

新型二氟甲基合成子: 合成手性二氟甲基化胺

唐莅钧, 刘童, 李志恒, 徐浩*

华中师范大学化学学院, 武汉 430079

* 联系人, E-mail: hao.xu@ccnu.edu.cn

Novel CF₂H synthon: synthesis of chiral difluoromethylated amines

Lijun Tang, Tong Liu, Zhi-Heng Li & Hao Xu*

College of Chemistry, Central China Normal University, Wanhua 430079, China

* Corresponding author, E-mail: hao.xu@ccnu.edu.cn

doi: 10.1360/CSB-2025-0418

二氟甲基(CF₂H)凭借其独特的理化性质, 在药物化学与分子设计领域备受关注^[1]. 因此, 开发高效合成含二氟甲基手性化合物的方法具有重要意义. 目前, 构建含二氟甲基手性中心的主流策略依赖于亲核/亲电型CF₂H合成子的对映选择性功能化, 但该策略受到较低的反应性和对映选择性差的限制^[2~7]. 近期也有研究报道了铜催化偕二氟烯烃氢胺化策略, 进一步丰富了过渡金属催化合成二氟甲基胺的方法体系^[8]. 近十年来, 过渡金属催化对映选择性氟烷基化已取得显著进展^[9,10], 但其在自由基二氟烷基化领域的应用仍相对滞后, 其主要原因有以下两点: (1) CF₂H相较于CF₃表现出更弱的吸电子能力, 导致自由基中间体稳定性降低, 难以实现高效催化循环; (2) CF₂H基团比CF₃基团具有较小的空间位阻, 削弱了配体的手性诱导能力, 致使立体选择性调控效率降低.

中国科学技术大学王细胜团队长期致力于过渡金属催化氟烷基化反应研究, 特别是通过镍催化策略实现高对映选择性合成含氟手性分子^[11~14]. 2024年, 其团队开发了镍催化三氟甲硫基苄基溴与芳基锌试剂的不对称Negishi交叉偶联反应, 成功构建了含三氟甲硫基的双芳基手性叔碳中心, 并通过机理研究揭示了单电子转移与自由基捕获的催化路径^[13]. 近期, 他们基于自由基化学理念, 创新性地将异吲哚啉酮作为关键骨架引入反应体系, 通过设计的自由基CF₂H合成子实现了一系列手性二氟甲基化胺的合成, 相关研究成果发表于*Nature Communications*^[15].

王细胜团队设计将异吲哚啉酮引入卤代烷烃, 用以构建

自由基CF₂H合成子, 主要基于以下几点: (1) 氮原子对自由基的稳定作用; (2) 羰基氧的配位功能; (3) 异吲哚啉酮的空间位阻效应. 研究团队首先通过系统筛选手性双噁唑啉配体, 发现适度增加配体空间位阻能够显著提升反应的对映选择性和产率, 但过高的位阻会导致手性控制失效. 在此基础上, 还进一步筛选了镍盐、溶剂、添加剂, 最终在温和条件下实现了二氟甲基手性中心的高效构建(图1). 该研究通过配体与反应条件的协同调控, 为不对称自由基化学中氟化手性分子的合成提供了新思路.

接着, 他们系统考察了芳基锌试剂和CF₂H取代的烷基氯化物的底物普适性. 反应对吸电子基团(CF₃)、给电子基团(OMe)、稠环及多取代芳烃均表现出优异兼容性, 均能以高于90% ee值得到目标产物. 为验证方法的实用性, 研究团队进一步在(L)-薄荷醇、(L)-冰片、叶醇等生物活性分子骨架中引入手性二氟甲基片段, 成功构建了相应的手性二氟甲基化产物, 进而证实了该方法具有开发手性二氟甲基药物的潜在实用价值(图2).

机理研究表明, 该反应机理涉及Ni(I)物种通过还原烷基氯化物生成烷基自由基, 随后被芳基Ni(II)物种捕获形成Ni(III)中间体, 随后经历还原消除反应生成产物, 同时Ni(I)物种再生并进入下一催化循环, 从而完成Ni(I)→Ni(III)→Ni(I)的氧化还原循环过程.

王细胜团队开发了一种镍催化不对称Negishi交叉偶联新方法, 通过自由基CF₂H合成子高效构建含二氟甲基手性中心的胺类化合物. 该方法条件温和、官能团耐受性好、对映

引用格式: 唐莅钧, 刘童, 李志恒, 等. 新型二氟甲基合成子: 合成手性二氟甲基化胺. 科学通报, 2025, 70: 4009–4011

Tang L, Liu T, Li Z-H, et al. Novel CF₂H synthon: synthesis of chiral difluoromethylated amines (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 4009–4011, doi: 10.1360/CSB-2025-0418

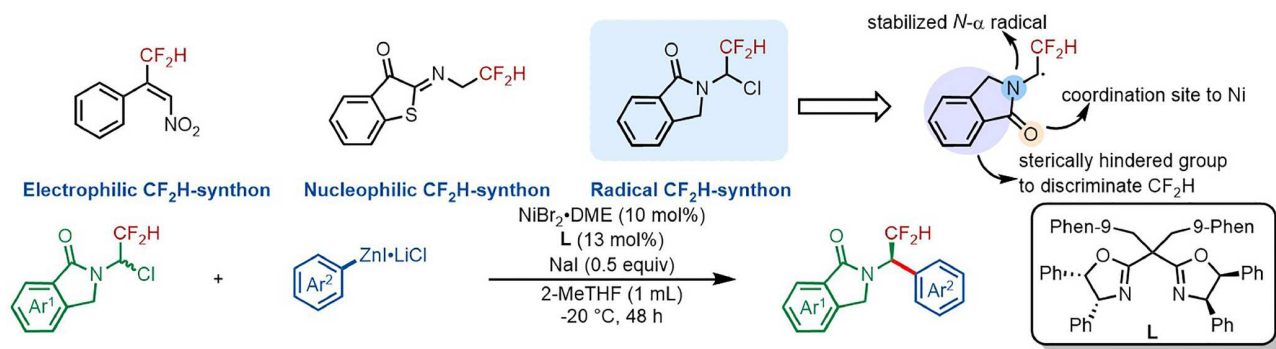


图 1 (网络版彩色)镍催化不对称Negishi偶联合成二氟甲基化胺的反应设计

Figure 1 (Color online) Reaction design for nickel-catalyzed asymmetric Negishi coupling for the synthesis of difluoromethylated amines

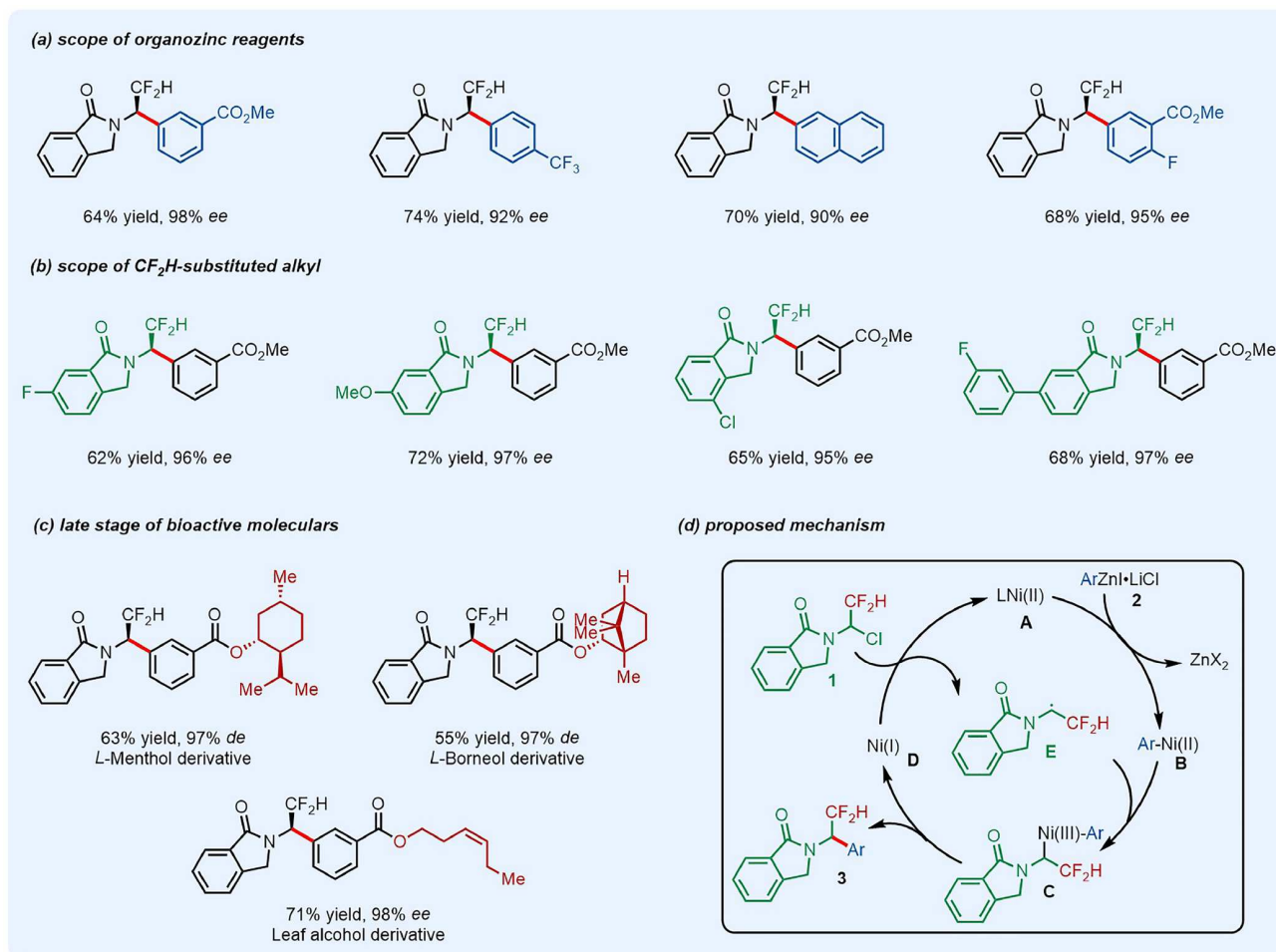


图 2 (网络版彩色)反应的底物范围(a, b)、合成应用(c)及反应机理(d)

Figure 2 (Color online) Substrate scope (a, b), synthetic applications (c) and proposed mechanism (d)

选择性高，为复杂生物分子的后期修饰及手性药物开发提供了新策略。该技术显著推动了含氟合成子的设计与应用，为

生物活性手性氟化物的高效合成开辟了模块化路径，在药物发现与绿色合成领域展现出重要潜力。

参考文献

- 1 Meanwell N A. Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design. *J Med Chem*, 2018, 61: 5822–5880
- 2 Yu X, Bai H, Wang D, et al. A convenient approach to difluoromethylated all-carbon quaternary centers via Ni(II)-catalyzed enantioselective Michael addition. *RSC Adv*, 2018, 8: 19402–19408
- 3 Gao F, Guo Y, Sun M, et al. Catalytic asymmetric construction of tertiary carbon centers featuring an α -difluoromethyl group with $\text{CF}_2\text{H-CH}_2\text{-NH}_2$ as the “building block”. *Org Lett*, 2021, 23: 2584–2589
- 4 Peng L, Wang H, Guo C. Copper-catalyzed enantioselective difluoromethylation of amino acids via difluorocarbene. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 6376–6381
- 5 Zhao X, Wang C, Yin L, et al. Highly enantioselective decarboxylative difluoromethylation. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 29297–29304
- 6 Banik S M, Medley J W, Jacobsen E N. Catalytic, asymmetric difluorination of alkenes to generate difluoromethylated stereocenters. *Science*, 2016, 353: 51–54
- 7 Bai D, Wu F, Chang L, et al. Highly regio- and enantioselective hydrosilylation of *gem*-difluoroalkenes by nickel catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202114918
- 8 Bai D, Guo Y, Ma D, et al. Copper-catalyzed hydroamination of *gem*-difluoroalkenes access to diversified α -difluoromethyl amines. *Org Lett*, 2023, 25: 533–537
- 9 Min Y, Sheng J, Yu J L, et al. Diverse synthesis of chiral trifluoromethylated alkanes via nickel-catalyzed asymmetric reductive cross-coupling fluoroalkylation. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 9947–9952
- 10 Wu B B, Xu J, Bian K J, et al. Enantioselective synthesis of secondary β -trifluoromethyl alcohols via catalytic asymmetric reductive trifluoroalkylation and diastereoselective reduction. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 6543–6550
- 11 Jin R X, Wu B B, Bian K J, et al. Asymmetric construction of allylicstereogenic carbon center featuring atrifluoromethyl group via enantioselective reductive fluoroalkylation. *Nat Commun*, 2022, 13: 7035
- 12 He Y, Bian K J, Wu B B, et al. Ligand-promoted, enantioconvergent synthesis of aliphatic alkanes bearing trifluoromethylated stereocenters via hydrotrifluoroalkylation of unactivated alkenes. *Chin J Chem*, 2022, 40: 1531–1536
- 13 Hu D D, Nie T M, Xiao X, et al. Enantioselective construction of C–SCF₃ stereocenters via nickel catalyzed asymmetric Negishi coupling reaction. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202400308
- 14 Li Y B, Hu D D, Ren W R, et al. Hydrogen bonding interaction enabled asymmetric C–H acylation of trifluoroethanol by dual nickel/photoredox catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64: e202424324
- 15 Liu P, He Y, Jiang C H, et al. CF_2H -synthon enables asymmetric radical difluoroalkylation for synthesis of chiral difluoromethylated amines. *Nat Commun*, 2025, 16: 599