

УДК 547.024, 547-302

РАДИКАЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ *гем*-ДИФТОРАЛКЕНОВ

© 2021 г. М. О. Зубков, М. Д. Кособоков, А. Д. Дильман*

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: dilman@ioc.ac.ru

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.

После доработки 28.03.2021 г.

Принята к публикации 29.03.2021 г.

гем-Дифторалкены – легкодоступные строительные блоки для получения широкого спектра фторорганических соединений. В обзоре обобщены данные о радикальных реакциях с участием *гем*-дифторалкенов. Эти процессы включают стадию присоединения радикала по двойной связи или стадию одноэлектронного восстановления дифторалкенового фрагмента. Отдельный акцент сделан на фотокаталитических реакциях, которые протекают при воздействии видимого света.

Ключевые слова: фторорганические соединения, *гем*-дифторалкены, радикальные реакции, фотокатализ

DOI: 10.31857/S0514749221070016

ВВЕДЕНИЕ

Введение атомов фтора в органические молекулы может радикально менять их химические, физико-химические, а также биологические свойства. Способность фторированных фрагментов влиять на профиль биологической активности соединений сделала их незаменимым инструментом для дизайна потенциальных лекарственных препаратов [1–3] и агрохимикатов [4]. В то же время из-за уникальной реакционной способности фторорганических соединений введение фторированных фрагментов зачастую – нетривиальная задача [5].

гем-Дифторалкены – доступные соединения, получающиеся при помощи реакций олефинирования карбонильной группы [6, 7]. Известно много примеров фторзамещенных алкенов, проявляющих биологическую активность [8–11]. В то же время *гем*-дифторалкены представляют собой удобный класс строительных блоков для синтеза фторорганических соединений самой разнообразной структуры [6, 12, 13]. Радикальные процес-

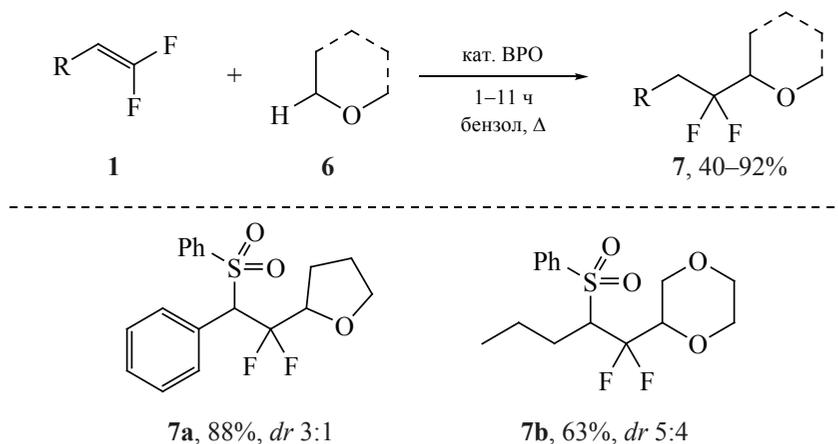
сы, интенсивно развившиеся за последние десять лет, также не обошли стороной данный класс соединений. Однако систематического обзора радикальных превращений *гем*-дифторалкенов до сих пор проведено не было. Цель настоящего обзора – обобщение современных знаний о радикальных методах функционализации *гем*-дифторалкенов. Особое внимание уделено применению для этих целей фотокаталитических методов.

РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В ТЕРМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Исторически первым радикальным превращением *гем*-дифторалкенов было присоединение к ним тиолов, описанное в 1981 г. (схема 1) [14]. Реакция протекает при нагревании алкена **1** с тиолом **2** в присутствии бензоилпероксида (ВРО) в качестве радикального инициатора. При этом тиолированию подвергаются в том числе алифатические *гем*-дифторалкены.

В той же работе была предпринята попытка распространения данного подхода на соединения,

Схема 3



каталитического количества тиола, выступающего в роли катализатора переноса атома водорода от борана к промежуточному алкильному радикалу.

Также было показано, что в аналогичных условиях *гем*-дифторстиролы эффективно вступают в реакцию с трис(триметилсилил)силаном **12** (схема 6) [20]. Данный процесс не требует тиольного катализа и приводит к образованию фторированных силанов **13** с хорошими выходами.

Приведенные выше реакции присоединения относятся к редокс-нейтральным цепным процессам. В то же время в ряде случаев генерация радикала требует наличия в системе стехиометрического окислителя или восстановителя. Например, под действием металлического цинка алкильные радикалы генерируются из ацилоксифталимидов **14**, получаемых напрямую из карбоновых кислот (схема 7) [21]. Их присоединение к *гем*-дифторсти-

ролам и последующее восстановление приводит к элиминированию фторид-аниона и получению формального продукта замещения атома фтора.

Аналогичный процесс протекает при генерации радикалов из алкенов в рамках железо-катализируемого процесса переноса атома водорода (схема 8) [22]. В качестве стехиометрического восстановителя в данном случае выступает фенилсилан. В реакцию вступают как алифатические алкены (продукт **17a**), так и эфиры енолов (продукт **17b**).

Окислительная генерация радикала используется в процессе аннелирования *гем*-дифторстиролов к арил-замещенным оксамовым кислотам **18** (схема 9) [23]. Реакция протекает через радикальное присоединение к *гем*-дифторстиролу карбамойльного радикала, образующегося в результате декарбоксилирования исходной кислоты в присут-

Схема 4

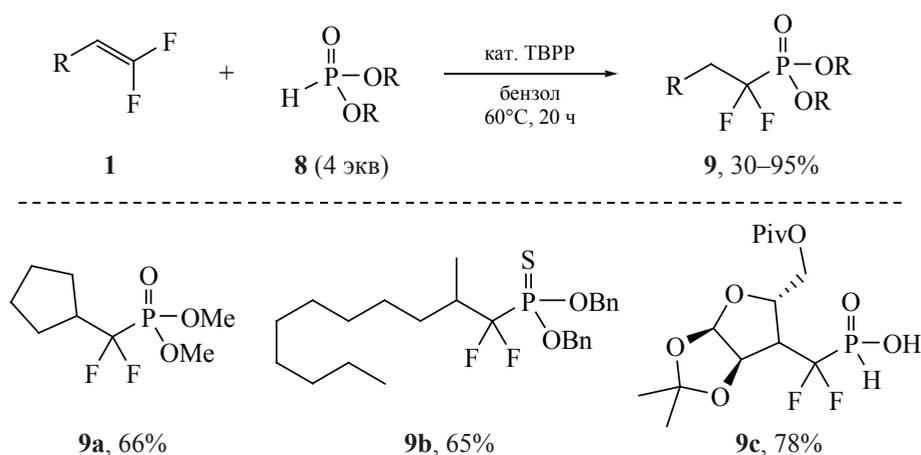


Схема 5

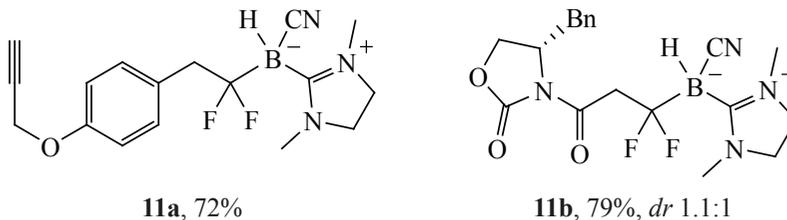
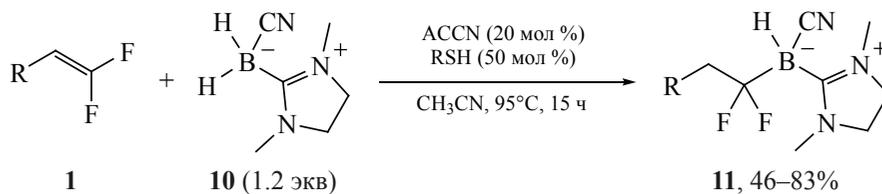


Схема 6

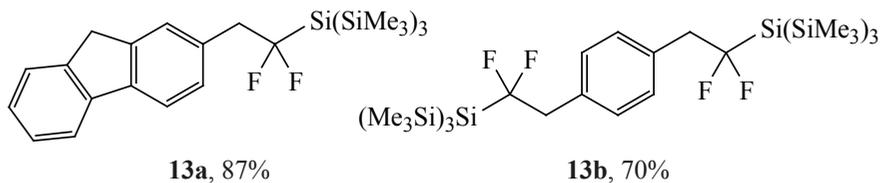
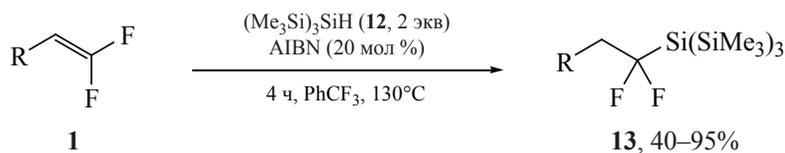
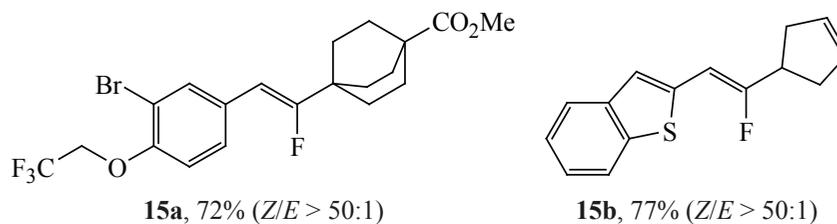
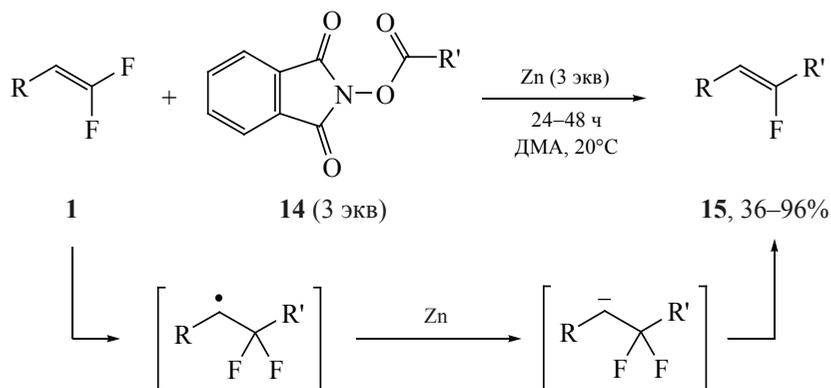
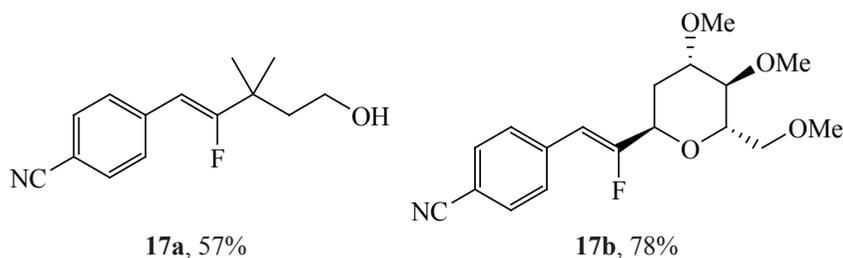
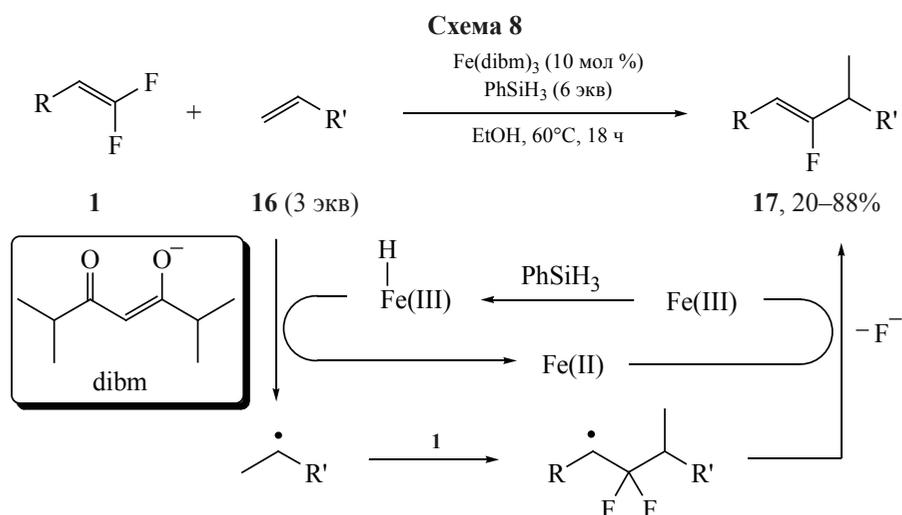


Схема 7





ствии персульфата калия и каталитических количеств нитрата серебра.

Другой интересный процесс, промотируемый солями серебра, позволяет получать из *гем*-дифторстиролов соединения, содержащие трифтор-

метильные группы у соседних атомов углерода (схема 10) [24]. Реакция протекает в темноте в присутствии стехиометрического количества фторида серебра. Механистически, данный процесс протекает через присоединение фторида серебра

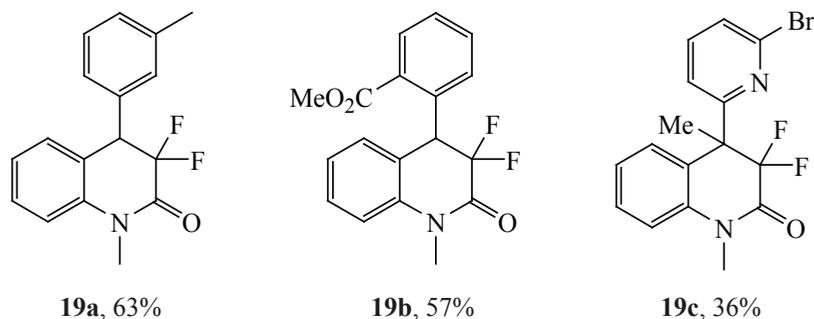
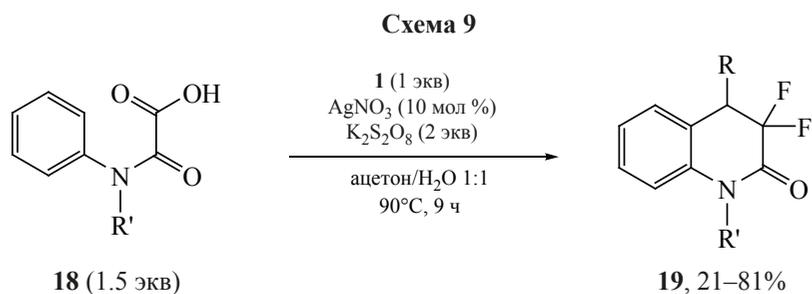


Схема 10

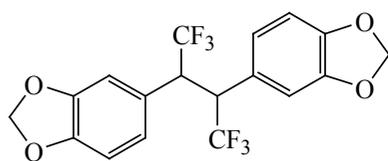
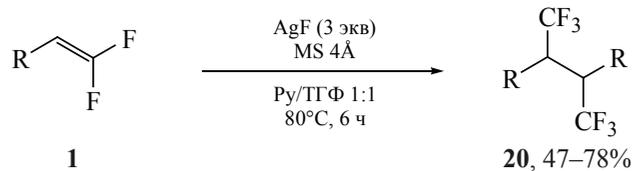
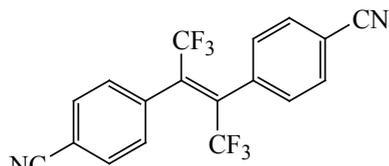
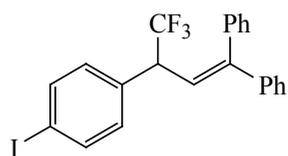
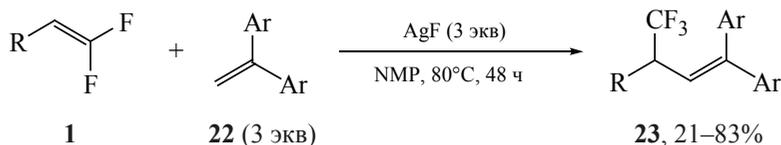
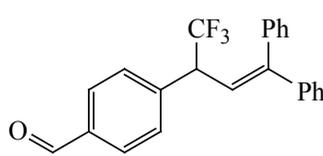
**20a**, 67%, *dr* 51:49**21**, 45% (*Z/E* = 1:0.9)

Схема 11

**23a**, 60%**23b**, 47%

к двойной связи *гем*-дифторстирола с последующим термически-индуцируемым гомолизом связи углерод-серебро. Образовавшиеся радикалы могут эффективно димеризоваться с образованием продуктов **20**. В случае акцепторного циано-замещенного *гем*-дифторстирола наблюдается образование неожиданного дегидрированного продукта **21**.

В случае перехвата образующегося радикала 1,2-диарилэтенем **22** образуется алкен **23**

(схема 11) [25]. Реакция протекает при нагревании в *N*-метилпирролидоне в течение 48 ч. В данном случае фторид серебра также выполняет функцию окисления промежуточного интермедиата до целевого продукта.

Помимо этого, данный процесс обеспечивает удобный подход к синтезу β - CF_3 -замещенных кетонов [25]. Так, присоединение генерируемого радикала к α -метоксистиролам **24** с последующим

Схема 12

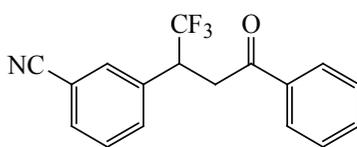
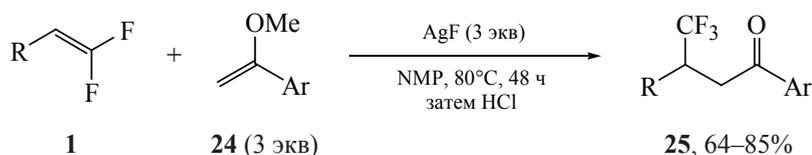
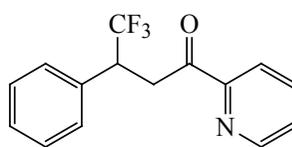
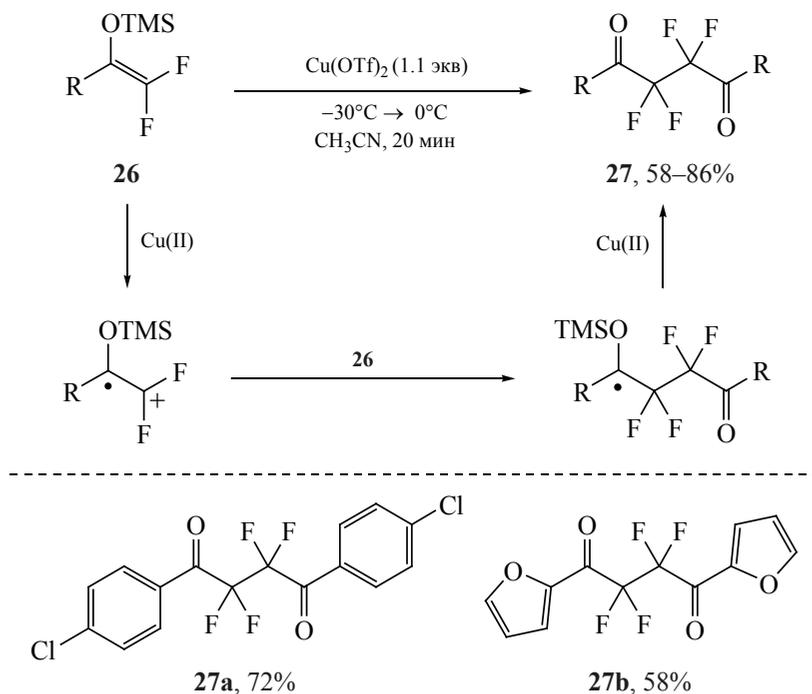
**25a**, 85%**25b**, 64%

Схема 13



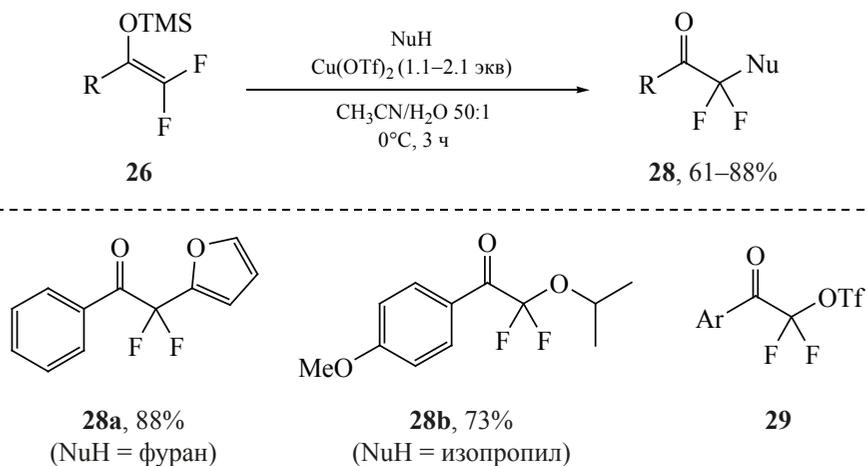
гидролизом продукта соляной кислотой приводит к образованию кетонов **25** с хорошими выходами (схема 12).

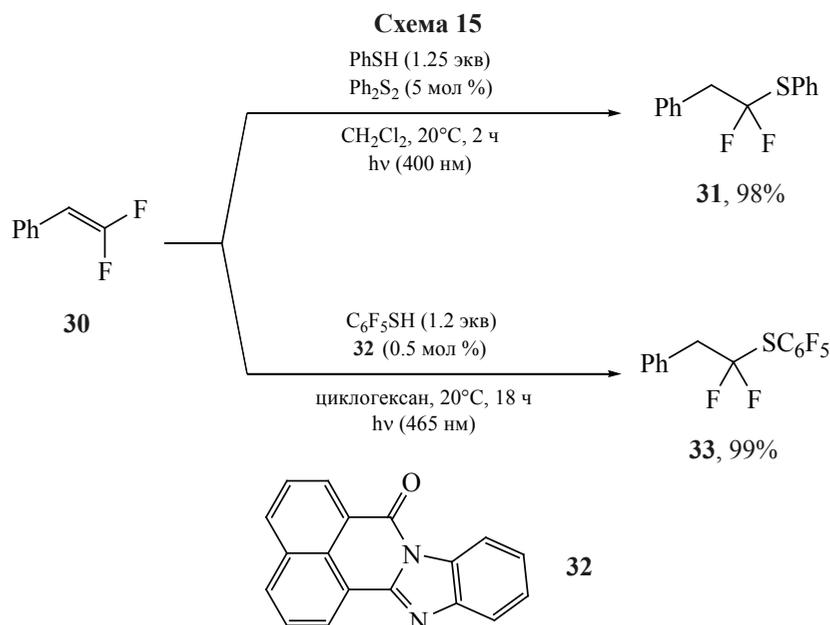
Донорные силилокси-замещенные дифторалкены **26** реагируют с нуклеофилами в присутствии стехиометрических количеств трифлата меди (II) (схема 13) [26]. Авторы объясняют наблюдаемое обращение полярности α,α -дифторсилиленолов образованием промежуточного катион-радикала, реагирующего с нуклеофилами с образованием α -силилокси радикала. Окисление последнего

медью (II) приводит к снятию силильной группы и образованию целевого продукта. В частности, в отсутствие дополнительного нуклеофила в его роли может выступать сам енолят, приводя к продуктам формальной димеризации исходных алкенов (соединения **27**).

В присутствии других нуклеофилов наблюдается образование продукта кросс-сочетания **28** (схема 14) [26]. В частности, в качестве эффективных нуклеофилов могут выступать пятичленные гетероциклы и спирты. Более того, в описанных

Схема 14





реакциях часто наблюдается образование побочного продукта сочетания катион-радикала с трифлат-анионом **29**.

РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ВИДИМЫМ СВЕТОМ

Радикальная химия с давних пор неразрывно связана с реакциями, протекающими при облучении светом. Особый интерес представляют собой процессы, протекающие при действии видимого света, ввиду своей безопасности и легкости в постановке эксперимента. В частности, преимущества этого подхода можно применить и к описанным выше процессам. Так, например, в нашей группе были развиты фотокаталитические подходы к присоединению тиолов к *гем*-дифторстиролам (схема 15), термический вариант которого обсуждался нами ранее. Вместо пероксидного инициатора было предложено использовать каталитические количества соответствующего дисульфида при облучении видимым светом (400 нм) [27]. Другой метод инициации цепной реакции состоит в использовании фотоактивного органического основания при облучении синим светом (465 нм) [28].

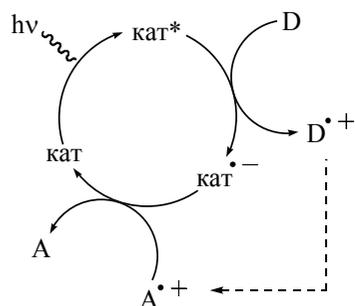
Одно из наиболее динамично растущих направлений современной фотохимии – фоторедокс-катализ, который начал развиваться с 2008-го г. [29, 30]. Суть фоторедокс-катализа за-

ключается в том, что относительно долгоживущее триплетное возбужденное состояние молекулы катализатора проявляет более выраженные окислительные и восстановительные свойства по сравнению с ее невозбужденным состоянием [31–33]. На первой стадии каталитического цикла возбужденный фотокатализатор окисляется (окислительный цикл) или восстанавливается (восстановительный цикл) подходящим для этого субстратом или реагентом (схема 16). Затем, после протекания требуемой реакции, происходит регенерация фотокатализатора. В известных на сегодняшний день процессах *гем*-дифторалкены выступают в роли как акцепторов, так и доноров электронов. На схеме 16 приведены структуры катализаторов на основе комплексов иридия и рутения **34–39**, наиболее часто применяющихся для функционализации *гем*-дифторалкенов.

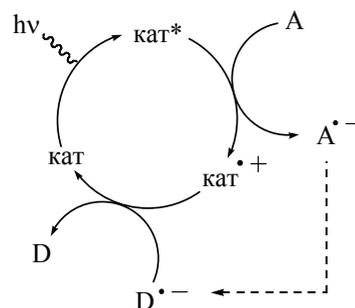
Одно из первых приложений фоторедокс-катализа к функционализации *гем*-дифторалкенов было описано группой Хашми в 2016 г. [34]. Предложенный ими процесс монофторалкенилирования диметиламино-производных **40** стал отправной точкой в области фоторедокс-активации *гем*-дифторстиролов (схема 17). Авторы предположили, что данная реакция протекает через генерацию ранее неизвестного монофторалкенильного радикала, который образуется в результате восстановления *гем*-дифторстирола и далее рекомбини-

Схема 16

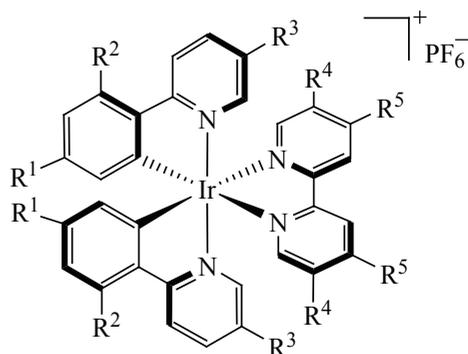
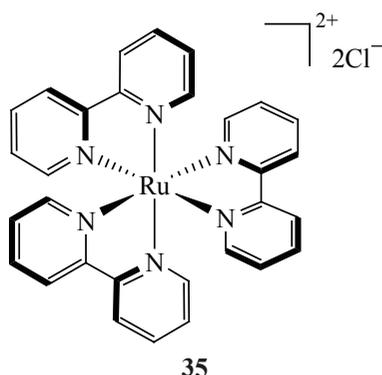
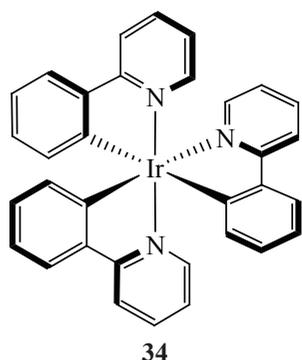
а. Окислительный цикл



б. Восстановительный цикл



в. Катализаторы



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
36	F	F	CF ₃	H	<i>t</i> -Bu
37	F	F	CF ₃	CF ₃	H
38	CH ₃	H	CH ₃	H	<i>t</i> -Bu
39	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu

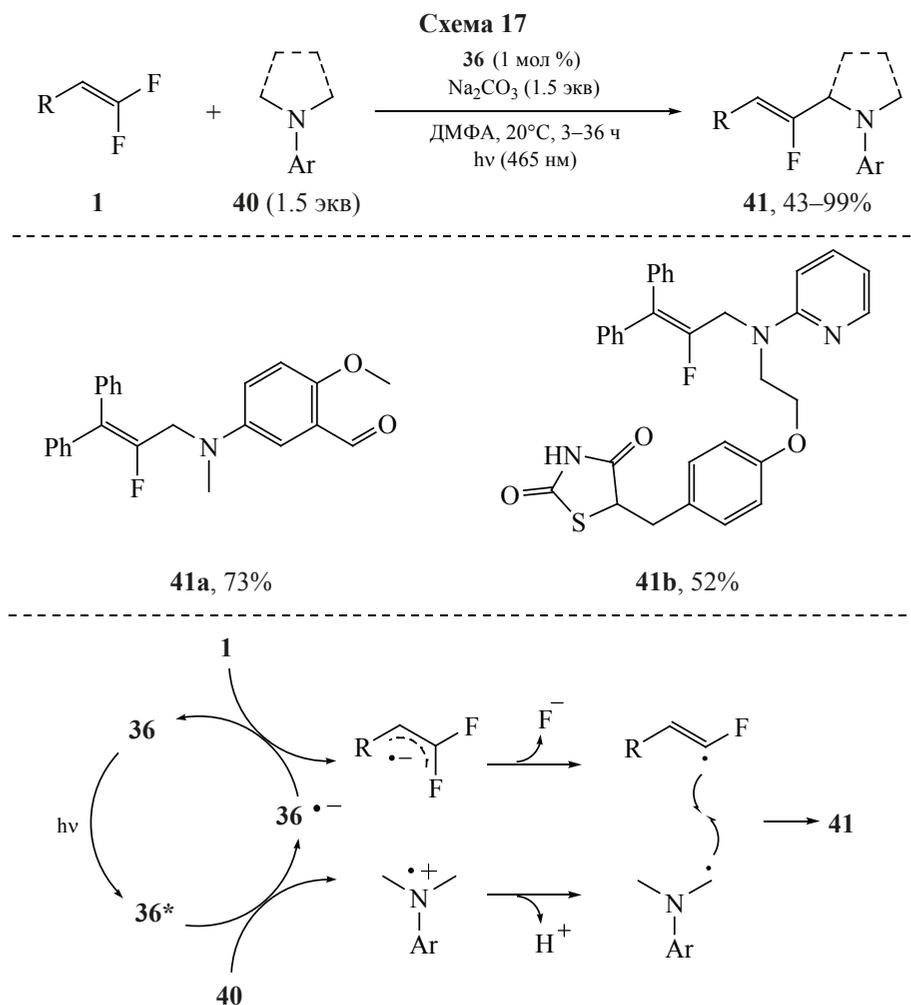
рует со стабилизированным α -амино-замещенным радикалом. Таким образом, механизм данной реакции реализуется по типу восстановительного цикла. Эта гипотеза была подтверждена данными циклической вольтамперометрии, а также DFT-расчетом энергетического профиля реакции.

Впоследствии данная методология была сильно развита путем варьирования типа радикалов, сочетающихся с монофторалкенильным фрагментом, и способа их генерации. Так, α -аминокислоты в результате декарбоксилирования генерируют схожие α -амино радикалы, что в итоге приводит к

продуктам **43** (схема 18) [35]. Данное превращение также протекает в рамках восстановительного фоторедокс-цикла, в котором роль восстановителя выполняет карбоксилат-анион.

При использовании хинуклидина в качестве катализатора переноса атома водорода в данную реакцию удалось вовлечь в том числе соединения с активированными C–H связями, такие как амиды, эфиры и алканы (схема 19) [36].

Важный аспект таких радикал-радикальных сочетаний – относительно большое время жизни радикальных частиц, которые в итоге вступают в



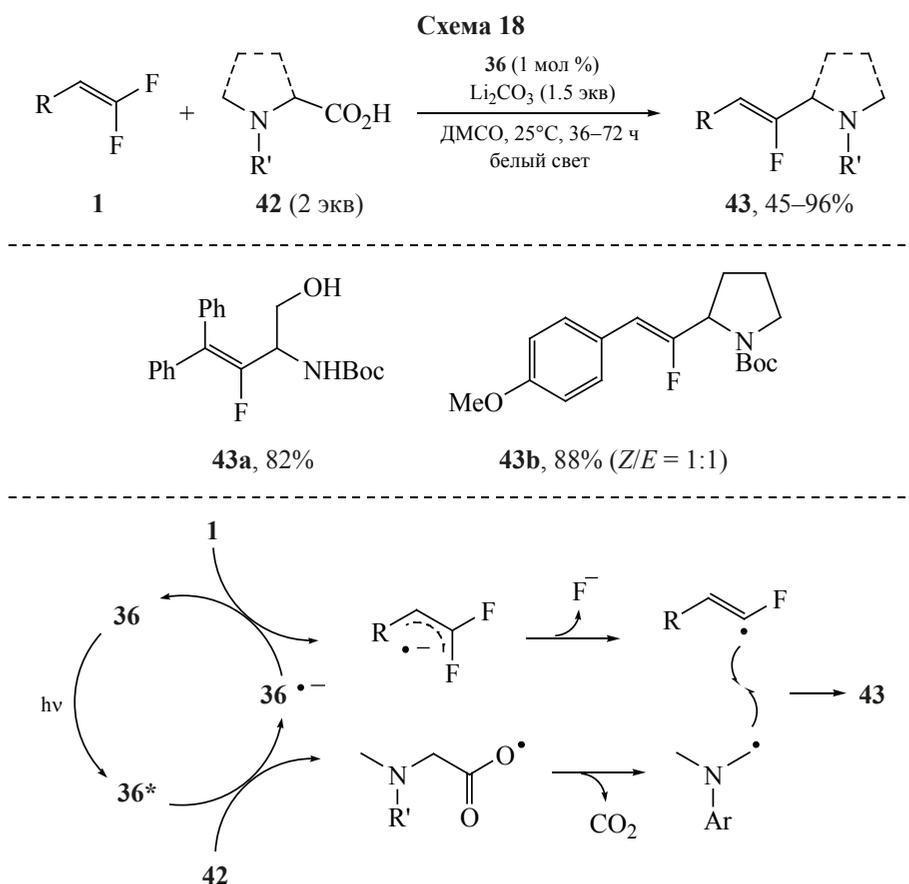
сочетание с нестабильным монофторалкенильным радикалом. Это справедливо в отношении всех обсужденных выше процессов и объясняется так называемым персистентным эффектом [37]. Эти соображения позволяют провести реакцию трехкомпонентного сочетания *гем*-дифторстиролов, донорных алкенов и трифторметилсульфината натрия как источника CF_3 -радикала (схема 20) [38]. Образующийся в ходе реакции нестабильный CF_3 -радикал не предполагает эффективной рекомбинации с другими радикалами, однако будучи перехваченным виниловым эфиром или енамидом, образует требуемый персистентный радикал, вступающий в сочетание с монофторалкенильным радикалом.

Тем не менее, нестабилизированные радикалы также вступают в аналогичные трансформации. Например, неактивированные алкилкарбонные

кислоты успешно реагируют с *гем*-дифторстиролами (схема 21) [39]. Несмотря на сходство с реакциями аминокислот (схема 18), авторы справедливо полагают, что в данном случае в качестве стабилизированного радикала может выступать анион-радикал *гем*-дифторстирола. Дополнительная стабилизация такой частицы может быть обусловлена ее существованием в виде ионной пары с катионом цезия. Сочетание данного анион-радикала с алкильным радикалом с последующим элиминированием фторид-аниона приводит к образованию требуемого продукта **51**. Важно отметить, что в данном случае, в качестве фоторедокс-катализатора выступает органический краситель **50**, что демонстрирует применимость органокатализаторов в фоторедокс реакциях.

Еще один подход к алкилированию *гем*-дифторстиролов – использование в качестве источника

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 7 2021



ков алкильных радикалов дигидропиридинов **52** (схема 22) [40]. Данные предшественники радикалов легко получают из альдегидов и эффективно генерируют радикалы при одноэлектронном окислении.

Наконец, еще один вариант протекания таких процессов – присоединение радикала к двойной связи *гем*-дифторстирола с последующим восстановлением образовавшейся частицы (схема 7). Такой механизм был предложен для реакции трифторметилирования *гем*-дифторстиролов с помощью трифторметилсульфината натрия (схема 23) [41].

Тот же механизм предлагается для недавно описанного процесса, в котором атом фтора *гем*-дифторстирола **1** формально замещается на сульфидный фрагмент (схема 24) [42].

Особого внимания заслуживает развитый группой Фенга подход к функционализации *гем*-дифторстиролов, совмещающий палладиевый и фоторедокс-катализ (схема 25) [43]. В отличие от рас-

смотренных нами ранее фоторедокс-процессов, эта реакция – не редокс-нейтральна, а в качестве стехиометрического восстановителя здесь используется основание Хьюнига. Механизм реакции содержит сразу два восстановительных фоторедокс-цикла – для восстановления *гем*-дифторстирола и для регенерации активной частицы Pd(0), участвующей во внедрении молекулы диоксида углерода. Формально это приводит к тому, что *гем*-дифторстирол в данном процессе выступает эквивалентом карбанионного синтона. Более того, в данных условиях авторы успешно вовлекли в сочетание ацетофенон вместо диоксида углерода. В этом случае дегидратация промежуточного аддукта приводит к образованию продукта **58**.

Еще один интересный пример – реакция α -трифторметилстиролов **59** с аминами **60** (схема 26) [44]. В данном процессе *гем*-дифторалкен образуется в качестве интермедиата в результате аллильного замещения одного из атомов фтора алкена **59** радикалом, образующимся при окислении амина **60**. Дальнейшее превра-

Схема 21

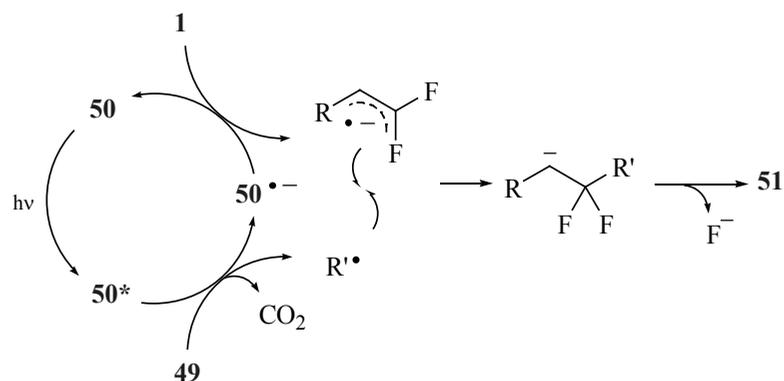
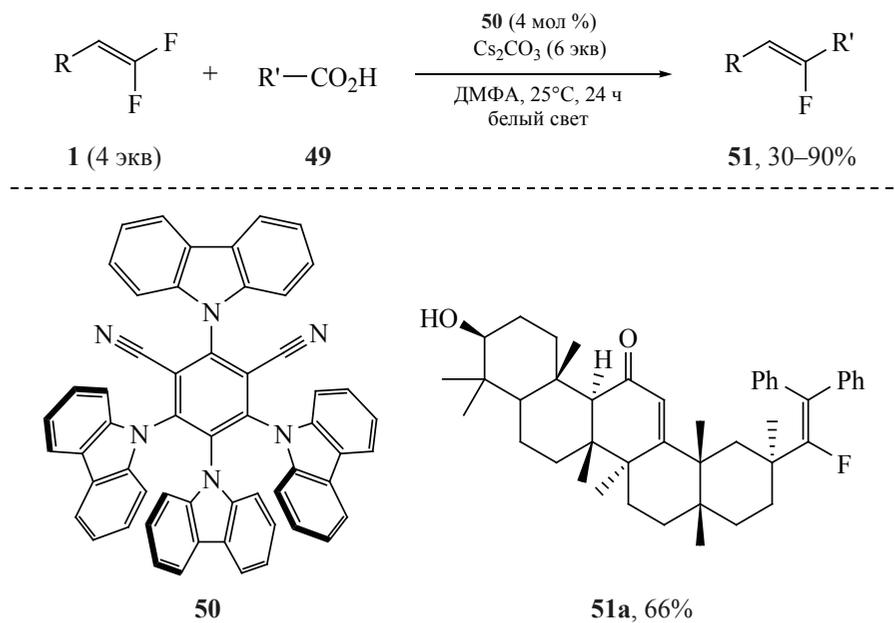


Схема 22

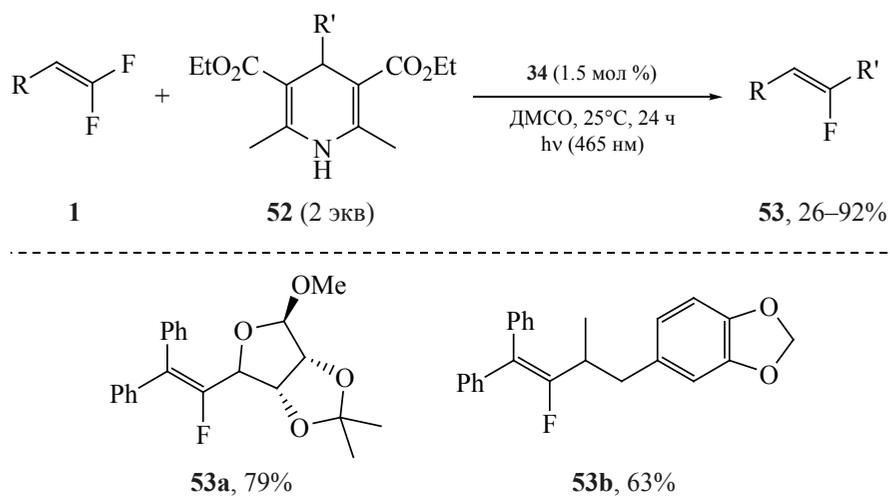
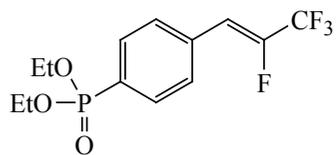
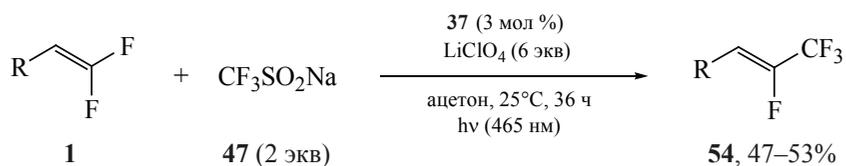
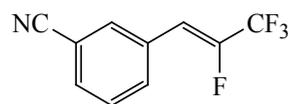
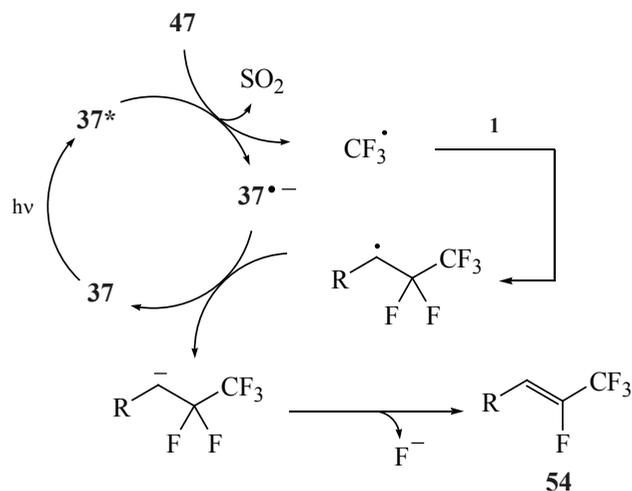


Схема 23

**54a**, 51% (*Z/E* = 96:4)**54b**, 47% (*Z/E* = 99:1)

Все вышеописанные фоторедокс трансформации *гем*-дифторалкенов протекали с замещением одного из атомов фтора. Несмотря на многочисленность таких реакций, имеются примеры превращений, протекающих без элиминирования атомов фтора. Так, группой Фенга был описан элегантный

процесс генерации трифторметил-замещенных бензильных радикалов, протекающий через прямое окисление *гем*-дифторстирола (схема 27) [46]. Образующиеся радикалы аналогичны по структуре тем, что генерируются в присутствии фторида серебра (схема 10), однако этот метод выгодно

Схема 24

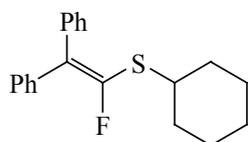
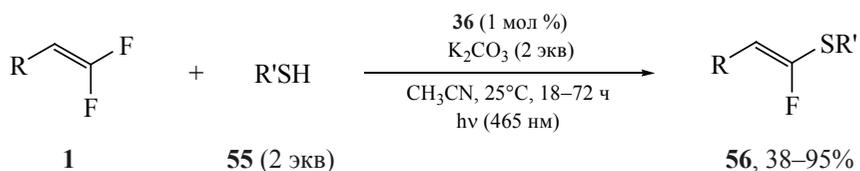
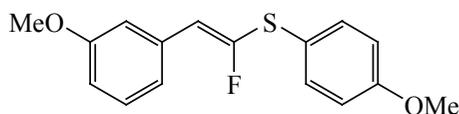
**56a**, 85%**56b**, 70% (*Z/E* = 8:92)

Схема 25

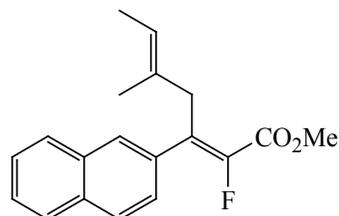
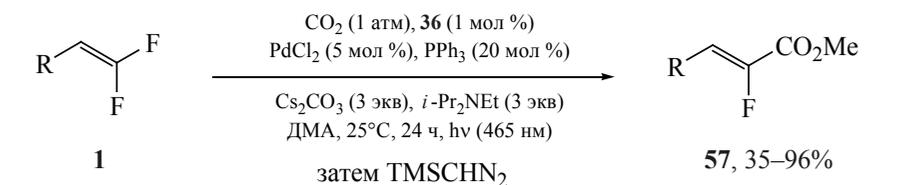
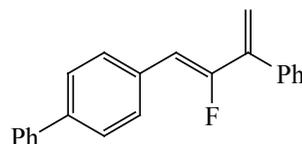
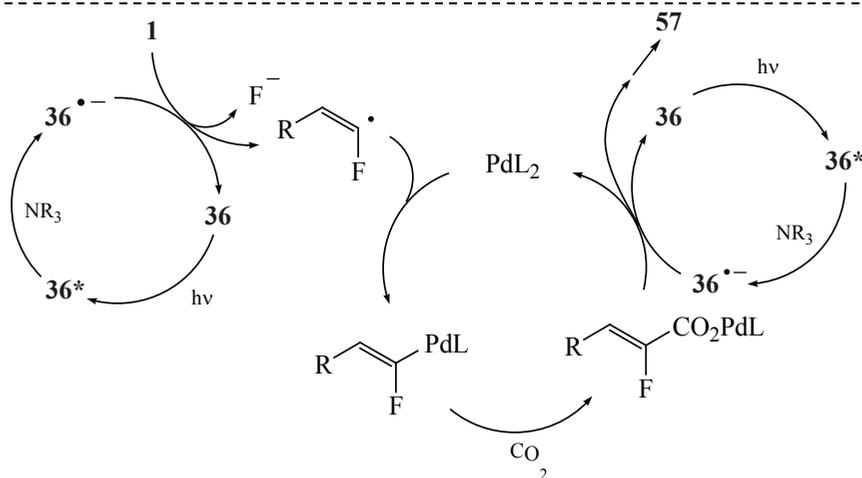
**57a**, 71% (*Z/E* = 66:34)**57b**, 60% (*Z/E* = 67:33)

Схема 26

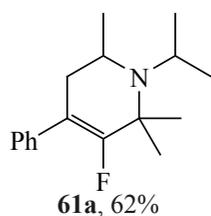
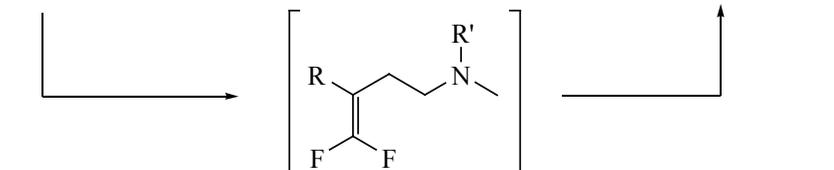
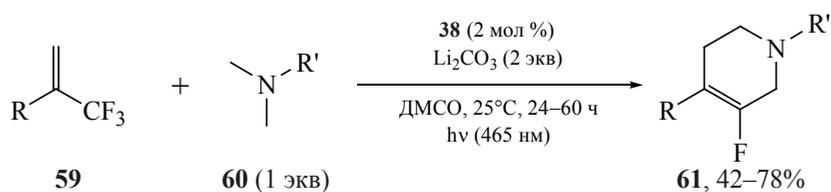
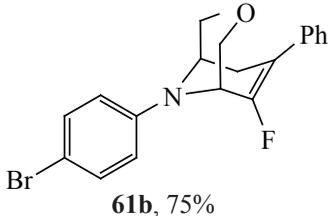
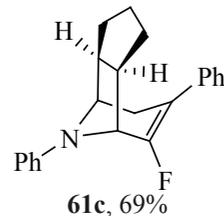
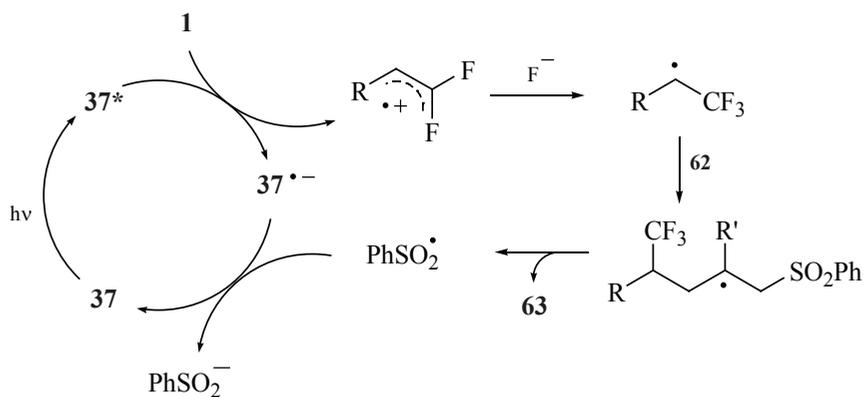
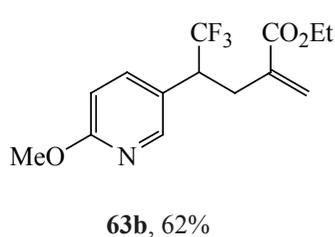
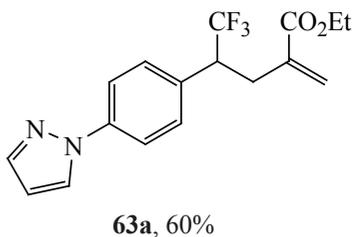
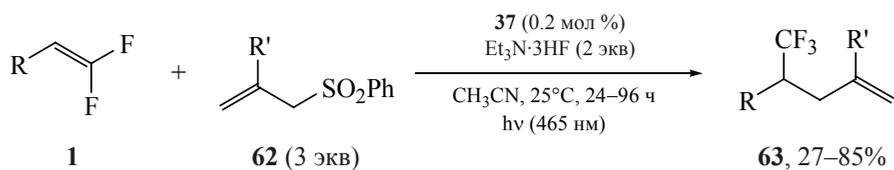
**61a**, 62%**61b**, 75%**61c**, 69%

Схема 27

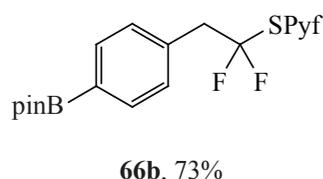
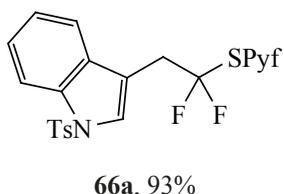
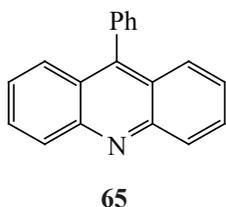
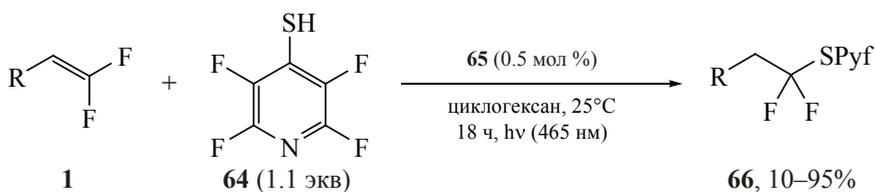


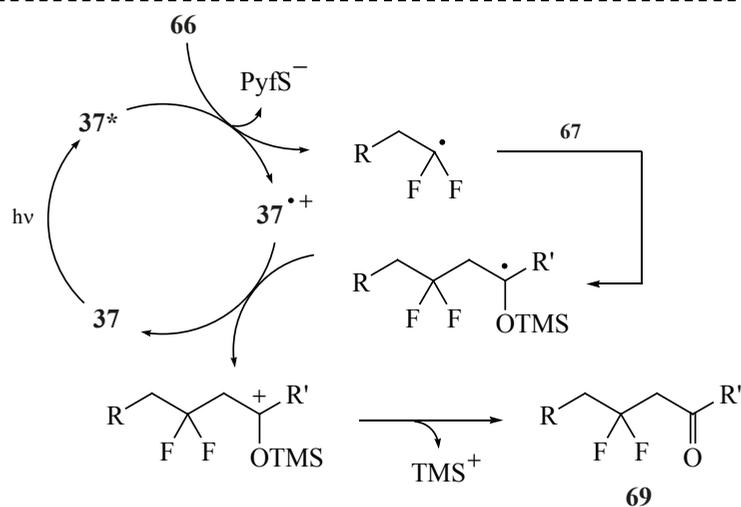
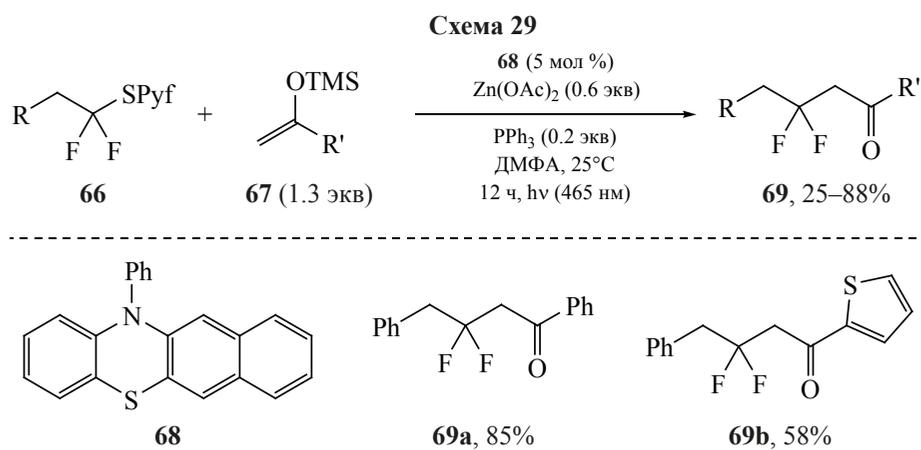
отличается использованием недорогого и доступного источника фторид-аниона – аддукта фтороводорода с триэтиламином. Радикал генерируется путем атаки фторид-аниона по катион-радикалу *гем*-дифторстирола, а затем вводится в реакцию аллильного замещения. Стоит также отметить, что

несмотря на малую загрузку катализатора и наличие в продукте терминальной кратной связи, в реакции наблюдаются приемлемые выходы.

Недавно в нашей группе был развит подход к активации *гем*-дифторстиролов, позволяющий вводить в органические соединения CF_2 -фрагмент.

Схема 28

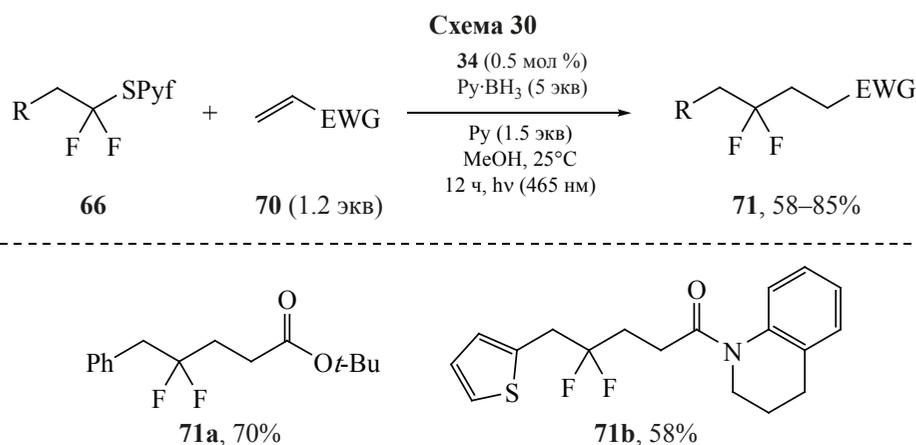


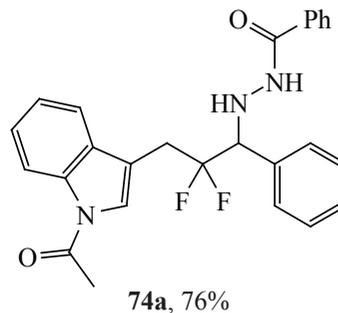
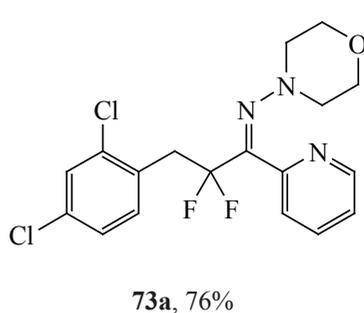
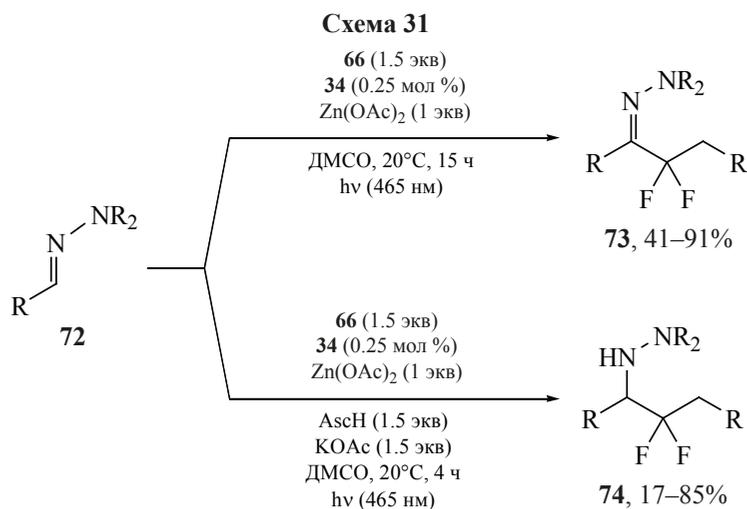


Для этого был разработан метод их модификации за счет введения фоторедокс-активного сульфидного фрагмента – тетрафторпиридинтио-группы (PyfS). Реакция алкена **1** с тетрафторпиридинтиолом **64** (PyfSH) протекает с хорошими выходами в присутствии 9-фенилакридина **65** в качестве ката-

лизатора при облучении синим светом (схема 28) [47].

Дальнейшее восстановление сульфидов **66** в условиях фоторедокс-катализа позволяет сочетать образующийся радикал с различными непредельными субстратами. Это было продемонстриро-





вано на примере реакций с силиленолями **67** (схема 29) [47]. Реакция протекает в присутствии органического фотокатализатора **68**, хотя в некоторых случаях более эффективным оказался иридиевый комплекс **39**.

Сульфиды **66** также эффективно присоединяются к акрилатам, акриламидам и другим акцепторным алкенам **70** в присутствии пиридин-борана в качестве восстановителя (схема 30). Среди других акцепторов радикалов, которые удалось успешно

вести в реакцию – нитроны и алкенилтрифторбораты. Реакция с алифатическим алкеном позволяет провести его внедрение по связи углерод-сера сульфида **66** [48].

Также представляет интерес реакция сульфидов **66** с гидразонами, которую возможно провести в двух направлениях (схема 31) [49]. В классических условиях образуется фторалкил-замещенный гидразон **73**, однако в присутствии стехиометрического количества аскорбиновой кислоты (AscH)

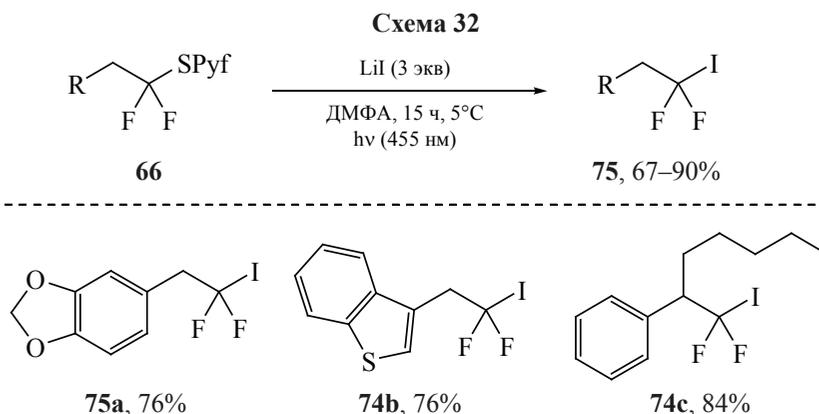


Схема 35

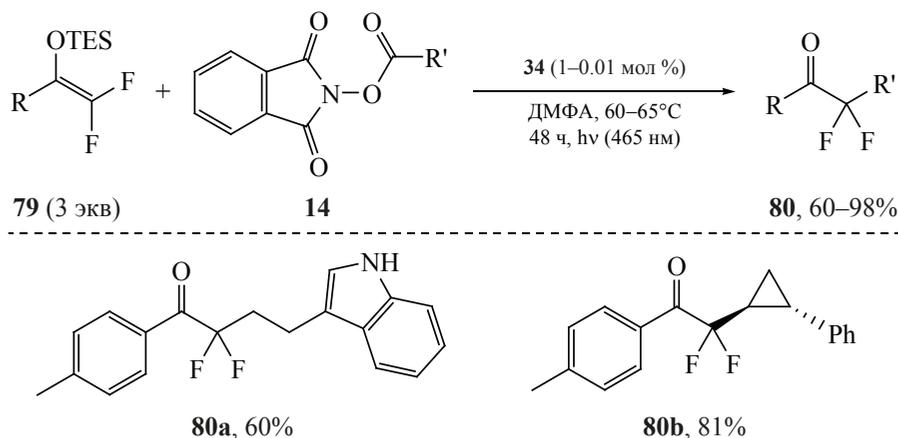
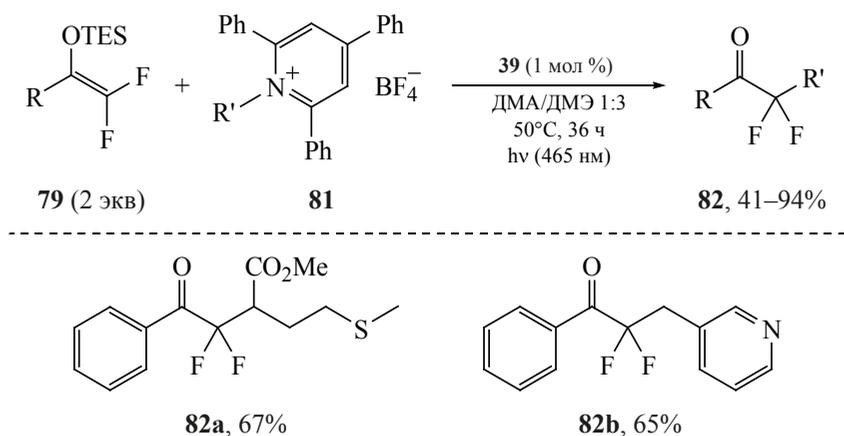


Схема 36



Одновременно с этим был разработан метод алкилирования α,α -дифторсилиленолов **79** с помощью алкилпиридиниевых солей Катрицкого **81**, получаемых из алифатических аминов (схема 36) [53, 54]. Данный метод, например, позволяет получать фторированные производные природных аминокислот (продукт **82a**). Тем не менее, серьезное ограничение – невозможность ввести в превращение третичные алкильные радикалы ввиду недоступности соответствующих алкилпиридиниевых солей **81**.

ВЫВОДЫ

гем-Дифторалкены – удобные субстраты для функционализации самых разнообразных органических соединений, в том числе обладающих биологической активностью. *гем*-Дифторалкены могут выступать в качестве синтетических эквивалентов различных синтонов, содержащих один, два или три атома фтора. Как и большинство ради-

кальных процессов, многие превращения *гем*-дифторалкенов проявляют удивительную толерантность к различным функциональным группам. Тем не менее, радикальная химия *гем*-дифторалкенов сильно отличается от химии их нефторированных аналогов. В особенности это касается окислительно-восстановительных процессов, большая часть из которых реализуется в условиях фотокатализа. Также нельзя не отметить, что многие процессы протекают только с *гем*-дифторстиролами, в то время как неактивированные *гем*-дифторалкены во многих случаях неактивны. Мы полагаем, что богатая реакционная способность *гем*-дифторалкенов сделает возможным разработку множества новых методов получения фторорганических соединений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-00088).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
2. Inoue M., Sumii Y., Shibata N. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 10633–10640. doi 10.1021/acsomega.0c00830
3. Johnson B.M., Shu Y.-Z., Zhuo X., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315–6386. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01877
4. Ogawa Y., Tokunaga E., Kobayashi O., Hirai K., Shibata N. *iScience.* **2020**, *23*, 101467. doi 10.1016/j.isci.2020.101467
5. Ni C., Hu J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441–5454. doi 10.1039/c6cs00351f
6. Zhang X., Cao S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 375–392. doi 10.1016/j.tetlet.2016.12.054
7. Chelucci G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344–1462. doi 10.1021/cr200165q
8. Pan Y., Qiu J., Silverman R.B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5292–5293. doi 10.1021/jm034162s
9. Juncosa J.I., Takaya K., Le H.V., Moschitto M.J., Weerawarna P.M., Mascarenhas R., Liu D., Dewey S.L., Silverman R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2151–2164. doi 10.1021/jacs.7b10965
10. Asahina Y., Iwase K., Iinuma F., Hosaka M., Ishizaki T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194–3202. doi 10.1021/jm0402061
11. Song Y., Clizbe L., Bhakta C., Teng W., Li W., Wong P., Huang B., Sinha U., Park G., Reed A., Scarborough R.M., Zhu B.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2043–2046. doi S0960-894X(02)00304-9
12. Koley S., Altman R.A. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 313–339. doi 10.1002/ijch.201900173
13. Liu C., Zeng H., Zhu C., Jiang H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 10442–10452. doi 10.1039/d0cc04318d
14. Suda M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2395–2396. doi 10.1016/S0040-4039(01)82917-8
15. Jeong I.H., Jeon S.L., Kim B.T. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4309–4316. doi 10.1080/00397910008087053
16. Herpin T.F., Houlton J.S., Motherwell W.B., Roberts B.P., Weibel J.-M. *Chem. Commun.* **1996**, 613–614. doi 10.1039/cc9960000613
17. Piettre S.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2233–2236. doi 10.1016/0040-4039(96)00239-0
18. Gautier A., Garipova G., Salcedo C., Balieu S.b., Piettre S.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5963–5967. doi 10.1002/anie.200460519
19. Jin J.-K., Zheng W.-X., Xia H.-M., Zhang F.-L., Wang Y.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8414–8418. doi 10.1021/acs.orglett.9b03173
20. Liu X., Lin E.E., Chen G., Li J.-L., Liu P., Wang H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8454–8458. doi 10.1021/acs.orglett.9b03218
21. Yu L., Tang M.-L., Si C.-M., Meng Z., Liang Y., Han J., Sun X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4579–4583. doi 10.1021/acs.orglett.8b01866
22. Yang L., Ji W.-W., Lin E., Li J.-L., Fan W.-X., Li Q., Wang H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1924–1927. doi 10.1021/acs.orglett.8b00471
23. Chen G., Li C., Peng J., Yuan Z., Liu P., Liu X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8527–8532. doi 10.1039/c9ob01236b
24. Gao B., Zhao Y., Ni C., Hu J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 102–105. doi 10.1021/ol403083e
25. Gao B., Zhao Y., Hu J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 638–642. doi 10.1002/anie.201409705
26. Uneyama K., Tanaka H., Kobayashi S., Shioyama M., Amii H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2733–2736. doi 10.1021/ol049055m
27. Ashirbaev S.S., Levin V.V., Struchkova M.I., Dilman A.D. *Fluorine Notes.* **2017**, *115*, 6. doi 10.17677/fn20714807.2017.06.01
28. Levin V.V., Dilman A.D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8337–8343. doi 10.1021/acs.joc.9b01331
29. Nicewicz D.A., MacMillan D.W.C. *Science.* **2008**, *322*, 77–80. doi 10.1126/science.1161976
30. Ischay M.A., Anzovino M.E., Du J., Yoon T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887. doi 10.1021/ja805387f
31. Shaw M.H., Twilton J., MacMillan D.W.C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926. doi 10.1021/acs.joc.6b01449
32. Tucker J.W., Stephenson C.R.J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622. doi 10.1021/jo202538x
33. Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. doi 10.1021/cr300503r
34. Xie J., Yu J., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9416–9421. doi 10.1002/anie.201602347
35. Li J., Lefebvre Q., Yang H., Zhao Y., Fu H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10299–10302. doi 10.1039/c7cc05758j
36. Tian H., Xia Q., Wang Q., Dong J., Liu Y., Wang Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4585–4589. doi 10.1021/acs.orglett.9b01491

37. Leifert D., Studer A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 74–108. doi 10.1002/anie.201903726
38. Wang Q., Qu Y., Tian H., Liu Y., Song H., Wang Q. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8686–8690. doi 10.1002/chem.201901349
39. Yang H., Tian C., Qiu D., Tian H., An G., Li G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2365–2370. doi 10.1039/c9qo00495e
40. Du H.-W., Sun J., Gao Q.-S., Wang J.-Y., Wang H., Xu Z., Zhou M.-D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1542–1546. doi 10.1021/acs.orglett.0c00134
41. Wu L.-H., Cheng J.-K., Shen L., Shen Z.-L., Loh T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3894–3899. doi 10.1002/adsc.201800740
42. Wang J., Huang B., Yang C., Xia W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11103–11106. doi 10.1039/c9cc05293c
43. Zhu C., Zhang Y.-F., Liu Z.-Y., Zhou L., Liu H., Feng C. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6721–6726. doi 10.1039/c9sc01336a
44. Li L., Xiao T., Chen H., Zhou L. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2249–2254. doi 10.1002/chem.201605919
45. Chen H., Xiao T., Li L., Anand D., He Y., Zhou L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3642–3647. doi 10.1002/adsc.201700852
46. Liu H., Ge L., Wang D.-X., Chen N., Feng C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3918–3922. doi 10.1002/anie.201814308
47. Zubkov M.O., Kosobokov M.D., Levin V.V., Kokorekin V.A., Korlyukov A.A., Hu J., Dilman A.D. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 737–741. doi 10.1039/c9sc04643g
48. Kosobokov M.D., Zubkov M.O., Levin V.V., Kokorekin V.A., Dilman A.D. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9453–9456. doi 10.1039/d0cc04617e
49. van der Worp B.A., Kosobokov M.D., Levin V.V., Dilman A.D. *Adv. Synth. Cat.* **2021**, *363*, 1152–1158. doi 10.1002/adsc.202001381
50. van der Worp B.A., Kosobokov M.D., Dilman A.D. *ChemPhotoChem.* **2021**, *5*, 565–570. doi 10.1002/cptc.202100042
51. Wu Y.-b., Lu G.-p., Zhou B.-j., Bu M.-j., Wan L., Cai C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5965–5968. doi 10.1039/c6cc00177g
52. He F.-S., Yao Y., Xie W., Wu J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9469–9472. doi 10.1039/d0cc03591b
53. Song H., Cheng R., Min Q.-Q., Zhang X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7747–7751. doi 10.1021/acs.orglett.0c02997
54. Huang Y., Jia J., Huang Q.-P., Zhao L., Wang P., Gu J., He C.-Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14247–14250. doi 10.1039/d0cc05725h

Radical Functionalization of *gem*-Difluoroalkenes

M. O. Zubkov, M. D. Kosobokov, and A. D. Dilman*

N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Leninsky prosp. 47, Moscow, 119991 Russia
*e-mail: dilman@ioc.ac.ru

Received March 22, 2021; revised March 28, 2021; accepted March 29, 2021

gem-Difluoroalkenes are readily available building blocks, which are used for the synthesis of wide spectrum of organofluorine compounds. In the review, data on radical reactions of *gem*-difluoroalkenes are considered. These processes involve step of radical addition at the double bond or step of single electron reduction of the difluoroalkene fragment. Special emphasis is placed on photocatalytic reactions that proceed under visible light irradiation.

Keywords: organofluorine compounds, *gem*-difluoroalkenes, radical reactions, photocatalysis