

# 单氟甲基化试剂研究进展：从单氟甲基化试剂到合成策略与应用

阿卜拉江·麦麦提敏, 阿布都热西提·阿布力克木

新疆师范大学化学化工学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2026年3月22日; 录用日期: 2026年4月20日; 发布日期: 2026年4月27日

## 摘要

单氟甲基(-CH<sub>2</sub>F)作为甲基的生物电子等排体及羟甲基的结构模拟物, 在药物化学中占据重要地位。本文系统梳理了单氟甲基化试剂从1963年氟代乙酸乙酯的合成, 到2026年光氧化还原开环氟磺酰化反应的发展历程, 分析了现有试剂在合成路线、成本、安全性和底物适用范围等方面的不足。在此基础上, 重点总结了三大合成策略的最新进展: 其一, N-单氟甲基砌块模块化策略(包括可分离的N-CH<sub>2</sub>F氨基甲酰氟/硫代氨基甲酰氟, 以及连续酰化-氟化方法), 实现了N-单氟甲基酰胺、甲酰胺、氨基甲酸酯和炔酰胺的高效构建; 其二, 烯炔单氟甲基化策略(涵盖钯催化氨基氟化、银催化自由基串联、钴/钴光催化、无光催化ATRA等多种模式), 实现了从苯乙烯到未活化烯炔的转化; 其三, 炔炔单氟甲基化策略(包括金催化条件驱动发散合成和光催化XAT介导的高Z/E选择性反应), 以及芳环过渡金属催化的交叉偶联策略(镍催化、铜催化等)。当前研究呈现出试剂创新、策略多样化、绿色化学与理性设计四大趋势, 但仍面临发展普适性方法、实现复杂分子后期选择性修饰以及深入理解反应机理等挑战。

## 关键词

单氟甲基化试剂, 模块化砌块, 加成反应, 光催化, 金属催化, 烯炔, 炔炔, 芳炔

# Research Progress in Monofluoromethylating Reagents: From Reagents to Synthetic Strategies and Applications

Ablajan Mamtimin, Abulikemu Abudu Rexit

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang Normal University, Urumqi Xinjiang

Received: March 22, 2026; accepted: April 20, 2026; published: April 27, 2026

文章引用: 阿卜拉江·麦麦提敏, 阿布都热西提·阿布力克木. 单氟甲基化试剂研究进展: 从单氟甲基化试剂到合成策略与应用[J]. 化学工程与技术, 2026, 16(3): 149-161. DOI: 10.12677/hjct.2026.163015

## Abstract

The monofluoromethyl group (-CH<sub>2</sub>F) is a pivotal bioisostere of methyl and a structural mimic of hydroxymethyl in medicinal chemistry. This review traces the evolution of monofluoromethylating reagents from ethyl fluoroacetate (1963) to photoredox ring-opening fluorosulfonylation (2026), critiquing their limitations in synthetic routes, cost, safety, and scope. It then spotlights three key strategic advances: (i) modular N-CH<sub>2</sub>F building blocks (isolable carbamoyl/thiocarbamoyl fluorides and sequential acylation-fluorination) for efficient access to N-monofluoromethyl amides, formamides, carbamates, and alkynamides; (ii) alkene monofluoromethylation (Pd catalysis, Ag radical cascades, Co/photocatalysis, and photocatalyst-free ATRA) enabling transformations from styrenes to unactivated alkenes; and (iii) alkyne monofluoromethylation (Au-catalyzed divergent synthesis and photocatalytic XAT with high Z/E selectivity), along with transition metal-catalyzed cross-coupling on arenes (Ni, Cu). Current trends—reagent innovation, strategic diversification, green chemistry, and rational design—are evident, yet challenges persist in developing general methods, achieving late-stage selective modification of complex molecules, and elucidating reaction mechanisms.

## Keywords

Monofluoromethylating Reagents, Modular Building Blocks, Addition Reactions, Photocatalysis, Metal Catalysis, Alkenes, Alkynes, Arenes

Copyright © 2026 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

氟原子凭借其极高的电负性和微小的原子半径[1], 一旦被引入有机分子结构中, 便能显著改变化合物的物理、化学及生物特性[2]。氟甲基化反应作为有机合成中一项至关重要的修饰策略[3] [4], 其核心在于选择性地氟原子或含氟基团引入有机分子骨架[5]。这不仅是提升药物分子或有机材料活性的高效手段, 更是能够通过调节分子极性、增强结构稳定性及优化生物活性, 实现对有机分子物理化学性质的深度调控[6]。含氟化合物在药物化学[7] [8]、材料科学及农业化学[9]等多个领域均展现出巨大的应用潜力[10]。

在自然界中, 含有单氟甲基(-CH<sub>2</sub>F)的有机化合物极为罕见[11], 目前仅从聚花毒鼠子、卡特利链霉菌、秃裸链霉菌及毒鼠子等少数特定环境下的植物中分离得到[12], 这主要源于生物体利用氟离子进行生物合成的途径十分有限。凭借其可模拟甲基(CH<sub>3</sub>)和羟甲基(CH<sub>2</sub>OH)立体电子特性的独特优势[13], 单氟甲基已被成功引入多种药物分子设计中, 如氟哌啶醇、氟布洛芬、氟喹酮、氟托溴铵、丙酸氟替卡松等(见图 1)。这种从自然界稀少存在到人工合成广泛应用的反差, 不仅凸显了单氟甲基独特的结构价值[14], 也体现了化学合成在挖掘和利用稀有结构单元方面的巨大潜力。

## 2. 单氟甲基化试剂的发展历程

1764 年马格拉夫从萤石与硫酸中得到氟硅酸与氢氟酸混合物, 但因氢氟酸毒性强且难分离, 氟化学发展受限, 直至 1886 年莫瓦桑电解制得单质氟, 氟化学研究才起步[15]。1963 年 Bruce Englund 等合成

氟代乙酸乙酯[16],为含氟有机化合物开辟了重要途径,此后其独特的理化性质与生物活性受到广泛关注,推动了大量含氟有机物的合成与发展。

随着氟化学的发展,有机分子的氟甲基化虽已取得长足进步,但通过自由基过程直接构建 C-CH<sub>2</sub>F 键的单氟甲基化方法仍存在显著不足[17]。特别是针对单氟甲基化试剂的开发,目前仍面临合成路径不完善等关键科学问题亟待解决[18]。现有单氟甲基化试剂存在种类多但是合成路径复杂[19]、成本高昂[20]、操作危险性高[21]及适用范围有限[22]等缺陷,其合成体系尚未完全成熟。

2006年 Barbar 等人[22]在 *Organic Letters* 报道了一种高产率的氟代苯并噻唑基砜的合成方法(见图2)。以2-巯基苯并噻唑为起始原料,在DMF中与苄基溴反应,以93%的收率制备苯并噻唑基硫醚;随后经m-CPBA氧化,以94%的收率得到相应的砜。该砜在甲苯溶剂中,以LDA为碱,于-85℃下攫取 $\alpha$ -氢后,加入固体NFSi进行氟化,以90%的收率获得目标产物 $\alpha$ -氟代苯并噻唑基砜。该方法适用于不同取代基的底物,相应氟化产物的收率在82%~87%之间。

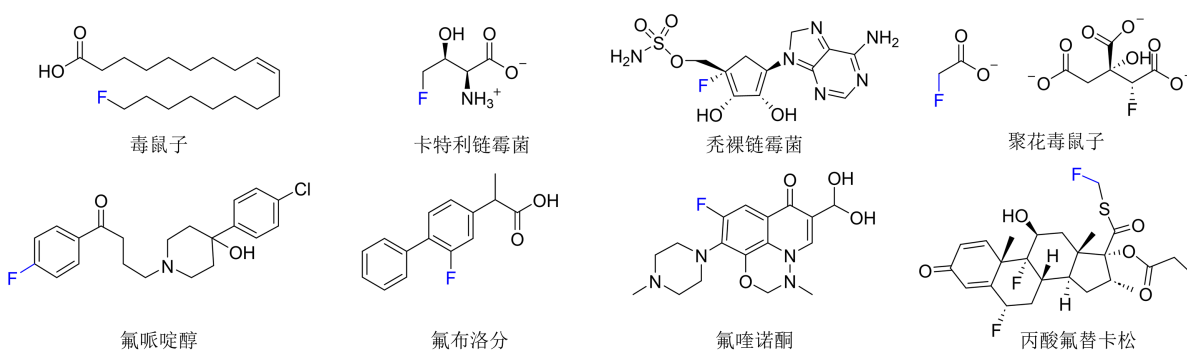


Figure 1. Fluorine-containing and monofluoromethyl group-bearing organic drug molecules

图1. 含氟和单氟甲基基团的有机药物分子

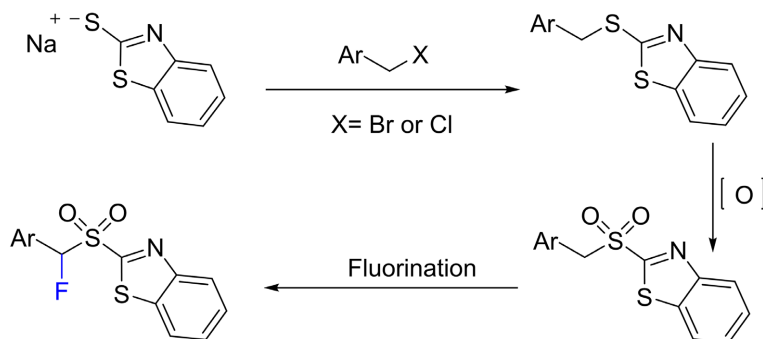


Figure 2. Synthesis of fluorobenzothiazolyl sulfone

图2. 氟代苯并噻唑基砜的合成方法

2012年,胡金波教授课题组[23]在 *Organic Letters* 期刊上报道了 $\alpha$ -碘代氟甲基砜的合成方法(见图3)。以氟甲基砜为原料,DMF为溶剂,在叔丁醇钾作用下与NIS发生单碘化反应,以74%的收率制得相应的 $\alpha$ -碘代氟甲基砜衍生物。该方法同样适用于含有2-吡啶基和2-苯并噻唑基等不同取代基的氟甲基砜底物,均可顺利获得相应的碘化产物。

2017年,沈其龙团队[1]在 *Angewandte Chemie International Edition* 上报道了两种新型亲电单氟甲基化试剂——S-单氟甲基-S-苄基-双(甲氧羰基)甲基铈叶立德的合成与应用(见图4)。以甲基芳基硫醚为原料,经氯化反应制得氯甲基苄基硫醚;随后在CsF作用下发生卤素交换,生成氟甲基芳基硫醚中间体。

以二氯甲烷为溶剂, 在  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  催化下与重氮丙二酸二甲酯发生卡宾插入反应, 最终以 69% 的收率得到单氟甲基取代的硫叶立德试剂。

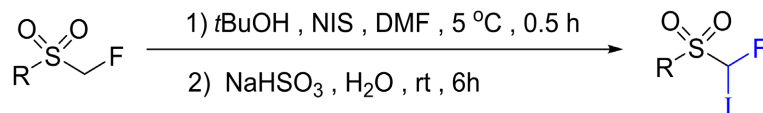


Figure 3. Preparation of monofluoromethylating reagents

图 3. 单氟甲基化试剂的制备

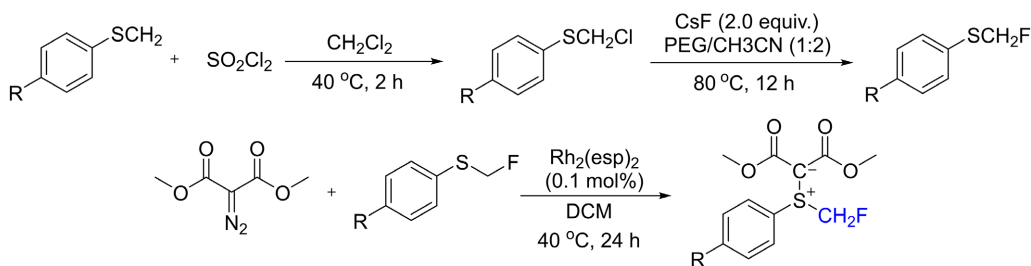


Figure 4. Synthetic route of S-(monofluoromethyl)-S-phenyl-bis(methoxycarbonyl)methylsulfonium ylide

图 4. S-单氟甲基-S-苯基-双(甲氧羰基)甲基硫叶立德的合成路线

2023 年, Veliks 团队[13]在 *Angewandte Chemie International Edition* 上报了新型氟化试剂苯基- $\lambda^3$ -碘烷二基双(2-氟乙酸酯)的合成。以单氟代乙酸乙酯为原料, 经碱性条件下水解并酸化, 制得一氟乙酸。所得一氟乙酸在强氧化剂 Oxone 存在下与碘苯反应, 以 81% 的收率得到苯基- $\lambda^3$ -碘烷二基双(2-氟乙酸酯)。该反应操作简便, 产物以白色絮状固体形式析出, 可不经进一步纯化直接使用(见图 5)。

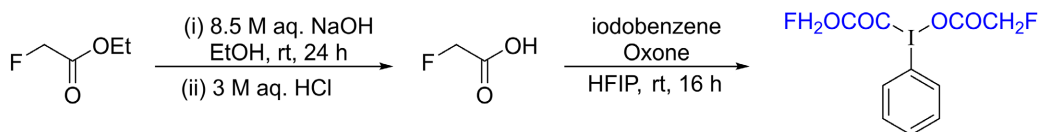


Figure 5. Synthetic route of phenyl- $\lambda^3$ -iodanediyl bis(2-fluoroacetate)

图 5. 苯基- $\lambda^3$ -碘烷二基双(2-氟乙酸酯)的合成路线

2026 年, Li, Qi, Li, Wang 等团队[24]在 *Organic Letters* 上报了光氧化还原催化的亚甲基环丁醇自由基开环氟磺酰胺化/氟磺酰甲基化反应(见图 6)。其中单氟甲基化试剂合成如下: NFSAP 由 1-氨基吡啶鎓盐与  $\text{SO}_2\text{F}_2$  反应后经甲基化制得(两步收率 66%); BMSF 由二溴甲烷经亚磺化、氯化化和氟化三步合成(总收率 38%)。NFSAP 可高效产生  $\cdot\text{NSO}_2\text{F}$  自由基, 但对水敏感; BMSF 是重要磺酰氟试剂, 但合成收率偏低。两者通过光催化构建了含  $\text{FSO}_2\text{CH}_2\text{-/FSO}_2\text{N-}$  的  $\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物, 在药物酶抑制剂开发中潜力巨大。

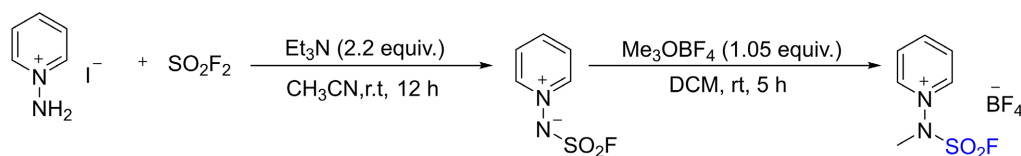


Figure 6. Synthesis of N-fluorosulfonamidopyridinium salts

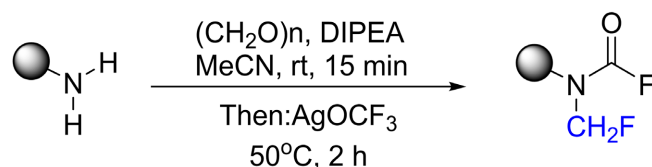
图 6. N-氟磺酰胺基吡啶鎓盐的合成

本章回顾了单氟甲基化试剂从 18 世纪到 2026 年的发展历程。1963 年氟代乙酸乙酯的合成开启了该领域研究, 随后涌现了氟代苯并噻唑基砜、 $\alpha$ -碘代氟甲基砜、硫叶立德、高价碘及光氧化还原开环氟磺酰

化等策略。这些方法在产率、选择性、操作简便性及药物化学应用上各具优势和重要应用潜力。然而, 现有试剂仍普遍存在合成路线复杂、成本高、操作危险或适用范围有限等不足。

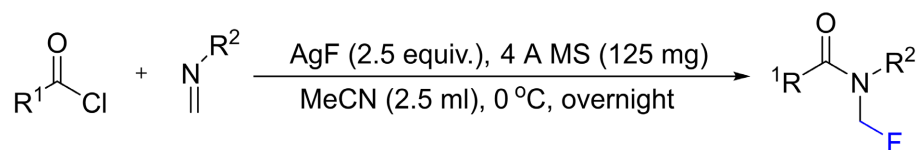
### 3. N-CH<sub>2</sub>F 构建模块的开发

2025 年, Schoenebeck 团队[25]在 *Angewandte Chemie International Edition* 上报道了首例 N-单氟甲基化(硫代)氨基甲酸酯、甲酰胺及炔酰胺的通用合成方法(见图 7)。该策略以 N-CH<sub>2</sub>F 氨基甲酰氟为关键砌块, 通过原位生成亚胺并利用 AgOCF<sub>3</sub> 一步构建, 解决了 N-单氟甲基胺易脱氟化氢的难题。方法兼容芳胺、烷基胺及复杂药物分子, 并可进一步转化为炔酰胺等功能衍生物, 为 N-羰基家族提供了高效的单氟甲基化平台。



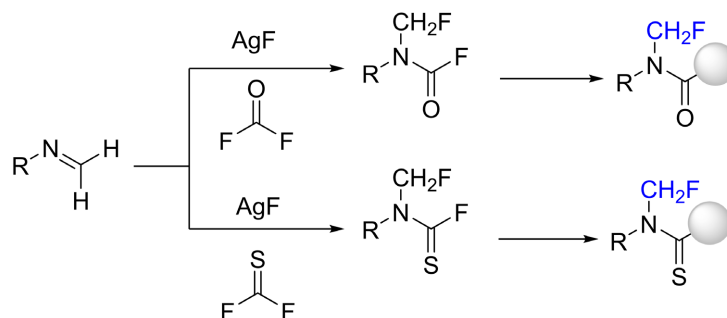
**Figure 7.** Synthetic route of N-monofluoromethylcarbamoyl fluoride building block via AgOCF<sub>3</sub>-mediated one-pot method  
**图 7.** AgOCF<sub>3</sub> 介导的一锅法 N-单氟甲基氨基甲酰氟砌块合成路线

2025 年, 中山大学刘建波团队[26]在 *Nature Chemistry* 上报道了长期存在争议的 N-单氟甲基酰胺的合成、分离与储存方法(见图 8)。该团队以亚胺和酰氯为原料, 通过连续酰化 - 氟化策略, 在 AgF 作用下一步构建 N-CH<sub>2</sub>F 酰胺键。该工作证实了 N-单氟甲基酰胺的稳定性存在, 为肽类药物设计和<sup>18</sup>F 放射性标记提供了新途径。



**Figure 8.** Preparation of N-CH<sub>2</sub>F amides via one-pot sequential acylation-fluorination  
**图 8.** 一锅法连续酰化 - 氟化制备 N-CH<sub>2</sub>F 酰胺

2025 年, 南京理工大学易文斌团队[27]在 *Angewandte Chemie International Edition* 上报道了两种可分离的 N-单氟甲基砌块——N-CH<sub>2</sub>F 硫代氨基甲酰氟和 N-CH<sub>2</sub>F 氨基甲酰氟的合成方法(见图 9)。该方法为 N-CH<sub>2</sub>F 化合物的构建提供了模块化平台, 有望解锁其在药物化学领域的应用潜力。



**Figure 9.** Modular synthesis of N-monofluoromethyl building blocks based on thiophosgene/BTC  
**图 9.** 基于硫光气/BTC 的 N-单氟甲基砌块模块化合成

多个研究团队在 N-单氟甲基化领域取得了突破性进展。通过发展以 N-CH<sub>2</sub>F 氨基甲酰氟或硫代氨基

甲酰氟为核心的可分离砌块, 结合原位亚胺生成或连续酰化-氟化策略, 成功实现了(硫代)氨基甲酸酯、甲酰胺、炔酰胺以及长期存在争议的 N-单氟甲基酰胺的高效合成。这些方法兼容多种芳胺、烷基胺及复杂药物分子, 解决了 N-单氟甲基胺易脱氟化氢的难题, 为药物化学和放射性标记提供了模块化平台。

## 4. 烯烃的单氟甲基化

### 4.1. 金属催化烯烃的单氟甲基化

2013年, Ritter 团队[28]在 *Angewandte Chemie International Edition* 上发表的综述《Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups》中, 系统总结了包括烯烃单氟甲基化在内的多种氟化策略。其中, 重点介绍了 Liu 课题组发展的钯催化分子间 1,2-区域选择性氨基氟化反应: 以苯乙烯类为底物, 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> 为催化剂、7.5 mol% bathocuproine 为配体, 2.5 equiv. NFSI 为亲电氟源, 在二氧六环中、40°C~50°C 反应 10 h, 实现苄位氨基与末端氟的高效引入, 构建含  $\alpha$ -氨基- $\beta$ -氟结构的产物(见图 10)。该反应以亲电氟化启动烯烃双官能化, 创新性地将氨基引入与 C-F 键形成同步实现, 解决了氟化与胺化难以同步进行的难题。

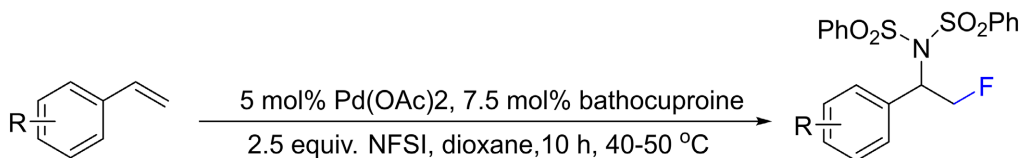


Figure 10. Palladium-catalyzed aminofluorination difunctionalization of alkenes  
图 10. 钯催化烯烃的氨基氟化双官能化反应

2015年, 胡金波团队[29]在 *Organic Letters* 上报道了一种银催化下, 利用氟代亚磺酸钠盐(HCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na、PhCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na、CH<sub>2</sub>FSO<sub>2</sub>Na)作为自由基前体, 通过串联氟烷基化/芳基迁移/SO<sub>2</sub>挤出反应高效合成  $\alpha$ -芳基- $\beta$ -氟烷基酰胺的新方法。该方法试剂制备简便、条件温和、底物范围广, 为含二氟/单氟甲基芳基酰胺的合成提供了高效途径(见图 11)。

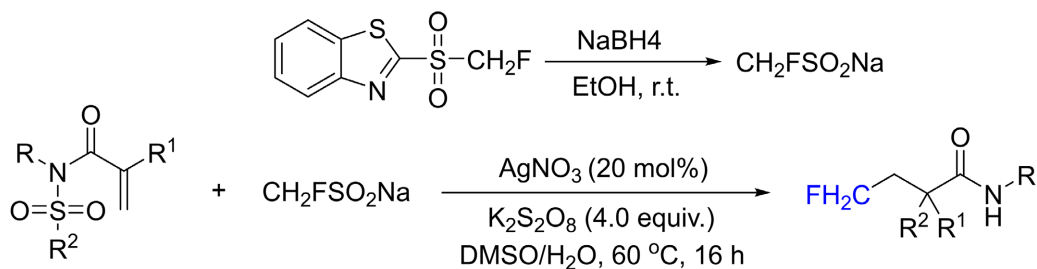


Figure 11. Synthesis of  $\alpha$ -aryl- $\beta$ -fluoroalkyl amides  
图 11.  $\alpha$ -芳基- $\beta$ -氟烷基酰胺的合成

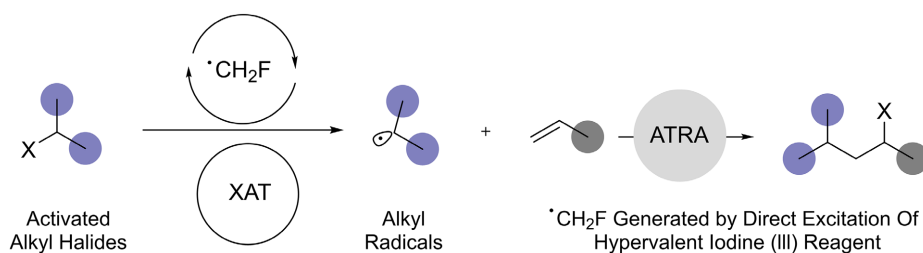
### 4.2. 光催化烯烃的单氟甲基化

2018年, 合肥工业大学许俊、许华建和冯乙巳团队[30]在 *Organic Letters* 上报道了一种可见光诱导的钴卟催化苯乙烯 C-H 单氟烷基化反应(见图 12)。在室温下以廉价稳定的三苯基锡钴卟为光催化剂、溴氟乙酸乙酯为氟源, 在蓝光照射下高效合成烯丙基单氟化物。该反应条件温和, 无需额外添加碱或还原剂, 兼容多种取代苯乙烯及生物活性分子(半乳糖、胆固醇等), 以 48%~99%产率和优异 E/Z 选择性得到目标产物。



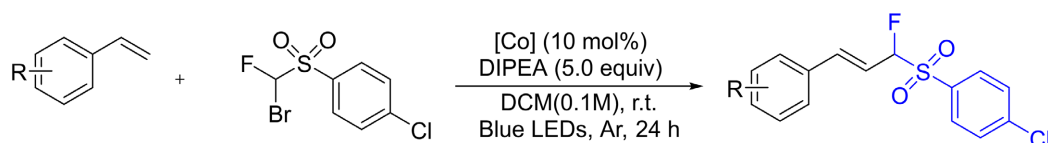
**Figure 12.** Visible-light-induced cobaloxime-catalyzed C-H monofluoroalkylation of styrenes  
**图 12.** 可见光诱导的钴卟催化苯乙烯 C-H 单氟烷基化反应

2025 年, Veliks 团队[31]在《Journal of the American Chemical Society》上报道了无光催化剂条件下活化烷基卤化物的高效自由基生成及对未活化烯烃的原子转移自由基加成反应(见图 13)。该工作的创新点在于实现简单碳中心自由基(单氟甲基)作为高效 XAT 试剂, 通过高价碘试剂直接激发避免了光催化剂和有毒试剂的使用, 为烷基卤化物的温和官能化提供了新平台。



**Figure 13.** Photosensitizer-free atom transfer radical addition of unactivated alkenes  
**图 13.** 无光敏剂未活化烯烃的原子转移自由基加成反应

2025 年, 黄志斌教授课题组[32]报道了一种可见光诱导的苯乙烯单氟甲基化方法, 使用磺酰单氟甲基溴作为氟甲基化试剂, 在钴催化剂作用下实现高效转化(见图 14)。该方法通过可见光照射驱动反应, 实现了苯乙烯的直接单氟甲基化, 生成具有生物活性的单氟甲基化产物, 适用于包括苯乙烯衍生物在内的多种烯烃底物, 并在药物分子中表现出良好的适用性。该方法的创新点在于, 温和反应条件, 高效转化, 广泛适用性等。



**Figure 14.** Visible-light-induced monofluoromethylation of styrenes  
**图 14.** 见光诱导的苯乙烯单氟甲基化

上述方法涵盖了从过渡金属催化、光氧化还原到无光催化等多种活化模式, 在温和性、底物广和挑战性底物(如未活化烯烃)转化上各有突破。但部分体系仍依赖贵金属催化剂、复杂配体或特殊试剂, 实际应用中需在效率与成本间权衡。在烯烃的单氟甲基化研究中, 研究者们发展了多种催化体系和活化模式, 以实现高效、高选择性的氟烷基引入(见表 1)。不同方法在底物范围、反应条件及适用场景上各具优势, 下表汇总了代表性工作的关键特征。

## 5. 炔烃的单氟甲基化

### 5.1. 金属催化炔烃的单氟甲基化

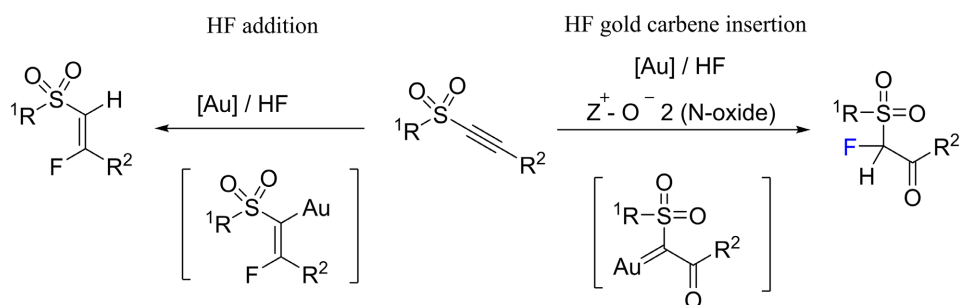
2017 年德国马克斯·普朗克煤炭研究所的 Benjamin List 教授课题组[33]在 Chemistry—A European

Journal 上报导了实现从同一炔基磺底物出发, 通过调控反应条件(是否添加 N-氧化物)实现发散性选择性合成两类高价值含氟化合物(见图 15)。该工作开创了“条件驱动型发散合成”在金催化氟化反应中的先河, 为复杂含氟分子的模块化构建提供了全新范式。

**Table 1.** Comparison of representative methods for monofluoromethylation of alkenes

**表 1.** 烯基单氟甲基化代表性方法对比

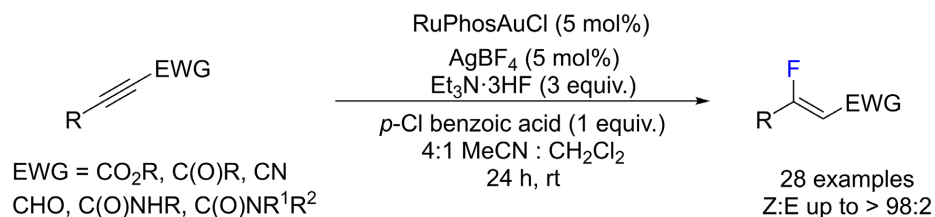
反应名称	催化/活化方式	氟源	底物范围	应用场景
钯催化氨基氟化	Pd 催化/亲电氟化启动	NFSI	苯乙烯类	含氟胺类砌块
银催化自由基串联	Ag 催化, 自由基串联	CH <sub>2</sub> FSO <sub>2</sub> Na	广范围, 得 $\alpha$ -芳基- $\beta$ -氟烷基酰胺	芳基酰胺类药物修饰
钴卟光催化 C-H 单氟烷基化	可见光/钴卟催化	BrCHF <sub>2</sub> COOEt	苯乙烯, 兼容天然产物	天然产物后期修饰
无光催化	高价碘直接激发	单氟甲基自由基 (XAT)	未活化烯烃	未活化烯烃官能化
钴催化磺酰单氟甲基化	可见光/钴催化	磺酰单氟甲基溴	苯乙烯衍生物, 药物分子	药物单氟甲基化合物库



**Figure 15.** Condition-driven divergent synthesis of fluorinated products via gold-catalyzed reaction of alkynyl sulfones

**图 15.** 金催化炔基磺的条件驱动型发散合成氟化反应

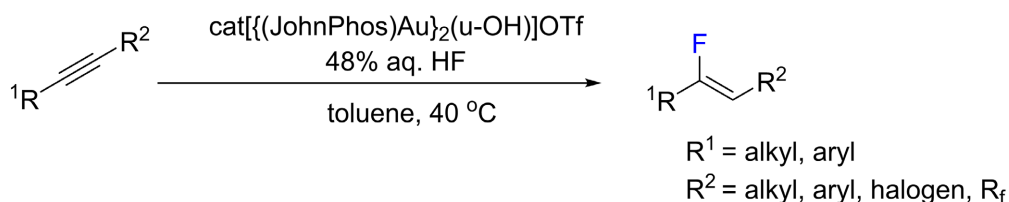
2018 年 F. Dean Toste 等人报道了一种金(I)催化的氢氟化反应方法(见图 16)。用于立体选择性地合成  $\beta$ -氟 Michael 接受体(如氟化  $\alpha,\beta$ -不饱和醛、酰胺、酯、酮和腈类化合物)。该方法实现了催化立体选择性合成多种  $\beta$ -烷基和  $\beta$ -芳基氟 Michael 接受体, 并扩展了单氟烯烃在含氟化合物合成中的应用潜力[20]。



**Figure 16.** Gold(I)-catalyzed hydrofluorination

**图 16.** 金(I)催化的氢氟化反应

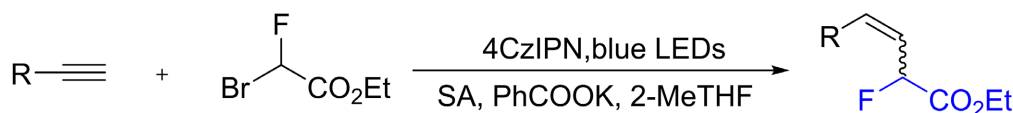
2019 年 Raphael Gauthier 等人报道了一种高效、经济的金催化氢氟化反应(见图 17)。为合成含氟化合物提供了新途径, 其核心贡献在于利用廉价 HF 源实现高选择性转化[34]。



**Figure 17.** Gold-catalyzed hydrofluorination  
**图 17.** 金催化氢氟化反应

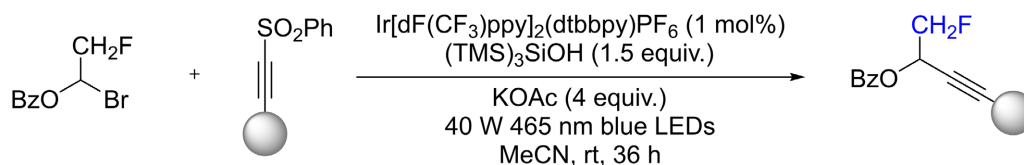
## 5.2. 光催化炔烃的单氟甲基化

2024年, Yang 和 Fan 团队[35]在 *Organic Chemistry Frontiers* 上报道了一种以硅羧酸为新型卤素原子转移(XAT)介质的光氧化还原催化策略, 用于炔烃的 Z-立体选择性单氟烷基化(见图 18)。该体系以 4CzIPN 为光催化剂, 2-甲基四氢呋喃同时作为溶剂和氢源, 在蓝光照射下高效合成顺式单氟烷基烯烃, 产率良好, Z/E 比最高可达 93/7。该方法条件温和、官能团兼容性广, 并成功应用于复杂药物分子的后期单氟烷基衍生化。



**Figure 18.** Photocatalytic silacarboxylic acid-XAT monofluoroalkylation  
**图 18.** 光催化硅羧酸-XAT 单氟烷基化反应

2024年, Sun、Zhai、Nie、Zhang 等团队[36]在 *ChemCatChem* 上报道了一种可见光催化下通过卤素原子转移(XAT)产生单氟甲基酮基自由基, 进而实现烯丙基、烯基和炔基砜类底物的单氟甲基化反应(见图 19)。该方法条件温和、官能团兼容性好, 并可通过选择不同光催化剂实现烯基产物的 E/Z 立体发散合成。尤其对于炔基砜底物, 成功获得了罕见的  $\alpha$ -单氟甲基炔丙醇衍生物, 为含单氟甲基砜基的药物分子修饰提供了新途径。

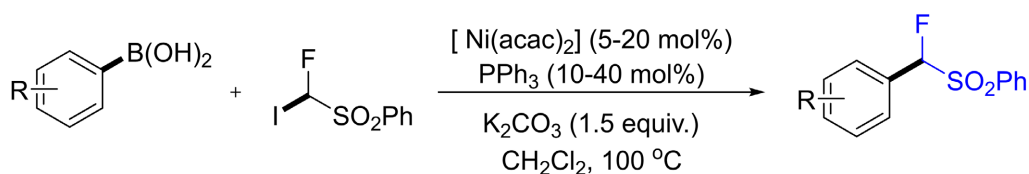


**Figure 19.** Photocatalytic supersilanol-XAT monofluoromethylation  
**图 19.** 光催化超硅醇-XAT 单氟甲基化反应

现有炔烃单氟甲基化方法主要包括金催化和光催化两条路径。金催化可实现条件驱动的发散合成及立体选择性氢氟化, 但依赖贵金属且成本较高; 光催化以硅羧酸或超硅醇为 XAT 介质, 条件温和、Z/E 选择性优异, 并成功用于复杂药物后期修饰。两者互补: 金催化适用于含氟 Michael 受体模块的构建, 光催化则更适于炔烃的顺式单氟烷基烯烃合成及药物分子的后期氟烷基化修饰。

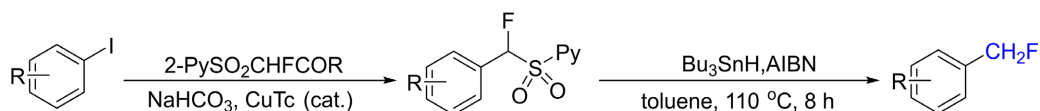
## 6. 芳环的过渡金属催化单氟甲基化交叉偶联反应

2015年王细胜教授课题组[37]在 *Angewandte Chemie* 期刊上报道了一种镍催化的芳基硼酸与氟甲基化试剂的交叉偶联反应(见图 20)。发展的镍催化偶联反应, 实现了芳基硼酸与单氟甲基试剂的交叉偶联, 为芳基单氟甲基化合物的合成提供了高效方法。该反应条件温和, 官能团兼容性好, 可用于多种取代芳基硼酸。



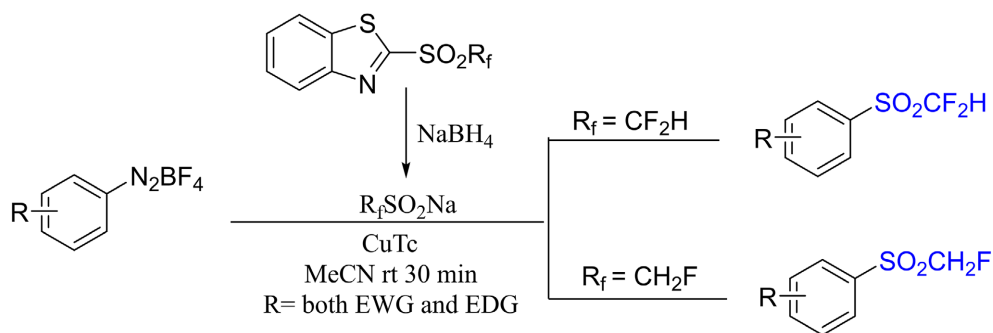
**Figure 20.** Cross-coupling reaction of arylboronic acids with monofluoromethylating reagents  
**图 20.** 芳基硼酸与单氟甲基试剂的交叉偶联反应

2013年, 胡金波团队[38]在 *ACS Catalysis* 上报道了一种铜催化芳基碘化物的脱苯甲酰基单氟甲基化新方法(见图 21)。针对芳香族单氟甲基化方法稀缺的现状, 该策略适用于多种芳基碘化物, 以 63-85% 的产率得到目标产物, 为芳香族单氟甲基化化合物的合成提供了高效新途径。



**Figure 21.** Copper-catalyzed debenzoylative monofluoromethylation of aryl iodides  
**图 21.** 铜催化芳基碘化物的脱苯甲酰基单氟甲基化

2018年, 胡金波团队[39]在 *Chinese Journal of Chemistry* 上报道了铜介导芳基重氮盐与二氟/单氟甲磺酸钠( $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$ 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_2\text{Na}$ )的二氟/单氟甲磺酰化反应(见图 22)。该方法底物范围广, 兼容多种官能团, 系统比较了二氟/单氟甲磺酸钠的反应差异, 建立了芳基氟烷基磺的高效合成新途径。该策略操作简便、试剂廉价, 为含氟磺类化合物的合成提供了实用工具。



**Figure 22.** Copper-mediated difluoro-/monofluoromethanesulfonylation of aryl diazonium salts with sodium difluoro-/monofluoromethanesulfonates

**图 22.** 铜介导芳基重氮盐与二氟/单氟甲磺酸钠的二氟/单氟甲磺酰化反应

过渡金属催化的芳环单氟甲基化交叉偶联反应近年来取得了快速发展, 主要包括镍催化芳基硼酸与单氟甲基试剂的偶联、铜催化芳基碘化物的脱苯甲酰基单氟甲基化以及铜介导芳基重氮盐与单氟甲磺酸钠的单氟甲磺酰化。这些方法条件温和、官能团兼容性好、试剂廉价易得, 为高效构建芳基单氟甲基及芳基单氟甲磺酰基化合物提供了实用工具, 在药物分子后期修饰和含氟砌块合成中具有广阔应用前景。

## 7. 结论与展望

### 7.1. 发展历程与现有局限

自 1963 年氟代乙酸乙酯合成以来, 单氟甲基化试剂经历了从经典磺类、碘代物到高价碘、光氧化还

原专用试剂的演进。经典试剂合成步骤繁琐、稳定性欠佳；新型试剂虽性能提升，仍普遍存在收率偏低、成本高昂、操作危险性大或底物适用范围有限等共性瓶颈。

## 7.2. 核心合成策略对比

光催化：条件温和、底物范围广，适用于药物分子后期修饰，但部分反应机理尚不明确，选择性控制仍有待提升。过渡金属催化型：反应选择性高、产物结构精准，适合功能砌块的精准合成，但多依赖贵金属催化剂，成本较高。N-CH<sub>2</sub>F 模块化砌块策略：解决了 N-单氟甲基胺易脱氟化氢的核心难题，为 N-单氟甲基药物合成提供了通用平台，但试剂制备步骤仍较复杂。

## 7.3. 应用价值与初步工业化潜力

单氟甲基化已成为药物分子结构修饰与优化的核心手段，在功能砌块合成、放射性标记(如<sup>18</sup>F)等领域展现出重要实践价值，部分方法已具备初步的工业化应用潜力。

## 7.4. 现存核心挑战

普适性方法缺乏：针对未活化烯烃、复杂药物分子、大位阻芳环的高选择性单氟甲基化方法仍稀缺。机理认知不足：部分光催化、自由基反应的详细机理，尤其是单氟甲基自由基的生成与捕获过程尚未完全阐明。工业化瓶颈突出：多数方法依赖贵金属催化剂、昂贵氟源或苛刻条件，成本高；试剂稳定性差，操作与储存难度大。试剂创新不足：现有试剂未能兼顾“合成简便、稳定性好、成本低廉、普适性强”的综合需求。

## 7.5. 未来研究展望

未来将聚焦四大方向：试剂创新(非贵金属催化、廉价氟源的通用试剂)、策略优化(结合计算化学与绿色合成，开发高选择性方法)、机理解析(利用先进表征手段阐明自由基过程)、应用拓展(聚焦药物化学与材料科学实际需求)。同时，绿色化学与数据驱动将成为重要趋势，推动单氟甲基化反应从实验室走向工业化生产，为药物研发与材料科学提供持续技术支撑。

## 参考文献

- [1] Liu, Y., Lu, L. and Shen, Q. (2017) Monofluoromethyl-Substituted Sulfonium Ylides: Electrophilic Monofluoromethylating Reagents with Broad Substrate Scopes. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 9930-9934. <https://doi.org/10.1002/anie.201704175>
- [2] Fu, W., Sun, Y. and Li, X. (2019) Silver-Catalyzed Monofluoromethylation of Alkynoates with Sodium Monofluoroalkanesulfinate (CH<sub>2</sub>FSO<sub>2</sub>Na) to Access 3-Monofluoromethylated Coumarins. *Synthetic Communications*, **50**, 388-398. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1697452>
- [3] Loghmani-Khouzani, H., Poorheravi, M.R., Sadeghi, M.M.M., Caggiano, L. and Jackson, R.F.W. (2008)  $\alpha$ -Fluorination of  $\beta$ -Ketosulfones by Selectfluor™ F-TEDA-BF<sub>4</sub>. *Tetrahedron*, **64**, 7419-7425. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.05.034>
- [4] Heravi, M.R.P. (2010) An Efficient Fluorination of  $\beta$ -Ketosulfones Promoted by a Room-Temperature Ionic Liquid at Ambient Conditions under Ultrasound Irradiation Using Selectfluor™ F-TEDA-BF<sub>4</sub>. *Chinese Chemical Letters*, **21**, 1399-1402. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2010.06.030>
- [5] Xiong, P., Xu, H., Song, J. and Xu, H. (2018) Electrochemical Difluoromethylarylation of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 2460-2464. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00391>
- [6] Prakash, G.K.S. and Hu, J. (2007) Selective Fluoroalkylations with Fluorinated Sulfones, Sulfoxides, and Sulfides. *Accounts of Chemical Research*, **40**, 921-930. <https://doi.org/10.1021/ar700149s>
- [7] Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S. and Gouverneur, V. (2008) Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chemical Society Reviews*, **37**, 320-330. <https://doi.org/10.1039/b610213c>
- [8] Gillis, E.P., Eastman, K.J., Hill, M.D., Donnelly, D.J. and Meanwell, N.A. (2015) Applications of Fluorine in Medicinal

- Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 8315-8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>
- [9] Rojas, R.A., Paluga, I., Goldfrad, C.H., Duggan, M.T. and Barnes, N. (2007) Initiation of Maintenance Therapy with Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Therapy in Moderate Asthma: A Comparison with Fluticasone Propionate. *Journal of Asthma*, **44**, 437-441. <https://doi.org/10.1080/02770900701421930>
- [10] Sheng, J., Ni, H., Ni, S., He, Y., Cui, R., Liao, G., *et al.* (2021) Diversity-Oriented Synthesis of Aliphatic Fluorides via Reductive C(sp<sup>3</sup>)-c(sp<sup>3</sup>) Cross-Coupling Fluoroalkylation. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 15020-15027. <https://doi.org/10.1002/anie.202102481>
- [11] Zhou, Y., Wang, J., Gu, Z., Wang, S., Zhu, W., Aceña, J.L., *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>
- [12] Reichel, M. and Karaghiosoff, K. (2020) Reagents for Selective Fluoromethylation: A Challenge in Organofluorine Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 12268-12281. <https://doi.org/10.1002/anie.201913175>
- [13] Ramkumar, N., Baumane, L., Zacs, D. and Veliks, J. (2023) Merging Copper(I) Photoredox Catalysis and Iodine(III) Chemistry for the Oxy-monofluoromethylation of Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202219027. <https://doi.org/10.1002/anie.202219027>
- [14] Meyer, C.F., Hell, S.M., Sap, J.B.I., Misale, A., Peschiulli, A., Oehlich, D., *et al.* (2019) Hydrochlorofluoromethylation of Unactivated Alkenes with Chlorofluoroacetic Acid. *Tetrahedron*, **75**, Article ID: 130679. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130679>
- [15] Cotton, S. (1988) Fluorine. The First Hundred Years (1886-1986). Edited by R. E. Banks, D. W. A. Sharp and J. C. Tatlow. Elsevier, Amsterdam, 1986. ISBN 0-444-75039-8. *Polyhedron*, **7**, 169-170. [https://doi.org/10.1016/s0277-5387\(00\)80466-0](https://doi.org/10.1016/s0277-5387(00)80466-0)
- [16] Lahiri, S. and Quastel, J. (1963) Fluoroacetate and the METABOLISM of ammonia in Brain. *Biochemical Journal*, **89**, 157-163. <https://doi.org/10.1042/bj0890157>
- [17] Moon, H.W., Lavagnino, M.N., Lim, S., Palkowitz, M.D., Mandler, M.D., Beutner, G.L., *et al.* (2023) Deoxyfluorination of 1°, 2°, and 3° Alcohols by Nonbasic O-H Activation and Lewis Acid-Catalyzed Fluoride Shuttling. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 22735-22744. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c08373>
- [18] Guo, Z., Xie, M., Han, R., Qu, G. and Guo, H. (2018) Ag-Catalyzed Monofluoromethylation of Purin-9-Yl Allenes with Fluorobis(Phenylsulfonyl)Methane. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **38**, 112-117. <https://doi.org/10.6023/cjoc201711001>
- [19] Tian, S., Chen, M., Tang, Y., Cheng, K., Tsui, G.C. and Wang, Q. (2023) Acylmonofluoromethylation of Alkenes via Dual NHC/Photoredox Catalysis. *Organic Chemistry Frontiers*, **10**, 6124-6130. <https://doi.org/10.1039/d3qo01376f>
- [20] O'Connor, T.J. and Toste, F.D. (2018) Gold-Catalyzed Hydrofluorination of Electron-Deficient Alkynes: Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Fluoro Michael Acceptors. *ACS Catalysis*, **8**, 5947-5951. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01341>
- [21] He, L. and Tsui, G.C. (2016) Fluoroform-Derived CuCF<sub>3</sub> for Trifluoromethylation of Terminal and TMS-Protected Alkynes. *Organic Letters*, **18**, 2800-2803. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00999>
- [22] Ghosh, A.K. and Zajc, B. (2006) High-Yield Synthesis of Fluorinated Benzothiazolyl Sulfones: General Synthons for Fluoro-Julia Olefinations. *Organic Letters*, **8**, 1553-1556. <https://doi.org/10.1021/ol060002+>
- [23] Zhao, Y., Gao, B., Ni, C. and Hu, J. (2012) Copper-Mediated Fluoroalkylation of Aryl Iodides Enables Facile Access to Diverse Fluorinated Compounds: The Important Role of the (2-Pyridyl)Sulfonyl Group. *Organic Letters*, **14**, 6080-6083. <https://doi.org/10.1021/ol3029737>
- [24] Li, H., Qi, L., Li, X., Fu, Y., Pei, N., Zhang, L., *et al.* (2026) Photoredox-Enabled Radical Ring-Opening Fluorosulfonamidation/Fluorosulfonylmethylation of Methylene-cyclobutanols. *Organic Letters*, **28**, 2632-2637. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6c00017>
- [25] Zivkovic, F.G., Bahns, F., Hsu, C. and Schoenebeck, F. (2025) Access to *n*-Monofluoromethylated (Thio)carbamates, Formamides, Alkynamides, and Related Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202505478. <https://doi.org/10.1002/anie.202505478>
- [26] Tao, M., Qian, J., Deng, L., Wilson, D.M., Zhang, X. and Liu, J. (2025) Preparation, Separation and Storage of *N*-Monofluoromethyl Amides and Carbamates. *Nature Chemistry*, **17**, 532-540. <https://doi.org/10.1038/s41557-025-01767-2>
- [27] Ma, L., Jiang, L., Tian, G., Lin, Z., Lin, Z., Xu, Y., *et al.* (2025) Synthesis of a Library of *n*-Monofluoromethyl Compounds from *n*-Monofluoromethyl Carbamoyl/Thiocarbamoyl Fluorides. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202508594. <https://doi.org/10.1002/anie.202508594>
- [28] Liang, T., Neumann, C.N. and Ritter, T. (2013) Introduction of Fluorine and Fluorine-containing Functional Groups. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 8214-8264. <https://doi.org/10.1002/anie.201206566>

- [29] He, Z., Tan, P., Ni, C. and Hu, J. (2015) Fluoroalkylative Aryl Migration of Conjugated *n*-Arylsulfonylated Amides Using Easily Accessible Sodium Di- and Monofluoroalkanesulfonates. *Organic Letters*, **17**, 1838-1841. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00308>
- [30] Tang, W., Xu, Z., Xu, J., Tang, F., Li, X., Dai, J., *et al.* (2018) Irradiation-Induced Cobaloxime-Catalyzed C-H Monofluoroalkylation of Styrenes at Room Temperature. *Organic Letters*, **21**, 196-200. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03656>
- [31] Ramkumar, N., Raiskuma, A.P., Baumane, L., Belyakov, S., Traskovskis, K. and Veliks, J. (2025) Monofluoromethyl Radical Mediated Halogen-Atom Transfer. *Journal of the American Chemical Society*, **147**, 25950-25959. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c08589>
- [32] Wu, Z., Liu, Z., Wang, J., Gu, X., Dai, H., Huang, Z., *et al.* (2025) Visible-Light-Induced Monofluoromethylation of Styrenes. *Organic Letters*, **27**, 12368-12373. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c04012>
- [33] Zeng, X., Liu, S., Hammond, G.B. and Xu, B. (2017) Divergent Regio- and Stereoselective Gold-Catalyzed Synthesis of  $\alpha$ -fluorosulfones and  $\beta$ -fluorovinylsulfones from Alkynylsulfones. *Chemistry—A European Journal*, **23**, 11977-11981. <https://doi.org/10.1002/chem.201703179>
- [34] Gauthier, R., Mamone, M. and Paquin, J. (2019) Gold-Catalyzed Hydrofluorination of Internal Alkynes Using Aqueous Hf. *Organic Letters*, **21**, 9024-9027. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03425>
- [35] Yang, C., Ma, Z., Zhao, H., Li, Z., Li, G., Chen, J., *et al.* (2024) Silacarboxylic Acid-Mediated Photoredox  $\alpha$ -Stereoselective Fluoroalkylation of Alkynes. *Organic Chemistry Frontiers*, **11**, 3700-3709. <https://doi.org/10.1039/d4qo00687a>
- [36] Sun, M., Zhai, S., Nie, J., Cheng, Y., Deng, X., Ding, G., *et al.* (2025) Allylation, Alkenylation, and Alkynylation of Monofluoromethyl Ketyl Radical Enabled by Photoredox Halogen-Atom-Transfer. *ChemCatChem*, **17**, e202401622. <https://doi.org/10.1002/cctc.202401622>
- [37] Su, Y., Feng, G., Wang, Z., Lan, Q. and Wang, X. (2015) Nickel-Catalyzed Monofluoromethylation of Aryl Boronic Acids. *Angewandte Chemie*, **127**, 6101-6105. <https://doi.org/10.1002/ange.201412026>
- [38] Zhao, Y., Ni, C., Jiang, F., Gao, B., Shen, X. and Hu, J. (2013) Copper-Catalyzed Debenzoylative Monofluoromethylation of Aryl Iodides Assisted by the Removable (2-Pyridyl)Sulfonyl Group. *ACS Catalysis*, **3**, 631-634. <https://doi.org/10.1021/cs4000574>
- [39] Xing, B., Ni, C. and Hu, J. (2018) Copper-Mediated Di- and Monofluoromethanesulfonylation of Arenediazonium Tetrafluoroborates: Probing the Fluorine Effect. *Chinese Journal of Chemistry*, **36**, 206-212. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201700748>