

可见光光氧化还原催化C-F键断裂的研究进展

张菲杰

浙江师范大学, 化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

通过容易获得的单氟或低氟化合物的C-F键裂解来产生新键受到越来越多的科学家的关注。通过这种方法, 可以制备出很多有价值的氟化产品, 传统的C-F键形成方法很难制造这些产品。可见光光氧化还原催化由于其温和、易于处理和环境友好的特性, 已被证明是脱氟反应的重要而强大的工具。与通过双电子过程进行的经典C-F活化相比, 自由基是使用可见光光氧化还原催化的关键中间体, 为C-F键的断裂提供了新的方式。在这篇综述中, 总结了自2018年以来可见光促进的C-F键断裂的偕-二氟烯烃、三氟甲基芳烃和三氟甲基烯烃。

关键词

可见光, 自由基, C-F键裂解, 光氧化还原

Recent Advances in C-F Bond Cleavage Enabled by Visible Light Photoredox Catalysis

Feijie Zhang

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

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

The generation of new bonds by C-F bond cleavage of readily available monofluorinated or low-fluorinated compounds has received increasing attention from scientists. By this method,

many valuable fluorinated products can be prepared, which are difficult to make with traditional C-F bond formation methods. Visible light photoredox catalysis has proven to be an important and powerful tool for defluorination reactions due to its mild, easy to handle and environmentally friendly properties. In contrast to classical C-F activation via a two-electron process, free radicals are key intermediates catalyzed by photoredox using visible light, providing a new mode for C-F bond breaking. In this review, GEM-difluoroolefins, trifluoromethylarenes, and trifluoromethylolefins with visible-facilitated C-F bond breakage since 2018 are summarized.

Keywords

Visible Light, Radical, C-F Bond, Cleavage, Photoredox

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

C-F 键是碳所能形成的最强的共价单键，C-F 的强度是有机氟化合物在不同领域广泛应用的原因之一 [1] [2] [3] [4]。2018 年全球氟化学品产量为 420 万吨，标志价值为 246 亿美元。人造的氟化有机物通常含有许多氟取代基，甚至可能是全氟的 [5]。可获得的单氟或低氟化试剂的选择性脱氟功能化提供了一种人为的方法，以获得部分氟化的合成中间体，特别是传统的 C-F 键形成方案不容易实现的中间体。因此，新的 C-F 键裂解合成方法的发展在过去的几十年 [6]-[14] 中引起了相当多的关注。鉴于环境问题，氟化有机物难以降解，容易积累 [15]；将这些持久性有机污染物转化为高价值的有机氟化合物也具有重要意义。

对于 C-F 键的裂解，主要有两种合成策略：一种是直接的 C-F 键功能化，另一种是基于 β -F 的消除。C-F 键的直接功能化可以 (1) 通过将 C-F 键添加到富电子金属中心 [10] 来形成碳-金属键；(2) 通过主基团路易斯酸介导的氟化物提取 [8] 生成碳正离子；(3) 使用低价金属或电化学方法进行双电子还原，得到碳负离子 [9]。而 β -F 消除方法则依赖于与 C-F 键 [14] 相邻的碳离子或碳金属键的形成。虽然有机金属种类、碳阳离子和碳负离子作为 C-F 键裂解的关键中间体已被广泛研究，但自由基作为有机合成中常见的中间体，很少参与 C-F 键裂解反应。

在过去的十年中，可见光光氧化还原催化已经成为一种在异常温和的条件下进行有机合成的通用平台。 [15]-[20]。由于独特的光催化剂的氧化还原性质，直接的 C-F 键裂解使激发的光催化剂的还原猝灭或氧化猝灭生成碳自由基 (图 1(a))。在还原猝灭循环中，激发的光催化剂首先被电子供体单电子还原，提供更强的还原剂 PC^- 。 PC^- 和氟底物之间的单电子转移 (SET) 产生高活性的自由基阴离子，消除氟化物产生碳自由基。在氧化猝灭循环中，激发光催化剂 PC^* 为荧光底物提供一个电子。由于 PC^* 的还原能力低于 PC^- ，因此在光催化 C-F 键裂解反应中，氧化猝灭循环并不常见。一般来说，荧光底物中吸电子基团和 π -体系的存在有利于接受从光催化剂中产生的电子。这种活化方式适用于多氟芳烃、gem-二氟烯烃和三氟甲基芳烃的 C-F 键裂解，分别产生低氟芳基自由基、单氟烯基自由基和 α,α -二氟自由基。光氧化还原催化的另一个关键特征是在整个催化过程 [21] 中可以从自由基过渡到极性途径，这可以通过 β -氟的消除应用于 C-F 键的裂解。如图 1(b) 所示，被激发态的光催化剂对自由基前驱体进行单电子氧化，得到自由基 R 和 PC^- 。在氟底物的 π -电子系统中加入 R 得到碳自由基，碳自由基可以被 PC^- 单电子还原形成碳负离子，促进氟的消除，三氟甲基烯烃是这种转化的典型底物。

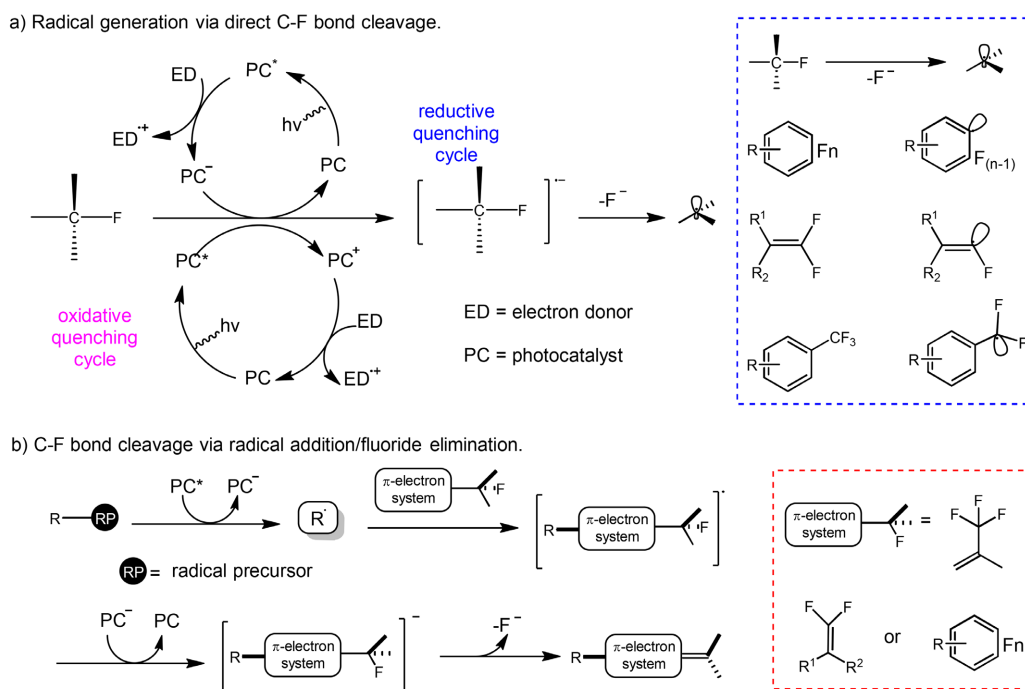


Figure 1. Two general activation modes for C-F bond cleavage by visible light photoredox catalysis.

图 1. 可见光光氧化还原催化 C-F 键裂解的两种一般活化模式

2. 多氟化芳烃

简单的多氟芳烃是由 Halex 工艺生产的廉价原料。Weaver 课题组报道了用氢(图 2(a)) [22]、烷基(图 2(b)) [23]、烯基(图 2(c)) [24] [25]和富电子芳基(图 2(d)) [26]取代全氟芳烃的氟原子。在可见光照射下, 激发的 fac-Ir(ppy)_3^* 被 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (DIPEA) 单电子还原, 提供更强的还原剂 $\text{fac-Ir(ppy)}_3^{3-}$ 。用 $\text{fac-Ir(ppy)}_3^{3-}$ 还原全氟芳烃产生全氟芳基自由基阴离子, 然后脱去氟化物形成全氟芳基自由基。所得到的自由基 ArF 可以从胺自由基阳离子中获取 H 原子, 得到氢脱氟(HDF)产物, 也可以加入 π 体系, 包括烯烃、炔烃和芳烃。为了抑制氢参与反应, 通常需要过量的自由基受体。

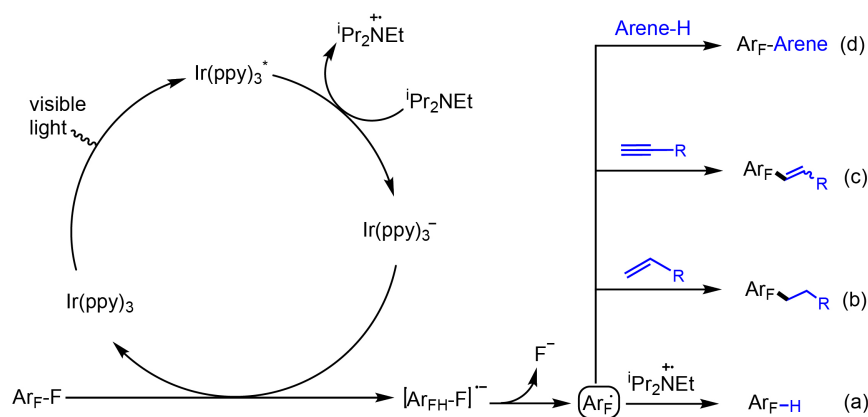


Figure 2. Photocatalytic C-F bond functionalization of polyfluorinated arenes: (a) hydrodefluorination; (b) alkylation; (c) alkenylation; (d) arylation

图 2. 多氟芳烃的光催化 C-F 键功能化: (a) 加氢脱氟; (b) 烷基化; (c) 链烯基化作用; (d) 芳基化

2018 年以全氟苯烯丙基酯作为自由基受体的全氟芳烃(图 3) [27]。使用全氟苯基作为烯丙醇的掩蔽基团对反应至关重要, 它不仅作为活化基团促进 C-O 键的断裂, 还抑制烯丙基化试剂的竞争性[3,3]-s 型重排。

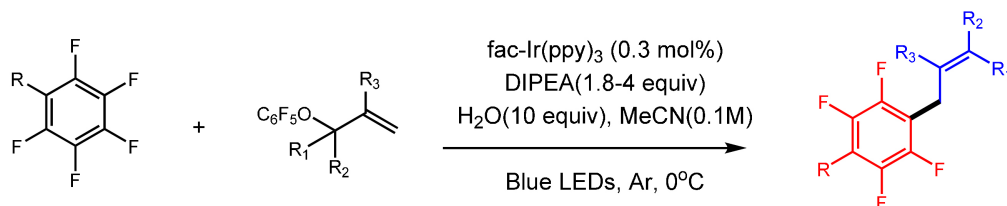


Figure 3. Photocatalytic defluoro-allylation of perfluoroarenes
图 3. 全氟芳烃的光催化去氟烯丙基化

虽然叔胺的直接 SET 氧化后进行脱质子化可以有效地生成 α -氨基烷基自由基, 但由于该方法的氧化电位高, 不适合从醚中生成 α -烷氧基烷基自由基。Xia 和 Yang 报道了全氟芳烃的可见光诱导醚多氟芳基化(图 4) [28]。反应开始的氧化光激发 Ir(III)*, 产生 Ir(II) 和自由基阳离子 A。 α -烷氧基烷基自由基 B 是由自由基阳离子 A 和乙醚之间的 HAT 生成的, 而全氟芳基自由基阴离子 C 是由全氟芳烃接受 Ir(II) 的电子生成的。最后, 是 α -烷氧基的自由基-自由基交叉偶联。

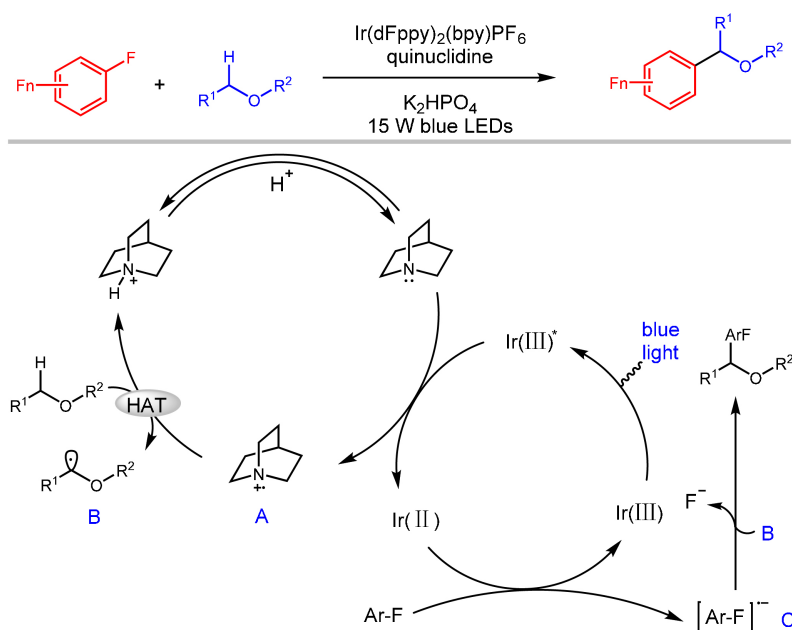


Figure 4. Direct C-H multifluoroarylation of ethers via hydrogen atom transfer
图 4. 通过氢原子转移的直接碳氢多氟化醚

如图 3(d)所示, 全氟芳烃与富电子芳烃的光催化交叉耦合已用于合成多氟双芳烃。在带有吸电子基团的芳烃上添加缺电子的全氟芳基自由基的效率一直是较低的。有趣的是, Weaver 观察到在全氟芳烃和缺电子芳烃(图 5) [29]的光催化反应中形成了 1,4-环己二烯的产物。然而, 全氟芳烃的直接脱氢脱氟和芳基化仍然被认为是不可避免的副反应。加入 15 当量的水可以减少副产物的产生, 避免反应混合物变暗。用 D₂O 代替水得到部分氘化产物, 表明反应中存在其他潜在的质子源。因此, 与之前全氟芳烃的光催化

芳基化一样，作者提出了一种通过在芳烃上加入氟芳基 A 来形成双烯丙基自由基 B 的机制，B 的还原和质子化可能是主要的途径。

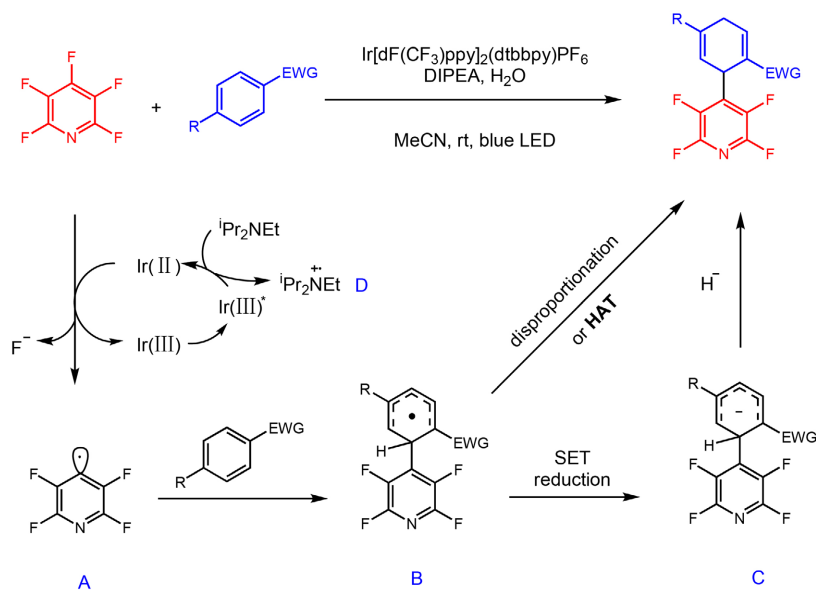


Figure 5. Decarboxylative polyfluoroarylation of alkylcarboxylic acids
图 5. 烷基羧酸的脱羧性多氟芳基化

3. gem-二氟烷烃

与多氟芳烃类似，可见光光催化下 sp^2 -二氟烯烃的 C-F 键的激活可能通过自由基-自由基交叉偶联或加成-消除途径发生。2016 年，Hashmi [30] 开发了第一个由 gem-二氟烯烃组成的可见光诱导脱氟烯化。该反应通过自由基-自由基耦合机制进行(图 6)。首先，激发的 $Ir(III)^*$ 被叔胺还原猝灭产生自由基阳离子 A，然后脱质子化得到 α -氨基烷基自由基 B，而 $Ir(III)$ 被还原为 $Ir(II)$ 。与多氟芳烃相比，gem-二氟烯烃更容易被 $Ir(II)$ 还原，从而产生自由基阴离子 C。自由基阴离子 C 的 C-F 键断裂通过消除氟化物得到单氟烯基自由基 D。自由基阴离子 C 的 C-F 键断裂通过消除氟化物得到单氟烯基自由基 D。

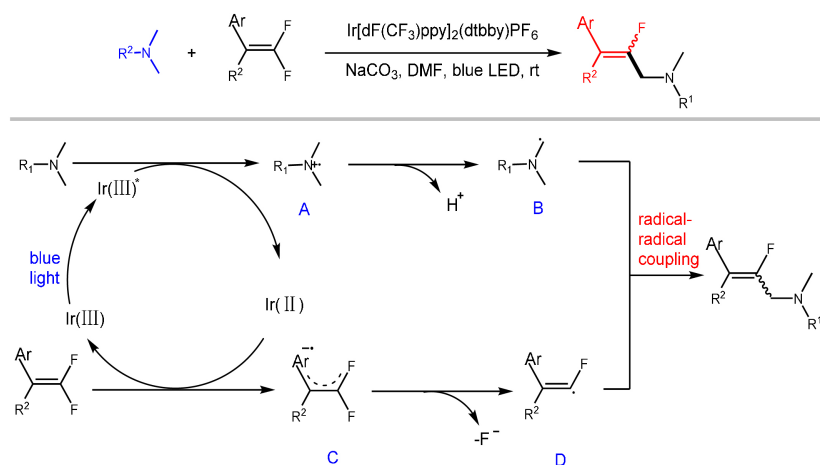


Figure 6. Monofluoroalkenylation of dimethylamino compounds
图 6. 二甲基胺化合物的单氟烯基化

单氟烯基自由基和烷基自由基的交偶联可以通过添加另一种反应组分来破坏相互偶联。Wang 通过 gem-二氟烯烃、烯炔和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (图 7) [31] 的三组分反应, 揭示了可见光诱导的烯炔三氟甲基化和单氟烯基化。在这个反应中, 由 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的 SET 氧化产生的 CF_3 自由基首先加入到烯炔中。然后, 合成的三氟甲基化烷基自由基与单氟烯基自由基重组, 得到目标产物。烯炔仅限于烯胺和乙烯基醚, 而非杂原子取代的烯炔不适合进行这种转化。

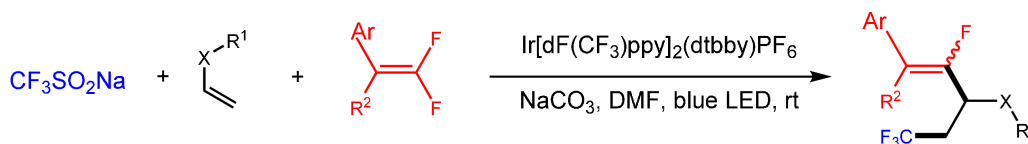


Figure 7. Trifluoromethylation and monofluoroalkenylation of alkenes

图 7. 烯炔的三氟甲基化和单氟烯基化

Xia 课题组(图 8)开发了硫醇与 gem-二氟烯烃的脱氟交叉偶联法合成 α -氟- β -芳基烯基硫化物。该反应以 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂, 以碳酸钾作为反应的碱。尽管硫醇和 gem-二氟烯醇通过亲核加成消除的 $\text{S}_{\text{N}}\text{V}$ 反应是可能[32]的途径, 但对照实验表明光催化剂和光对反应都是必要的。此外, 在自由基抑制剂的存在下, 该反应被完全抑制。因此, 提出了一种涉及在 gem-二氟烯炔中加入巯基自由基、SET 还原和消除 β -氟的机理。以多奈哌齐衍生的烷基芳基取代 gem-二氟烯炔作为底物, 得到了非脱氟产物。该产物可能是由中间体 D 的质子化或从硫醇中直接得到自由基的氢而形成的。因此, 巯基自由基和单氟烯基自由基的交叉偶联并不被认为是一种替代机制。实际上, 在末端烯炔上添加巯基自由基(K_{add} 上)的速率常数为 $109 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ [33], 表明在 gem-二氟烯炔中添加巯基自由基是一个非常快的过程。

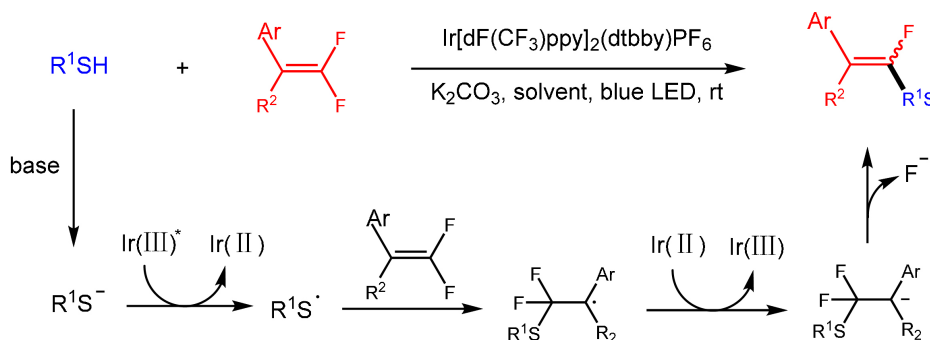


Figure 8. Defluorinative cross-coupling of gem-difluoroalkenes with thiols

图 8. gem-二氟烯炔与硫醇的脱氟交叉偶联

西本和安田报道了通过光氧化还原催化产生的苜基位置的全氟烷基自由基的位点选择性 C-F 键活化(图 9) [34]。延长全氟烷基的碳链不仅降低了自由基的稳定性, 而且增加了空间位阻, 从而抑制了随后的键的形成。因此, 反应倾向于通过反向 F 负离子加成和反向电子转移(BET)返回到其起始点。为了克服这些问题, 我们使用高活性烯丙烷作为偶联底物, 防止反向反应, 通过形成热力学稳定的 $\text{Bu}_3\text{SnF}^{2-}$, 原位生成 Bu_3SnF 来捕获 F 负离子。Stern-Volmer 发光猝灭实验表明, 与全氟烷基芳烯相比, ${}^1\text{Pr}_2\text{Net}$ 和烯丙烯对 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 激发态的猝灭效果较差。因此, 提出了一种涉及全氟烷基芳烯对激发态 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 进行氧化猝灭的机理。各种全氟烷基, 如线性 $\text{Ar-nC}_4\text{F}_9$ 和 $\text{Ar-nC}_6\text{F}_{13}$, 以及七氟异丙基。

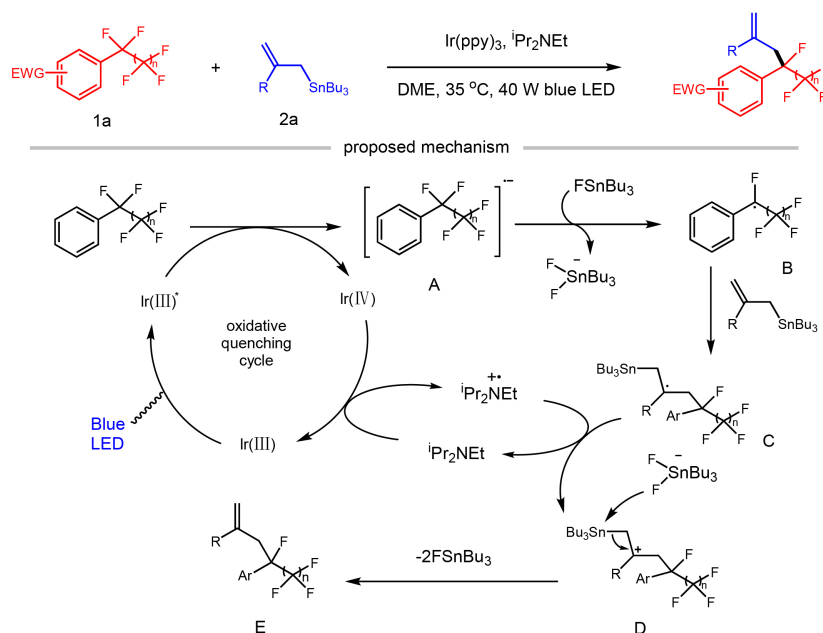


Figure 9. Photoredox-catalyzed C-F bond allylation of perfluoroalkylarenes
图 9. 光氧化还原催化全氟烷基烯丙基化的研究

三氟甲基芳烃烯芳香环上吸电子基团的存在可以增加底物的还原电位，从而使它们更容易通过 SET 途径接受电子进行 C-F 键裂解。含有额外 CF₃ 基团的三氟甲基芳烃烯或辅助 CN、酯和 SO₂NH₂ 基团是上述反应中使用的典型底物。Jui 报道了使用非诺恶嗪基光催化剂(图 10) [35] 在高温下被富电子基团取代的三氟甲基芳烃烯的 C-F 功能化。二氟酶自由基是由最简单的苯甲三氟、各种烷基、氧和氮取代的三氟甲基芳烃产生的，可以用一系列烯烃作为自由基受体用于烷基化过程。在没有烯烃的情况下，直接脱氢脱氟。

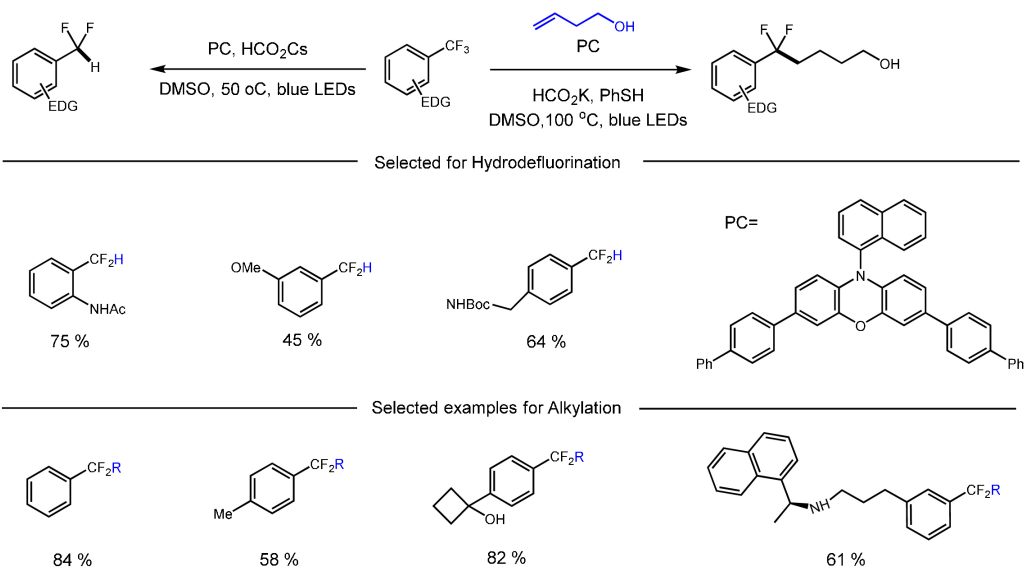


Figure 10. Hydrodefluorination and defluoroalkylation of unactivated ArCF₃
图 10. 未活化 ArCF₃ 的加氢脱氟和脱氟烷基化

4. 三氟甲基烯烃

三氟甲基烯烃的 C-F 键裂解通常通过自由基添加和脱氟途径进行[36] (图 11)。烯烃有良好的自由基受体, 而 CF_3 取代基团进一步降低了 C-C 双键的 LOMO 值, 使自由基更容易加入到烯烃中。为了获得消除氟化物所需的 $\alpha\text{-CF}_3$ 碳离子 B, 激发的光催化剂(PC*)必须被自由基前体还原猝灭, 从而得到 PC⁻和自由基 R。在 $\alpha\text{-CF}_3$ 烯烃中加入得到 $\alpha\text{-CF}_3$ 烷基自由基 A, 该自由基 A 被 PC⁻ 负离子还原, 得到阴离子中间体 B 并随着基态光催化剂(PC)再生。最后, 从 B 中脱去 $\beta\text{-CF}_3$ 氟化物, 得到 gem-二氟烯烃产物。

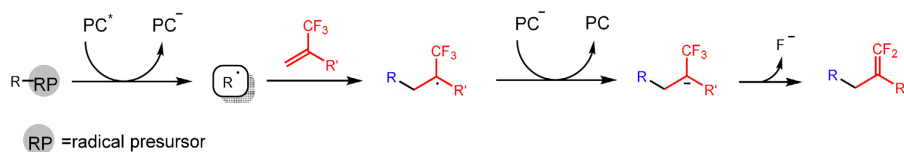


Figure 11. General mechanism for the photocatalytic C-F bond of CF_3 -alkenes

图 11. CF_3 -烯烃光催化 C-F 键的一般机理

这种光催化自由基-极性交叉策略用于合成功能化 gem-二氟烯烃, Zhou 课题组于 2016 年[37]首次进行了报道。通过对 α -酮酸和 α -三氟甲基烯烃的光催化脱羧/脱氟反应, 可以轻松获得各种 γ 、 γ -二氟烯丙基酮(图 12)。此外, 利用 α -氨基酸作为 α -氨基烷基自由基的前体, 可以利用稍加修改的反应条件合成 1,1-二氟同烯丙基胺, 这是之前由 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTs}$ [38]通过五步制备才能得到的。

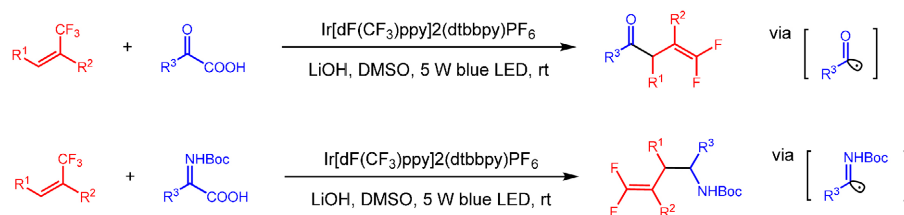


Figure 12. Synthesis of functionalized gem-difluoroalkenes

图 12. 功能化 gem-二氟烯烃的合成

作为对脱羧/脱氟反应的延续, Zhou 课题组报道了可见光促进氧化还原中性 γ 、环酮肟醚 γ -二氟烯醚与三氟甲基烯烃, 这也提供了各种含有氨基的 gem-二氟烷烃(图 13) [39]。通过在肟醚中引入一个羧基, 羧酸盐的单电子氧化, 然后脱去一个二氧化碳和 MeCHO 分子, 产生亚胺基自由基 B, 以进行随后的 C-C 键裂解, C 和 $\alpha\text{-CF}_3$ 烯烃加成, 单电子还原, $\beta\text{-CF}_3$ 消除。

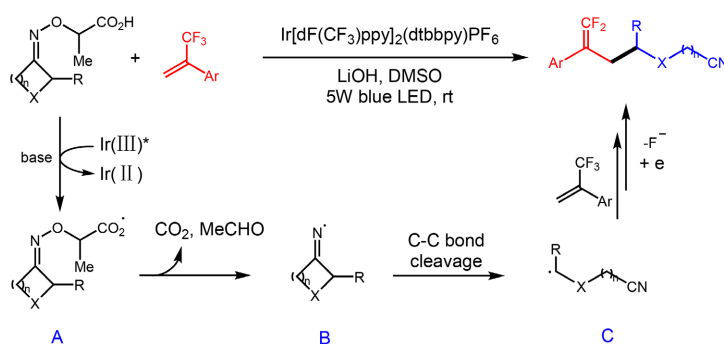


Figure 13. Redox neutral γ,γ -difluoroallylation of cycloketone oxime ethers

图 13. 环酮肟醚的氧化还原中性 γ 、 γ -二氟烯基化

这些化合物也可以在 PPh_3 存在下使用现成的芳基羧酸作为酰基前体, 在 PPh_3 [40] 存在下直接脱氧制备酰基前体基。在这个反应中, $\text{PPh}_3\text{E}_{\text{red}}^{(1/2)} = +0.98 \text{ V vs. SCE}$ 作为电子供体, 还原猝灭激发的 Ir(III)^* , 提供一个 PPh_3 自由基阳离子和一个 Ir(II) 。自由基阳离子与羧酸盐反应生成磷酸化自由基, 经过 $\beta\text{-C-O}$ 键裂解形成三苯基磷酸化氧化物和酰基自由基。

最近, Dilman 发现了一种通过磷介导的 C-S 键裂解硫醇来生成烷基自由基的新方法, 该方法与 $\alpha\text{-CF}_3$ 苯乙烯反应得到 gem-二氟苯乙烯(图 14) [41]。硫醇在自由基反应中是一种很好的氢供体。为了避免硫醇与后者生成的自由基之间发生氢原子转移(HAT), 首先与苄基氯化锌快速反应转化为相应的硫酸锌。然后, 在氧化光催化剂的存在下, 硫酸盐与 PPh_3 生成中性的硫磷自由基, 通过消除 S=PPh_3 产生烷基自由基。自由基添加、 Ir(II) 还原 SET 和氟化物消除得到了 gem-二氟烯烃产品。使用 0.25 当量的氯三甲硅烷(TMSCl)对重现性至关重要, 尽管它的确切作用尚不清楚。这些磷介导的与三氟甲基烯烃的脱氧或脱硫反应显著扩大了光催化还原交叉偶联自由基前体的范围[42]。

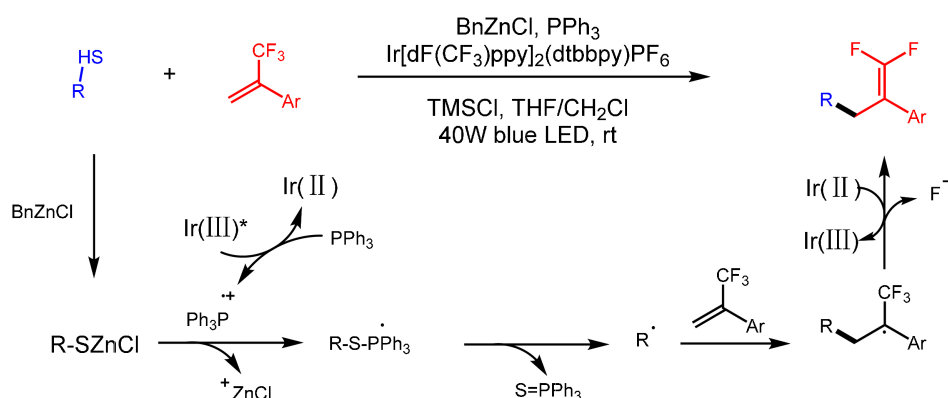


Figure 14. Desulfurative generation of alkyl radicals from thiols
图 14. 硫基生成烷基自由基的脱硫反应

Zhou 的小组报道了可见光介导的通过 C-F 键裂解 α -三氟甲基烯烃的 $\beta\text{-C-H}$ 二氟烯丙基化[43]。与通过 HAT 生成酰基自由基相比, 光氧化还原催化和有机催化的协同结合通过活化醛的 $\beta\text{-C-H}$ 产生 β -烯氨基自由基。如图 15 所示, 在对甲苯磺酸(PTSA)的存在下, 醛和 Cy_2NH 的缩合得到烯胺 A, 烯胺 A 被 Ir(III)^* 单电子氧化形成自由基阳离子 B 和 Ir(II) 。自由基阳离子 B 的酸性 $\beta\text{-C-H}$ 被 DABCO 去质子, 产生 β -烯氨基自由基 C, 用于与 α -三氟甲基烯烃脱氟偶联。二氟烯丙基化烯胺 F 水解再生有机催化剂 Cy_2NH , 同时生成碳基。

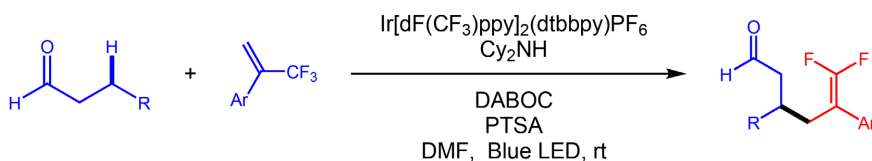


Figure 15. $\beta\text{-C-H}$ gem-difluoroallylation of aldehydes
图 15. $\beta\text{-C-H}$ gem-醛的二氟烯丙基化

硼中心自由基是有机合成过程中重要的活性中间体, Wang 报道了脱氟硼烷化反应[44]。胺硼烷 NHC-BH_3 被 Ir(IV) 氧化, 在脱质子化后得到自由基 A。被激发态的铱还原后的 B 与 A 在空间位阻较小的

α -碳上发生交叉偶联得到 C, C 经过 β -氟化物消除形成硼酰化产物(图 16)。其活化吉布斯能低于 β -碳上的反应。

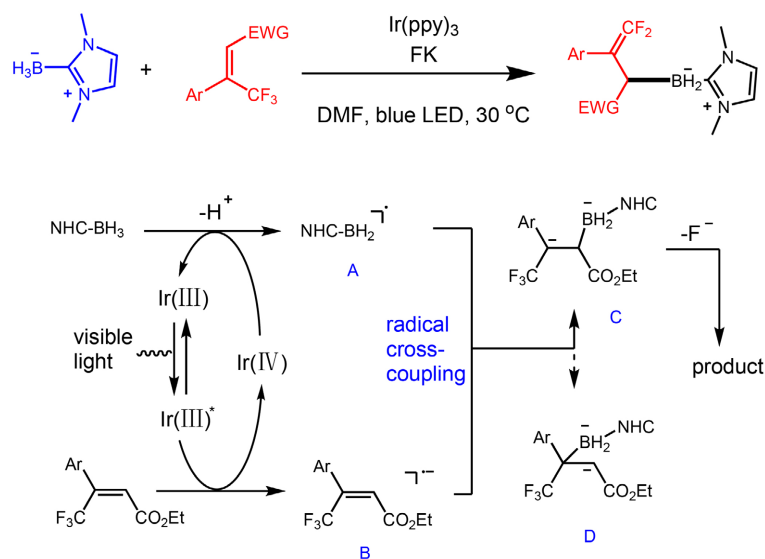


Figure 16. Radical defluoroborylations of trifluoromethyl alkenes

图 16. 三氟甲基烯烃的自由基去氟化反应

5. 总结

单氟或多氟化化合物的选择性 C-F 键裂解已成为高效合成氟有机化合物的有力工具。本文综述了 2018 年至今可见光光氧化还原催化下多氟芳烃、偕-二氟烯烃、三氟甲基芳烃和烯烃 C-F 键裂解的研究进展(表 1)。越来越多的人对这一领域的产生了兴趣。如果计算电化学方法和过渡金属催化的还原偶联反应, 则自由基相关的 C-F 键裂解进展更大。可见光促进的 C-F 键裂解, 就像其他容易通过光氧化还原催化激发的反应, 获得了显著的成效, 因为可见光是温和的, 绿色的, 无限可用的。光催化剂在其激发态下可以是单电子氧化或单电子还原。由于其独特的氧化还原性质和中等的氧化还原电位, 有望在 C-F 键的选择性裂解中得到更多的应用。

Table 1. Visible-facilitated C-F bond breakage of trifluoromethylarenes, gem-difluoroolefins and trifluoromethylolefins
表 1. 可见光促进三氟甲基芳烃、偕-二氟烯烃和三氟甲基烯烃断裂

种类	底物范围	举例
多氟化芳烃	在苯环上需要一个额外的吸电子基团	三氟乙酰基衍生物、三氟甲基乙炔[26]
gem-二氟烯烃	至少有一个芳基	gem-二氟苯乙烷衍生物[32]
三氟甲基芳烃、三氟甲基烯烃	用有机金属试剂或路易斯酸, 有 π 体系	三氟甲基芳烯[40]、 α -酮酸[41]

总的来说, 随着越来越多的多氟化化合物的选择性 C-F 键的发展, 我们可以预测, 这种策略将继续在有机合成中做出重要贡献, 并在药物化学和材料科学中得到更多的应用。

参考文献

- [1] Kirsch, P. (2004) Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications. Wiley-VCH, Weinheim.

- <https://doi.org/10.1002/352760393X>
- [2] Wang, B., Wang, C.-T., Li, X.-S., Sun, W.-H., Liu, X.-Y. and Liang, Y.-M. (2023) Visible-Light-Mediated C-F Bond Cleavage for the Synthesis of Polyfluorinated Compounds. *Organic Chemistry Frontiers*, **10**, 3341-3346. <https://doi.org/10.1039/D3QO00547J>
- [3] Berger, R., Resnati, G., Metrangolo, P., Weber, E. and Hulliger, J. (2011) Organic Fluorine Compounds: A Great Opportunity for Enhanced Materials Properties. *Chemical Society Reviews*, **40**, 3496-3508. <https://doi.org/10.1039/c0cs00221f>
- [4] 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>
- [5] Sicard, A.J. and Baker, R.T. (2020) Fluorocarbon Refrigerants and their Syntheses: Past to Present. *Chemical Reviews*, **120**, 9164-9303. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00719>
- [6] Stahl, T., Klare, H.F.T. and Oestreich, M. (2013) Main-Group Lewis Acids for C-F Bond Activation. *ACS Catalysis*, **3**, 1578-1587. <https://doi.org/10.1021/cs4003244>
- [7] Kuehnel, M.F., Lentz, D. and Braun, T. (2013) Synthesis of Fluorinated Building Blocks by Transition-Metal-Mediated Hydrodefluorination Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 3328-3348. <https://doi.org/10.1002/anie.201205260>
- [8] Ahrens, T., Kohlmann, J., Ahrens, M. and Braun, T. (2015) Functionalization of Fluorinated Molecules by Transition-Metal-Mediated C-F Bond Activation to Access Fluorinated Building Blocks. *Chemical Reviews*, **115**, 931-972. <https://doi.org/10.1021/cr500257c>
- [9] Unzner, T.A. and Magauer, T. (2015) Carbon-Fluorine Bond Activation for the Synthesis of Functionalized Molecules. *Tetrahedron Letters*, **56**, 877-883. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.145>
- [10] Hamel, J.-D. and Paquin, J.-F. (2018) Activation of C-F Bonds α to C-C Multiple Bonds. *Chemical Communications*, **54**, 10224-10239. <https://doi.org/10.1039/C8CC05108A>
- [11] Jaroschik, F. (2018) Picking One out of Three: Selective Single C-F Activation in Trifluoromethyl Groups. *Chemistry—A European Journal*, **24**, 14572-14582. <https://doi.org/10.1002/chem.201801702>
- [12] Fujita, T., Fuchibe, K. and Ichikawa, J. (2019) Transition-Metal-Mediated and -Catalyzed C-F Bond Activation by Fluorine Elimination. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 390-402. <https://doi.org/10.1002/anie.201805292>
- [13] Key, B.D., Howell, R.D. and Criddle, C.S. (1997) Fluorinated Organics in the Biosphere. *Environmental Science & Technology*, **31**, 2445-2454. <https://doi.org/10.1021/es961007c>
- [14] Prier, C.K., Rankic, D.A. and MacMillan, D.W.C. (2013) Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, **113**, 5322-5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>
- [15] Skubi, K.L., Blum, T.R. and Yoon, T.P. (2016) Dual Catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. *Chemical Reviews*, **116**, 10035-10074. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00018>
- [16] Zhou, L., Hossain, M.L. and Xiao, T. (2016) Synthesis of N-Containing Heterocyclic Compounds Using Visible-Light Photoredox Catalysis. *The Chemical Record*, **16**, 319-334. <https://doi.org/10.1002/tcr.201500228>
- [17] Sharma, S., Singh, J. and Sharma, A. (2021) Visible Light Assisted Radical-Polar/Polar-Radical Crossover Reactions in Organic Synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **363**, 3146-3169. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100205>
- [18] Zhou, L. and Anand, D. (2019) Visible Light-Mediated C-F Bond Activation. In: Postigo, A., Ed., *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically Relevant Substrates*, Elsevier, Amsterdam, 159-181. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812958-6.00005-7>
- [19] Singh, A., Fennell, C.J. and Weaver, J.D. (2016) Photocatalyst Size Controls Electron and Energy Transfer: Selectable E/Z Isomer Synthesis via C-F Alkenylation. *Chemical Science*, **7**, 6796-6802. <https://doi.org/10.1039/C6SC02422J>
- [20] Senaweera, S. and Weaver, J.D. (2016) Dual C-F, C-H Functionalization via Photocatalysis: Access to Multifluorinated Biaryls. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 2520-2523. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b13450>
- [21] Priya, S. and Weaver, J.D. (2018) Prenyl Praxis: A Method for Direct Photocatalytic Defluoroprenylation. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 16020-16025. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b09156>
- [22] Doi, R., et al. (2023) Regioselective C-F Bond Transformations of Silyl Difluoroenolates. *Organic Letters*, **25**, 5542-5547. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c02057>
- [23] You, M.W., Bian, T.C., Zhou, L.J. and Zhang, Z.X. (2023) Accessing Aryldifluoromethyl Derivatives through Alkene Insertion into Benzylic C-F Bonds. *Synlett*, **34**, 1747-1751. <https://doi.org/10.1055/a-2068-7065>
- [24] Day, J.I., Grotjahn, S., Senaweera, S., Koenig, B. and Weaver, J.D. (2021) Defluorodearomatization: A Photocatalytic Birch-Like Reduction That Enables C-C Bond Formation and Provides Access to Unnatural Cannabinoids. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 7928-7945. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00169>

- [25] Xie, J., Yu, J., Rudolph, M., Rominger, F. and Hashmi, A.S.K. (2016) Monofluoroalkenylation of Dimethylamino Compounds through Radical-Radical Cross-Coupling. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 9416-9421. <https://doi.org/10.1002/anie.201602347>
- [26] Wang, Q., Qu, Y., Tian, H., Liu, Y., Song, H. and Wang, Q. (2019) Trifluoromethylation and Monofluoroalkenylation of Alkenes through Radical-Radical Cross-Coupling. *Chemistry—A European Journal*, **25**, 8686-8690. <https://doi.org/10.1002/chem.201901349>
- [27] Wang, J., Huang, B., Yang, C. and Xia, W. (2019) Visible-Light-Mediated Defluorinative Cross-Coupling of gem-Difluoroalkenes with Thiols. *Chemical Communications*, **55**, 11103-11106. <https://doi.org/10.1039/C9CC05293C>
- [28] Wang, J., Huang, B., Gao, Y., Yang, C. and Xia, W. (2019) Direct C-H Multifluoroarylation of Ethers through Hydrogen Atom Transfer Using Photoredox Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 6895-6903. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00708>
- [29] Orsi, D.L., Easley, B.J., Lick, A.M. and Altman, R.A. (2017) Base Catalysis Enables Access to α , α -Difluoroalkylthioethers. *Organic Letters*, **19**, 1570-1573. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00386>
- [30] Dénès, F., Pichowicz, M., Povie, G. and Renaud, P. (2014) Thiyl Radicals in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, **114**, 2587-2693. <https://doi.org/10.1021/cr400441m>
- [31] Sugihara, N., Suzuki, K., Nishimoto, Y. and Yasuda, M. (2021) Photoredox-Catalyzed C-F Bond Allylation of Perfluoroalkylarenes at the Benzylic Position. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 9308-9313. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03760>
- [32] Vogt, D.B., Seath, C.P., Wang, H. and Jui, N.T. (2019) Selective C-F Functionalization of Unactivated Trifluoromethylarenes. *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 13203-13211. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06004>
- [33] Xiao, T., Li, L. and Zhou, L. (2016) Synthesis of Functionalized gem-Difluoroalkenes via a Photocatalytic Decarboxylative/Defluorinative Reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 7908-7916. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01620>
- [34] Ichikawa, J., Fujiwara, M., Wada, Y., Okauchi, T. and Minami, T. (2000) The Nucleophilic 5-Endo-trig Cyclization of Gem-Difluoroolefins with Homoallylic Functional Groups: Syntheses of Ring-Fluorinated Dihydroheteroaromatics. *Chemical Communications*, No. 19, 1887-1888. <https://doi.org/10.1039/b004978f>
- [35] Guo, Y.-Q., Wang, R., Song, H., Liu, Y. and Wang, Q. (2020) Visible-Light-Induced Deoxygenation/Defluorination Protocol for Synthesis of γ , γ -Difluoroallylic Ketones. *Organic Letters*, **22**, 709-713. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04504>
- [36] Yoshida, T., Ohta, M., Emmei, T., *et al.* (2023) Cationic Rhodium(I) Tetrafluoroborate Catalyzed Intramolecular Carbonylation of Alkenes via Acyl Fluoride C-F Bond Activation. *Angewandte Chemie*, **62**, e202303657. <https://doi.org/10.1002/anie.202303657>
- [37] Yu, Y.-J., Zhang, F.-L., Peng, T.-Y., Wang, C.-L., Cheng, J., Chen, C., Houk, K.N. and Wang, Y.-F. (2021) Sequential C-F Bond Functionalizations of Trifluoroacetamides and Acetates via Spin-Center Shifts. *Science*, **371**, 1232-1240. <https://doi.org/10.1126/science.abg0781>
- [38] Hu, Y., Liu, X.C., Ren, Z.Y., *et al.* (2022) Csp³-H Monofluoroalkenylation via Stereoselective C-F Bond Cleavage. *Chemical Communications*, **58**, 2734-2737. <https://doi.org/10.1039/D1CC06247F>
- [39] He, Y., Anand, D., Sun, Z. and Zhou, L. (2019) Visible-Light-Promoted Redox Neutral γ , γ -Difluoroallylation of Cycloketone Oxime Ethers with Trifluoromethyl Alkenes via C-C and C-F Bond Cleavage. *Organic Letters*, **21**, 3769-3773. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01210>
- [40] Zhang, G.D., Wang, L., Cui, L.P., Gao, P. and Chen, F. (2023) Deaminatedefluoroalkylation of α -Trifluoromethylalkenes Enabled by Photoredox Catalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **21**, 294-299. <https://doi.org/10.1039/D2OB02114E>
- [41] Supranovich, V.I., Levin, V.V., Kokorekin, V.A. and Dilman, A.D. (2021) Generation of Alkyl Radicals from Thiols via Zinc Thiolates: Application for the Synthesis of gem-Difluorostyrenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **363**, 2888-2892. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100088>
- [42] Tian, Q.Q., Pei, B.Q., Wang, C.X., Zhang, C.Y. and Li, Y.H. (2022) Selective C-F Bond Etherification of Trifluoromethyl Alkenes with Phenols *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 10908-10916. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01197>
- [43] Anand, D., Sun, Z. and Zhou, L. (2020) Visible-Light-Mediated β -C-H gem-Difluoroallylation of Aldehydes and Cyclic Ketones through C-F Bond Cleavage of 1-Trifluoromethyl Alkenes. *Organic Letters*, **22**, 2371-2375. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00568>
- [44] Kou, L.-G., Guo, S.-H., Gao, Y.-R., *et al.* (2023) Oxidative Cleavage and Fluoromethylthiolation of C=C Bonds: A General Route toward Mono-, Di-, and Trifluoromethylthioesters from Alkenes. *Organic Letters*, **25**, 5984-5988. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c02101>