硫脂类天然产物的不对称合成中[13] [14] [15]。与此同时，徐利文课题组也对该类反应做了相类似的工作[16]。

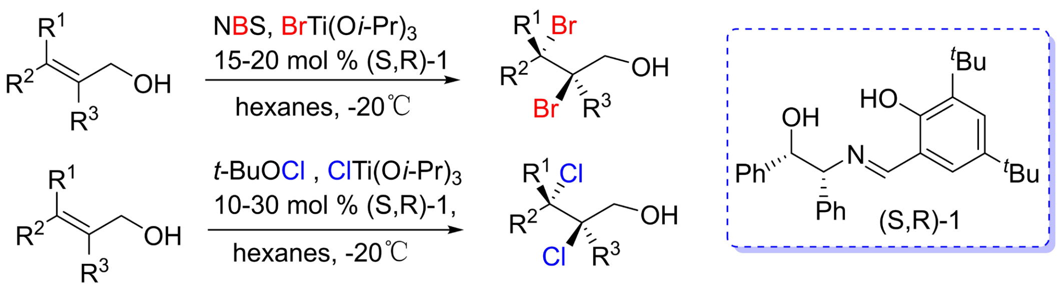

Figure 7. Catalytic enantioselective dihalogenation of allylic alcohols
图 7. 烯丙醇的催化不对称双卤化反应

2023 年四川大学冯小明院士课题组发现了由有机镱催化的缺电子烯烃的不对称二卤化反应[17]。这种高效的方案提供了简单方便的卤素来源，可以方便地获得各种手性 *α*,*β*-二溴化，*α*-溴-*β*-氯化或 *α*,*β*-二氯化羰基衍生物(图 8)。

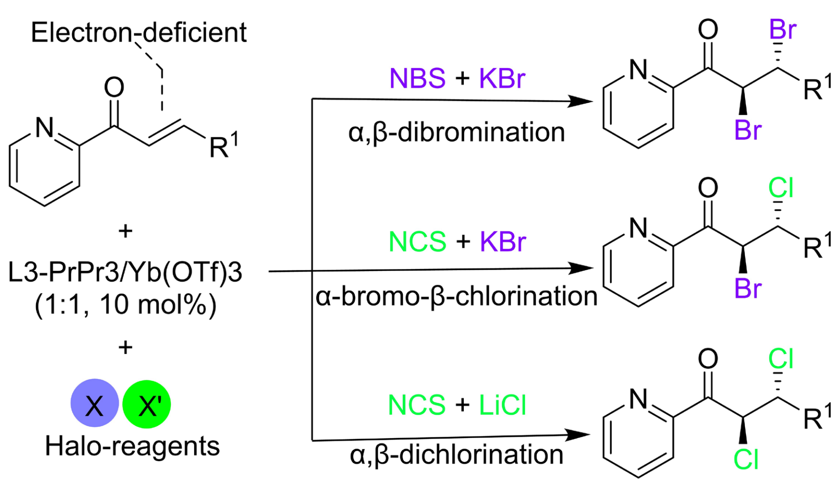

Figure 8. Asymmetric dihalogenation of electron-deficient olefins catalyzed by organic ytterbium
图 8. 有机镱催化的缺电子烯烃的不对称二卤化反应

2.2. 有机小分子催化

Nicolaou 课题组[18]和 Bella 课题组[19]在 2011 年首次报道了有机催化立体选择性的烯烃不对称双氯化反应。他们在反应中使用金鸡纳碱二聚衍生物$(DHQ)_2PHAL$ 作为催化剂，二氯芳基碘试剂作为氯源，在二氯甲烷溶剂中实现了烯丙醇类化合物的不对称双氯化反应(图 9)。

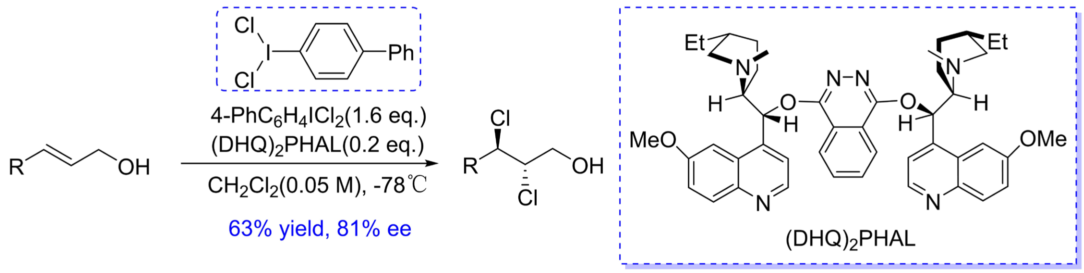

Figure 9. Asymmetric dichlorination of allylic alcohols catalyzed by alkaloids
图 9. 金鸡纳碱二聚衍生物催化的烯丙醇不对称双氯代反应

虽然该反应的 ee 值最高能达到 81%，但是底物取代基的电子效应以及烯烃的顺反结构都对立体选择性有很大影响。如果用三乙基硅基将烯丙醇类底物的羟基替代，反应就只剩下 32%的收率和小于 5%的 ee 值，因此文章分析认为底物烯丙醇的活性氢与催化剂能有效形成氢键从而增强底物与催化剂的相互作用，有利于实现反应的立体控制。

值得注意的是，尽管该反应存在较大局限性，但是 Nicolaou 课题组的这一工作是烯烃催化不对称双卤化邻域取得的开创性成果，拉开了有机工作者对烯烃催化不对称双卤化反应研究的开端。

2017 年，Soltanzadeh 课题组报道了烯丙基酰胺类化合物的不对称双卤化反应[20]。反应在金鸡纳碱二聚衍生物$(DHQD)_2PHAL$ 催化下，用 NBS 或者 1,3-二氯-5,5 二甲基海因(DCDMH)作为亲电试剂，与大大过量的氯化锂(LiCl)为亲核试剂进攻底物，最高可以以 98%的 ee 值得到产物(图 10)。

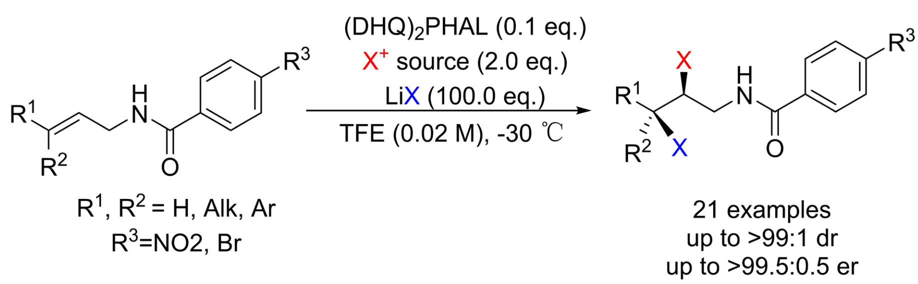

Figure 10. Highly Regio- and enantioselective vicinal dihalogenation of allyl amides
图 10. N-苯甲酰基保护的烯丙胺类化合物不对称双卤代反应

该反应最大的亮点是使用了无机盐 LiCl 为亲核试剂，因为这种无机盐氯负离子与之前报道的烯烃不对称双卤代反应中所使用的亲核性卤源相比不仅亲核能力弱，而且很难与催化剂形成相互作用，所以控制其反应的立体选择性的难度较大。此外，Soltanzadeh 课题组报道的这一反应体系对于顺式烯烃具有良好的底物适用性，无论是芳基还是烷基取代的烯丙胺类底物都能以非常好的立体选择性得到双氯代产物，但是芳基烯烃的反应收率会明显降低。

2016 年，Jacobsen 课题组首次实现了芳基碘试剂催化的烯烃的 1,2-二氟反应(图 11) [21]，该反应对底物有较好的普适性，无论是芳基烯烃还是烷基烯烃都能够很好地兼容。同时，该课题组在反应中对不

DOI: 10.12677/jocr.2024.122019

对称催化进行了尝试。尽管只尝试了以(*E*)-2-苯亚甲基-3-甲基丁酰胺作为底物的一个例子，但是在手性芳基碘试剂催化下，产物能够以 51%的产率和 93%的 ee 值得到手性二氟化产物。

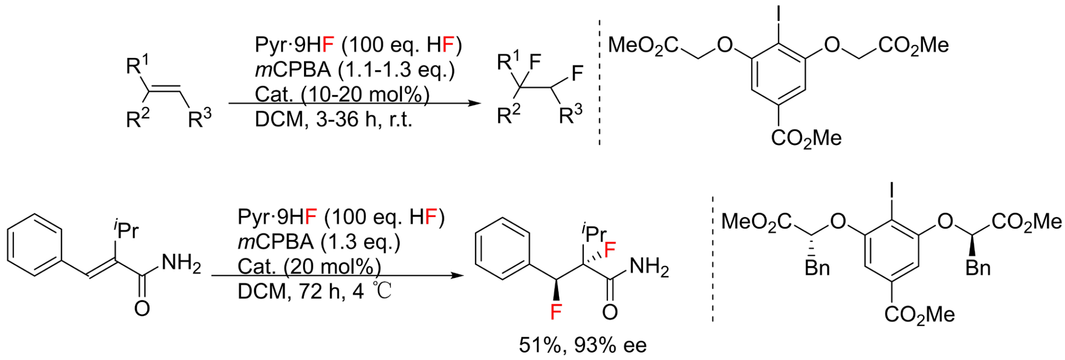

Figure 11. 1,2-difluorination of alkenes catalyzed by aryl iodide
图 11. 芳基碘试剂催化烯烃的 1,2-二氟反应

同年，该小组在相同的手性芳基碘试剂催化下实现了烯烃的不对称 1,1-双氟化反应(图 12) [22]。

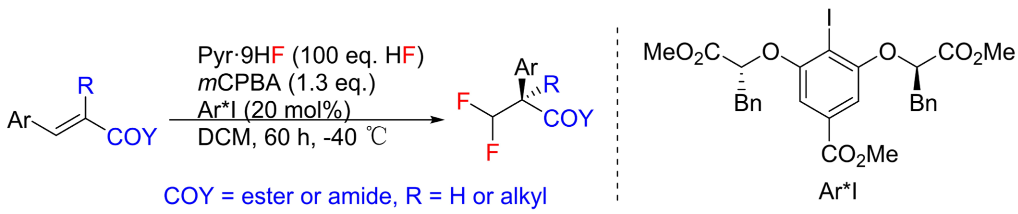

Figure 12. Enantioselective 1,1-difluorination of alkenes catalyzed by chiral aryl iodide
图 12. 手性芳基碘试剂催化烯烃的不对称 1,1-二氟化反应

2019 年，Gilmour 课题组报道了有机碘试剂催化非活化烯烃的双氯化反应[23]。该实验以无机盐氯化铯为氯源、六氟异丙醇作为添加剂在二氯甲烷溶剂中反应，可以得到相应的邻二氯代产物(图 13)。当作者对该体系反应进行不对称催化的尝试时，反应最高只能得到 28%的 ee 值得到产物。

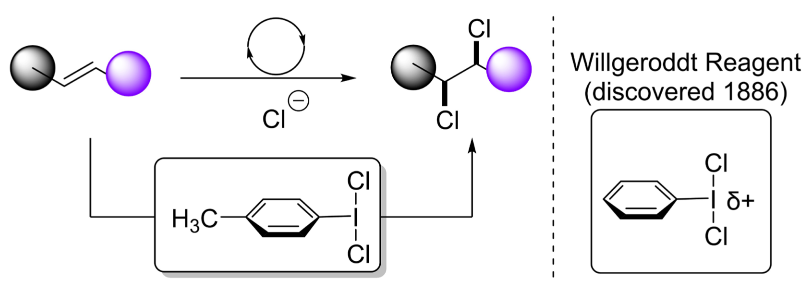

Figure 13. Catalytic dichlorination of unactivated alkenes by aryl iodide
图 13. 有机碘试剂催化非活化烯烃的双氯化反应

除了使用手性芳基碘试剂作为催化剂以外，金鸡纳碱衍生物类催化剂也能高效地催化非官能化的环状烯烃的不对称双卤化反应。2019 年 Hennecke 课题组使用 1,3-二氯-5,5 二甲基海因(DCDMH)和三乙基氯化硅(TESCl)分别作为亲电和亲核氯化试剂，对 *Z* 构型烷基取代苯乙烯进行了催化不对称选择性的二氯化反应[24]。

对于环内烯烃，该反应能取得中等到良好的收率以及较好的对映选择性(图 14)。对于非环状的内烯，反应不仅对映选择性难以控制，非对映选择性也大大降低，证明了该反应可能是经历了碳正离子中间体而不是氯鎓离子中间体的过程。值得一提的是在该文献中，使用无机盐二氟氢化钾(KHF_2)为亲核性氟源，可以实现环内烯烃的不对称氯氟化反应。

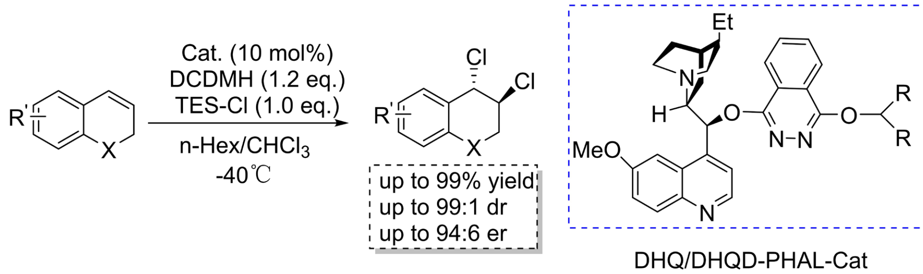

Figure 14. Catalytic enantioselective dichlorination of unfunctionalized cyclic alkenes
图 14. 非官能化的环状烯烃的催化不对称双氯化反应

同年 Denmark 课题组报道了有机硒试剂催化烯烃双氯化反应，与传统的双卤化方法不同，他们得到了顺式加成的产物，而且反应具有良好的非对映选择性(图 15) [25] [26]。相关文献及基础有机化学教科书中阐述的卤素对烯烃的亲电加成通常是立体专一性地反应加成，其过程主要通过形成三元卤环鎓离子，对于原子半径相对较小的氯原子也有形成碳正离子中间体的情况，但反应产物通常还是反式加成产物为主。Denmark 课题组报道的这一工作是首例有机催化的烯烃顺式双氯化反应，并他们设计合成了一系列手性有机硒试剂，对该反应进行不对称催化的尝试，结果最高能够以 52%的 ee 值得到产物。

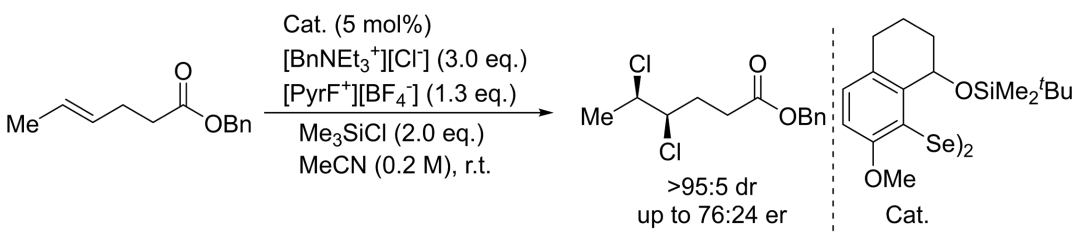

Figure 15. Enantioselective syn-dichlorination of unbiased alkenes
图 15. 有机硒试剂催化的烯烃顺式双氯化反应

2021 年北京大学宋颂教授课题组报道了氧铵盐(TEMPO = 2,2,6,6-四甲基哌啶硝基氧化物)催化烯烃、炔烃和芳烃的高效选择性卤化反应[27]。文章报道了 TEMPO 及其衍生物作为烯烃、炔烃和芳烃亲电卤化反应的活性催化剂(图 16)。这些催化剂是稳定且容易获得的，并且具有足够的活性，可以激活包括 Br^+，I^+或者 Cl^+试剂在内的卤化物。该催化体系适用于各种卤化反应，包括烯烃的卤芳化反应或炔的二溴化反应，这在以前的路易斯碱催化或路易斯酸催化中很少实现。文章还研究了其高催化能力归因于亲电卤化试剂的协同活化模型，其中羰基和卤素原子都被目前的 TEMPO 催化激活。

同年，南方科技大学谭斌教授课题组实现了脲基定向有机催化烯烃和炔的多用途不对称二卤化反应[28]。

在该体系中，尿素有导向地安装在烯烃上，这种操作可以使底物与卤素亲核试剂结合，从而避免了反应中的区域选择性问题(图 17)。此外，该反应也可以使用普通碱卤化物作卤化试剂。同时，作者还将这种合成策略扩展到炔烃，最终形成了轴向手性烯烃。

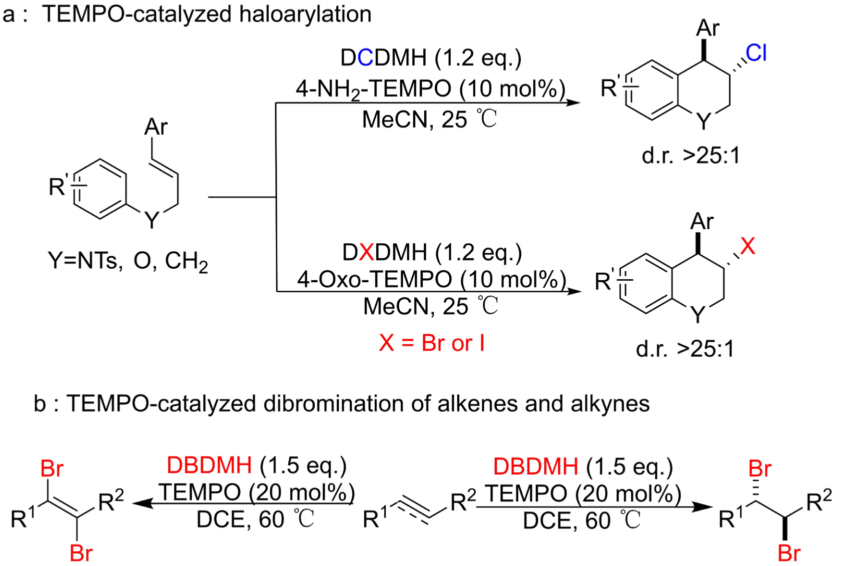

Figure 16. Selective halogenation of alkenes and alkynes by TEMPO and its derivatives catalyze
图 16. TEMPO 及其衍生物催化烯烃及炔烃的卤化反应

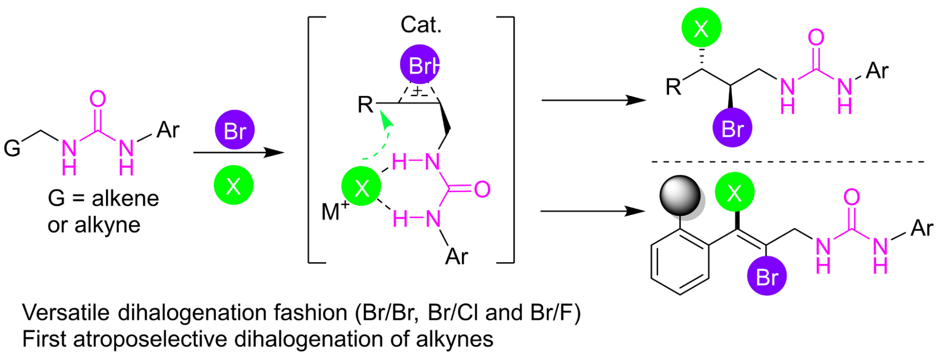

Figure 17. Urea group-directed organocatalytic asymmetric versatile dihalogenation of alkenes and alkynes
图 17. 脲基定向有机催化烯烃和炔的不对称多用途二卤化反应

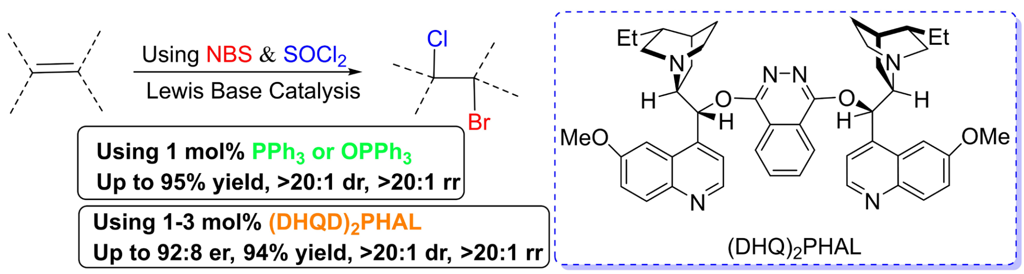

Figure 18. Organophosphorus or cincinona dimers catalyze the bromochlorination of olefins and alkynes
图 18. 有机磷或金鸡纳碱二聚物催化烯烃和炔烃的溴氯化反应

2022 年 Bayeh-Romero 课题组开发了一种高选择性溴氯化烯烃和炔烃的新策略[29]。他们报道了由路易斯碱控制氯化物释放氯源，以此催化不饱和体系的溴氯化反应(图 18)。该方法的主要特点是利用亚硫酰氯，在被路易斯碱催化剂或路易斯碱取代基作用之前，亚硫酰氯作为潜在的氯源。而且作者已经证明

了这种催化、区域选择性和非对映选择性卤化反应的实用性，只需使用 1 mol%的三苯基膦或 TPPO 作为廉价的催化剂。

此外，这种方法还可以扩展到其他各种的二卤化反应，其需要简单地改变所采用的卤化试剂。

3. 总结

总而言之，烯烃的对映选择性二卤化目前仍然是一个值得探索的研究领域，科学家们也正在发现一系列催化的新的不对称二卤化的新策略。邻二卤化物不仅作为活性中间体出现在有机合成化学中，而且广泛存在于具有生物活性的海洋天然产物中。烯烃的二卤化是合成邻二卤化物最直接、最有效的方法。由于手性卤代烃与未反应的烯烃之间总是存在交换过程，引起外消旋，因此烯烃的催化对映选择性二卤化的发展是一个很大的困难。

近年来，烯烃对映选择性二卤化方法的出现及发展使得手性二卤化物合成得以实现，手性二卤化物的需求也得到缓解[30]。虽然目前已知的方法还有待完善，但是这些已经实现的方法在有机合成研究上具有十分重要意义，也因此国内外对于不饱和烷烃的二卤化研究方兴未艾。

参考文献

[1] Chung, W.-J. and Vanderwal, C.D. (2016) Stereoselective Halogenation in Natural Product Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 4396-4434. https://doi.org/10.1002/anie.201506388

[2] Vogel, C.V., Pietraszkiewicz, H., *et al*. (2014) Enantioselective Divergent Syntheses of Several Polyhalogenated *Plocamium* Monoterpenes and Evaluation of Their Selectivity for Solid Tumors. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 12205-12209. https://doi.org/10.1002/anie.201407726

[3] Rodriguez, J. and Dulcère, J.-P. (1993) Cohalogenation in Organic Synthesis. *Synthesis*, **12**, 1177-1205. https://doi.org/10.1055/s-1993-26022

[4] Snyder, S.A., Treitler, D.S. and Brucks, A.P. (2011) Halonium-Induced Cyclization Reactions. *Aldrichimica Acta*, **44**, 27-42.

[5] Denmark, S.E., Kuester, W.E. and Burk, M.T. (2012) Catalytic, Asymmetric Halofunctionalization of Alkenes—A Critical Perspective. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 10938-10953. https://doi.org/10.1002/anie.201204347

[6] Cresswell, A.J., Eey, S.T.-C. and Denmark., S.E. (2015) Catalytic, Stereoselective Dihalogenation of Alkenes: Challenges and Opportunities. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 15642-15682. https://doi.org/10.1002/anie.201507152

[7] El-Qisairi, A.K., Qaseer, H.A., Henry, P.M., *et al*. (2003) New Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric 1,2-Dibromo Synthesis. *Organic Letters*, **5**, 439-441. https://doi.org/10.1021/ol0273093

[8] Denmark, S.E. and Carson, N. (2015) Reinvestigation of a Catalytic, Enantioselective Alkene Dibromination and Chlorohydroxylation. *Organic Letters*, **17**, 5728-5731. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02650

[9] Hu, D.X., Shibuya, G.M. and Burns, N.Z. (2013) Catalytic Enantioselective Dibromination of Allylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 12960-12963. https://doi.org/10.1021/ja4083182

[10] Hu, D.X., Seidl, F.J., Bucher, C. and Burns, N.Z. (2015) Catalytic Chemo-, Regio-, and Enantioselective Bromochlorination of Allylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 3795-3798. https://doi.org/10.1021/jacs.5b01384

[11] Bucher, C., Deans, R.M. and Burns, N.Z. (2015) Highly Selective Synthesis of Halomon, Plocamenone, and Isoplocamenone. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 3795-3798. https://doi.org/10.1021/jacs.5b08398

[12] Landry, M.L., Hu, D.X., McKenna, G.M. and Burns, N.Z. (2016) Catalytic Enantioselective Dihalogenation and the Selective Synthesis of (-)-Deschloromytilipin A and (-)-Danicalipin A. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 5150-5158. https://doi.org/10.1021/jacs.6b01643

[13] Landry, M.L. and Burns, N.Z. (2018) Catalytic Enantioselective Dihalogenation in Total Synthesis. *Accounts of Chemical Research*, **51**, 1260-1271. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00064

[14] Seidl, F.J. and Burns, N.Z. (2016) Selective Bromochlorination of a Homoallylic Alcohol for the Total Synthesis of (-)-Anverene. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **12**, 1361-1365. https://doi.org/10.3762/bjoc.12.129

[15] Burckle, A.J., Vasilev, V.H. and Burns, N.Z. (2016) A Unified Approach for the Enantioselective Synthesis of the

Brominated Chamigrene Sesquiterpenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 11476-11479. https://doi.org/10.1002/anie.201605722

[16] Huang, W.-S., Chen, L., Xu, L.-W., *et al.* (2016) Catalytic Asymmetric Bromochlorination of Aromatic Allylic Alcohols Promoted by Multifunctional Schiff Base Ligands. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **14**, 7927-7932. https://doi.org/10.1039/C6OB01306F

[17] Zhang, D., Pu, M., Liu, Z., Zhou, Y., Yang, Z., Liu, X., Wu, Y.-D. and Feng, X. (2023) Enantioselective Anti-Dihalogenation of Electron-Deficient Olefin: A Triplet Halo-Radical Pylon Intermediate. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 4808-4818. https://doi.org/10.1021/jacs.2c13810

[18] Nicolaou, K.C., Simmons, N.L., Ying, Y., *et al.* (2011) Enantioselective Dichlorination of Allylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 8134-8137. https://doi.org/10.1021/ja202555m

[19] Monaco, M.R. and Bella, M. (2011) A Formidable Challenge: Catalytic Asymmetric Dichlorination. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 11044-11046. https://doi.org/10.1002/anie.201104843

[20] Soltanzadeh, B., Jaganathan, A., Yi, Y., Yi, H., Staples, R.J. and Borhan, B. (2017) Highly Regio- and Enantioselective Vicinal Dihalogenation of Allyl Amides. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 2132-2135. https://doi.org/10.1021/jacs.6b09203

[21] Banik, S.M., Medley, J.W. and Jacobsen, E.N. (2016) Catalytic, Diastereoselective 1,2-Difluorination of Alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 5000-5003. https://doi.org/10.1021/jacs.6b02391

[22] Banik, S.M., Medley, J.W. and Jacobsen, E.N. (2016) Catalytic, Asymmetric Difluorination of Alkenes to Generate Difluoromethylated Stereocenters. *Science*, **353**, 51-54. https://doi.org/10.1126/science.aaf8078

[23] Sarie, J.C., Neufeld, J., Daniliuc, C.G. and Gilmour, R. (2019) Catalytic Vicinal Dichlorination of Unactivated Alkenes. *ACS Catalysis*, **9**, 7232-7237. https://doi.org/10.1021/acscatal.9b02313

[24] Wedek, V., Van Lommel, R., Daniliuc, C.G., Proft, F.D. and Hennecke, U. (2019) Organocatalytic, Enantioselective Dichlorination of Unfunctionalized Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 9239-9243. https://doi.org/10.1002/anie.201901777

[25] Gilbert, B.B., Eey, S.T.-C., Ryabchuk, P., Garry, O. and Denmark, S.E. (2019) Organoselenium-Catalyzed Enantioselective Syn-Dichlorination of Unbiased Alkenes. *Tetrahedron*, **75**, 4086-4098. https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.054

[26] Cresswell, A.J., Eey, S.T.-C. and Denmark, S.E. (2015) Catalytic, Stereospecific Syn-Dichlorination of Alkenes. *Nature Chemistry*, **7**, 146-152. https://doi.org/10.1038/nchem.2141

[27] Wang, W., Li, X., Yang, X., Ai, L., Gong, Z., Jiao, N. and Song, S. (2021) Oxoammonium Salts Are Catalysing Efficient and Selective Halogenation of Olefins, Alkynes and Aromatics. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3873. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24174-w

[28] Wu, S., Xiang, S.-H., Li, S., Ding, W.-Y., Zhang, L., Jiang, P.-Y., Zhou, Z.-A. and Tan, B. (2021) Urea Group-Directed Organocatalytic Asymmetric Versatile Dihalogenation of Alkenes and Alkynes. *Nature Catalysis*, **4**, 692-702. https://doi.org/10.1038/s41929-021-00660-8

[29] Lubaev, A.E., Rathnayake, M.D., Eze, F. and Bayeh-Romero, L. (2022) Catalytic Chemo-, Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Bromochlorination of Unsaturated Systems Enabled by Lewis Base Controlled Chloride Release. *Journal of the American Chemical Society*, **144**, 13294-13301. https://doi.org/10.1021/jacs.2c04588

[30] Bock, J., Guria, S., Wedek, V. and Hennecke, U. (2020) Enantioselective Dihalogenation of Alkenes. *Chemistry*: *A European Journal*, **27**, 4517-4530. https://doi.org/10.1002/chem.202003176