

Fluoralkylierungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201508622
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201508622Gold-katalysierte hochselektive Photoredox-C(sp²)-H-Difluoralkylierung und -Perfluoralkylierung von Hydrazonen

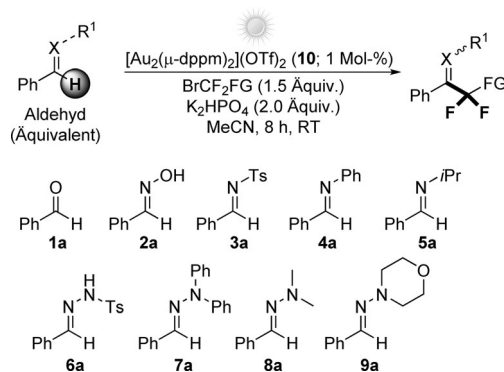
Jin Xie, Tuo Zhang, Fei Chen, Nina Mehrkens, Frank Rominger, Matthias Rudolph und A. Stephen K. Hashmi*

Abstract: Die ersten erfolgreichen gold-katalysierten photoredoxselektiven C(sp²)-H-Difluoralkylierungen und -Perfluoralkylierungen von Hydrazonen mit gut verfügbaren R_F-Br-Reagentien werden beschrieben. Die resultierenden gem-difluormethylierten und perfluoralkylierten Hydrazone sind hoch funktionalisierte, vielseitige Moleküle. Eine milde Reduktion der Kupplungsprodukte liefert effizient gem-difluormethylierte β-Aminophosphonsäuren und β-Aminosäure-Derivate. In mechanistischen Studien wurde eine Difluoroalkylradikal-Zwischenstufe in einem EPR-„Spin-Trapping“-Experiment detektiert, was auf einen gold-katalysierten Radikal-Mechanismus hinweist.

Die Difluormethylengruppe (CF₂) ist ein sehr nützliches Strukturmotiv für die organische Synthese, die Entwicklung von Pharmazeutika und für die Lebenswissenschaften.^[1] Sie kann als effiziente funktionelle Gruppe zur Verbesserung der biologischen Aktivität dienen,^[2] ebenso als ein Bioisoster für ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe.^[3] Daher hat die Entwicklung von effizienten Difluormethylierungsmethoden erhebliche Aufmerksamkeit erfahren,^[4] und viele übergangsmetallvermittelte Difluormethylierungen von Arylbor.^[5] und Organohalogenverbindungen^[6] oder anderen Substraten^[7] sind bekannt. Aromatische Aldehyde und deren Syntheseäquivalente wie Imine, Hydrazone und Oxime sind vielseitige Bausteine und wichtige Zwischenstufen für die Synthese von Feinchemikalien und die pharmazeutische Industrie. Soweit wir wissen, ist die direkte C(sp²)-H-Difluoralkylierung von Benzaldehyd oder seinen Syntheseäquivalenten noch unerforscht,^[8] diese Transformation könnte aber die existierenden Strategien ergänzen.

Die Nutzung von Sonnenenergie in der modernen organischen Synthese repräsentiert einen vielversprechenden Annäherung an die Nachahmung der Photosynthese.^[9] Kürzlich erfuhr die Nutzung von Gold(I)-Komplexen in der Photore-

dox-Katalyse erhebliche Aufmerksamkeit.^[10,11] Sowohl Barriaults Gruppe^[10a,b] als auch unsere Gruppe^[10c] zeigten, dass [Au₂(μ-dppm)₂]²⁺ ein effizienter Photokatalysator zur Erzeugung aktiver kohlenstoffzentrierter Radikale aus organischen Halogenverbindungen ist. Nun haben wir die Möglichkeit einer direkten C-H-Difluoralkylierung von Benzaldehyd (**1a**) und seinen Syntheseäquivalenten (Oxim **2a**, Imine **3a–5a** und Hydrazone **6a–9a**) mit (Bromdifluormethyl)phosphonsäurediethylester und Ethyl-2-brom-2,2-difluorooressigsäureethylester unter Verwendung von [Au₂(μ-dppm)₂](OTf)₂ (**10**) als Photokatalysator im Sonnenlicht^[12] untersucht (Schema 1).^[13] Die Ergebnisse zeigen, dass die



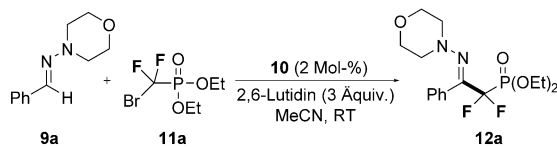
Schema 1. Suche nach einer effizienten Difluormethylierung. Reaktionsbedingungen: [Au₂(μ-dppm)₂](OTf)₂ (1 Mol-%), **1–9** (0.1 mmol), „CF₂“-Reagens (1.5 Äquiv.), K₂HPO₄ (2 Äquiv.), MeCN (0.3 mL), Sonnenlicht, RT, 8 h.

Hydrazone **8a** und **9a** eine Difluoralkylierung in moderaten Ausbeuten mit ausgezeichneten Stereo- und Regioselektivitäten eingehen können.^[14] Während eine Kupfer-katalysierte Trifluormethylierung von *N,N*-Dialkylhydrazonen mit Tognis Reagens bekannt ist,^[15] wäre eine übergangsmetallkatalysierte C-H-Difluor- und Perfluoralkylierung von Hydrazonen mittels Photokatalyse mit preiswertem und gut verfügbarem R_F-Br ohne Präzedenz.

Aufgrund des Potenzials der *gem*-Difluoralkylierung von *N,N*-Dialkylhydrazonen wurde eine Optimierung der Reaktionsbedingungen für das Hydrazone **9a** und (Bromdifluormethyl)phosphonat **11a** durch Variation der Basen, der Menge des Photokatalysators, der Lichtquelle und der Reaktionszeit durchgeführt (siehe Tabelle 1 und die Hintergrundinformationen für Details). Zwar ist Sonnenlicht die bevorzugte Lichtquelle, der Einsatz einer UVA-Lichtquelle kann die Ausbeuten jedoch erheblich verbessern. Die optimalen Reaktionsbedingungen waren 2 Mol-% **10** mit 3 Äquiv. 2,6-Lutidin als Base (um das bei der Reaktion ge-

[*] Dr. J. Xie, M. Sc. T. Zhang, M. Sc. F. Chen, Dr. F. Rominger, Dr. M. Rudolph, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
M. Sc. N. Mehrkens
Anorganisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Chemistry Department, Faculty of Science,
King Abdulaziz University (KAU)
Jeddah 21589 (Saudi-Arabien)
E-Mail: hashmi@hashmi.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201508622> zu finden.

Tabelle 1: Repräsentative Beispiele der Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a,13]


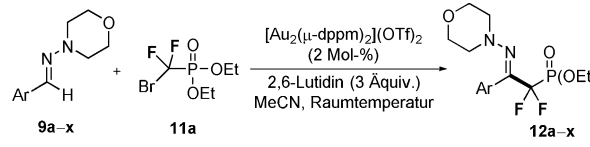
Nr.	Katalysator (Mol-%)	Lichtquelle	Ausb. ^[b] [%]
1	[Au ₂ (μ-dppm) ₂](OTf) ₂ (10 ; 2)	UVA (315–400 nm)	76
2	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ (2)	blaue LEDs	0
3	[Ir(ppy) ₃] (2)	blaue LEDs oder CFL	Spuren
4	[Ir{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)]PF ₆ (2)	blaue LEDs oder CFL	0
5	Eosin Y (2)	blaue LEDs	0
6	10 (2)	UV (254 nm)	0
7	Kein Photokatalysator	UVA-Licht	0
8	10 (2)	im Dunkeln	0
9 ^[c]	Pd(OAc) ₂ (10)	–	0
10 ^[c]	[Ni(glyme)Cl ₂] (10)	–	0

[a] Standardreaktionsbedingungen: **9a** (0.2 mmol), **11a** (2 Äquiv.), 2,6-Lutidin (3 Äquiv.), MeCN (0.6 mL), RT, für 24 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 80 °C. CFL = Kompaktleuchtstofflampe.

bildete HBr zu neutralisieren) und Bestrahlung mit UVA-Licht (315–400 nm) für etwa 24 h (76 % Ausbeute, Nr. 1). Andere verfügbare photokatalytische Systeme liefern kein Produkt oder nur Spuren davon (Nr. 2–5). Bestrahlung mit härterem UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) ergab kein **12a** (Nr. 6). Kontrollexperimente zeigen, dass die Phosphonyldifluormethylierungen weder unter Lichtausschluss noch in Abwesenheit des Gold-Photokatalysators abläuft (Nr. 7 und 8). Mit Pd(OAc)₂ und [NiCl₂(glyme)] als Katalysatoren wurde bei 80 °C lediglich die Zersetzung von **9a** und **11a** beobachtet (Nr. 9 und 10).

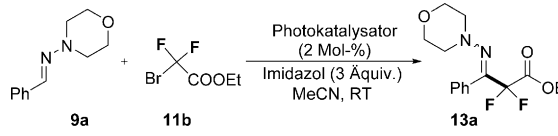
Unter den optimierten Bedingungen wurde die Anwendungsbreite der Phosphonyldifluormethylierung von *N*-Morpholinhydrazonen untersucht (Tabelle 2). Das Protokoll zeigt eine sehr breite Substrattoleranz und eine ausgezeichnete Chemoselektivität. Die gewünschten Produkte **12a–x** wurden in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten, keine phosphonyldifluormethylierten Arene wurden gebildet. Nützliche funktionelle Gruppen wie Halogene, Ether, Ester, Boronsäureester, Alkohole, Amide und Alkine wurden toleriert. Die Möglichkeit einer Modifikation auf einer späten Synthesestufe wurde mit dem medizinisch wichtigen Helicid und mit einem Vitamin-E-Derivat getestet (**12w** und **12x**). Die C=N-Bindung der Produkte **12** wird ausschließlich in *E*-Konfiguration gebildet (NMR-Studie, DFT-Rechnungen und Röntgenkristallstrukturanalyse^[16] von **12r**).^[13] Das Propionaldehydhydrazone ergab nur moderate Ausbeuten (**12v**, 60 % Reaktant zurückgewonnen).

Dann wurde die Anwendungsbreite der Reaktion von Benzaldehydhydrazonen mit Bromdifluoressigsäureethylester **11b** untersucht.^[13] Obwohl die Difluoracetylierung mit [Ir(ppy)₃] als Photokatalysator glatt verlief, war die *E/Z*-Selektivität bezüglich des difluormethylierten Produkts **13a** viel niedriger als im Fall des Gold-Komplexes **10** (2.5:1 gegenüber 8:1, Schema 2). [Ir(ppy)₃] ermöglicht die Isomerisierung des *E*-Produkts in das weniger stabile *Z*-Produkt und ergab daher

Tabelle 2: Anwendungsbreite in Bezug auf die Phosphonyldifluormethylierung.^[a,b]


Ar =	R	Yield [%]	Product
R = H	H	76% (72% ^[c])	12a
	Me	81%	12b
	OMe	72%	12c
	CF ₃	73% (72% ^[c])	12d
R = F	F	83%	12e
	Cl	80%	12f
R = Br	Br	71%	12g
	PinB	70% (95% ^[d])	12i
X = Cl	Cl	85%	12j
	Br	77%	12k
R = COOMe	COOMe	88%	12l
	PinB	84%	12m
R = OH	OH	71%	12n
	PinB	66%	12s
R = TMS	TMS	43%	12o
	Br	56%	12p
R = Cl	Cl	68%	12q
	PinB	60%	12r
R = Helicid	Helicid	82%	12w
	Vitamin E	65%	12x

[a] Reaktionsbedingungen wie in Tabelle 1 für 24–30 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 1 mmol Maßstab. [d] ¹⁹F-NMR-Ausbeute. [e] 3 Äquiv. Imidazol wurden anstelle von 2,6-Lutidin verwendet.

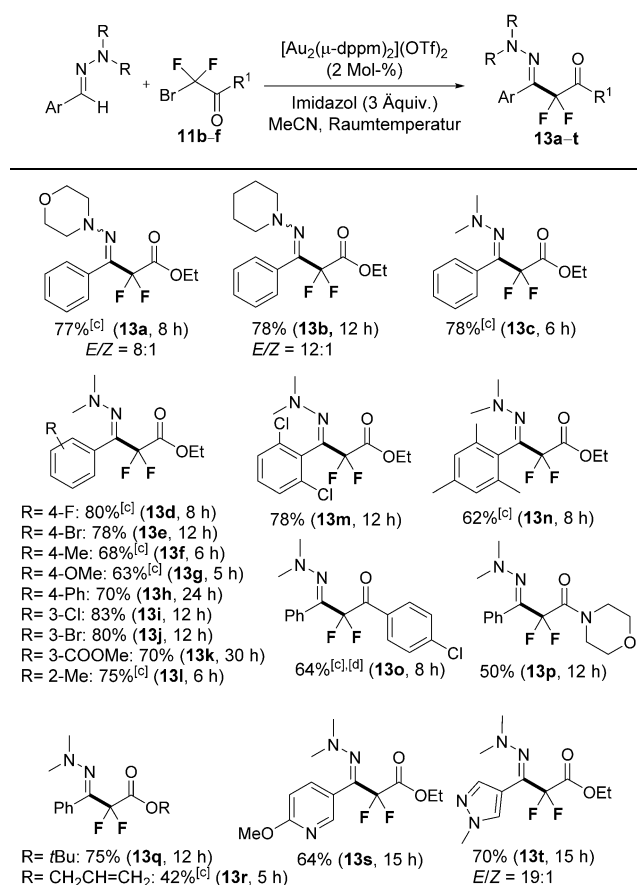


Photokatalysator (2 Mol-%)	Light Source	Yield [%]	<i>E/Z</i> Ratio
[Au ₂ (μ-dppm) ₂](OTf) ₂	Sonnenlicht	77%	8:1
[Au ₂ (μ-dppm) ₂](OTf) ₂	UVA	76%	8:1
Ir(ppy) ₃	blaue LEDs	77%	2.5:1
Eosin Y	blaue LEDs	keine Reaktion	–
[Au ₂ (μ-dppm) ₂](OTf) ₂	kein Licht	keine Reaktion	–
kein Photokatalysator	Sonnenlicht	keine Reaktion	–

Schema 2. Selektivitätseinfluss der Photokatalysatoren. Das *E/Z*-Isomerenverhältnis wurde über eine ¹H-NMR-Analyse bestimmt.

eine niedrige *E/Z*-Selektivität,^[17] was einen weiteren Vorteil des Gold-Photokatalysators darstellt. Beim Testen verschiedener *N,N*-Dialkylhydrazone (**13a–c**) wurde mit *N,N*-Dimethylhydrazone in Gegenwart eines Goldkatalysators die C=N-Bindung exklusiv *E*-konfiguriert erhalten. Verschiedenste aromatische Aldehydhydrazone wurden umgesetzt (Tabelle 3). Alle untersuchten Substrate gingen die Difluoracetylierung ein; die difluoracetylierten Produkte **13a–t** wurden in 42–83 % erhalten, was die heterocyclischen Aldehydhydrazone **13s** und **13t** mit einbezieht.

Aufgrund der Bedeutung von Perfluoroalkylgruppen untersuchten wir den möglichen Einbau weiterer wichtiger Perfluoroalkylgruppen in Hydrazonen. Wie in Tabelle 4 gezeigt, konnten mit Perfluoroalkylbromiden die perfluoroalky-

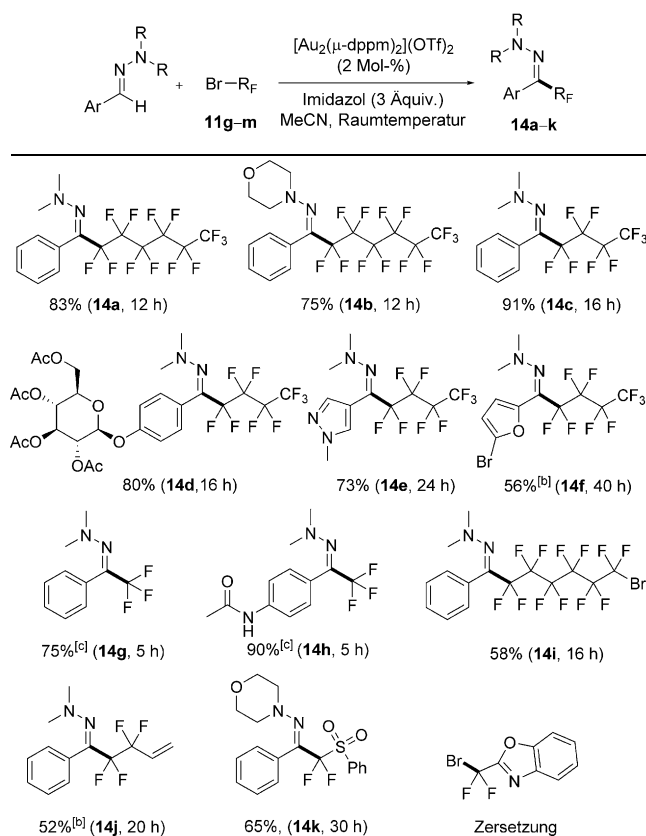
Tabelle 3: Anwendungsbreite bezüglich der Difluoracetylierung von Hydrazonen.^[a,b]

[a] Reaktionsbedingungen: Hydrazone (0.2 mmol), $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2](\text{OTf})_2$ (**10**; 2 Mol-%), BrCF_2EWG (2 Äquiv.), Imidazol (3 Äquiv.), MeCN (0.6 mL), RT, UVA-Licht (315–400 nm). [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestrahlung mit Sonnenlicht. [d] 1.5 Äquiv. 2-Brom-1-(4-chlorphenyl)-2,2-difluorethanon.

lierten Hydrazone in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Im Sonnenlicht konnten die trifluormethylierten Hydrazone **14g** und **14h** in zufriedenstellenden Ausbeuten durch die Verwendung von Trifluoriodmethan als preiswertes Trifluormethylierungsreagens erhalten werden. Selbst mit stärkeren Donorgruppen an den Arenen wurde keine Perfluoralkylierung der aromatischen Ringe detektiert (**14d**, **14f** und **14h**).

Wie in Schema 3 gezeigt, konnte die C=N-Bindung der Produkte selektiv mit $\text{BH}_3\text{-THF}$ -Komplex unter milden Bedingungen reduziert werden (Synthese von **15** und **16**). Somit stellt diese Vorschrift eine sehr gute Route zu *gem*-difluormethylierten β -Aminophosphonsäuren und β -Aminosäure-Derivaten dar. Darüber hinaus können die difluormethylierten Hydrazone durch einfache Säurebehandlung zu den entsprechenden Difluormethylketonen **17** und **18** hydrolysiert werden. Direktes Erhitzen der difluormethylierten Produkte in Methanol bei 70 °C erlaubt die Substitution zweier C-F-Bindungen durch Methanol, dies führt zum Dimethoxyketal **19**.

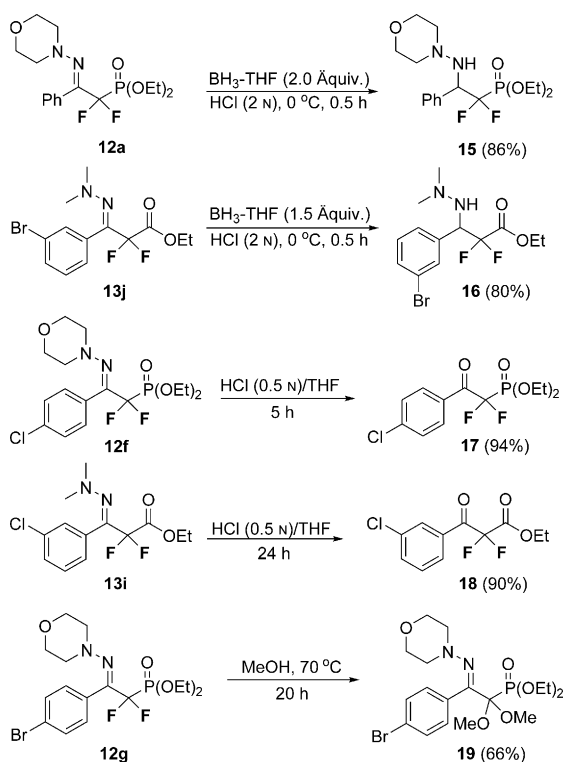
Die Zugabe eines Radikalfängers (TEMPO, 1,1-Diphenylethylen) oder eines Elektrontransfer-Abfängers (1,4-Di-

Tabelle 4: Anwendungsbreite bezüglich anderer Fluoralkyl-Gruppen.^[a]

[a] Reaktionsbedingungen: Hydrazone (0.2 mmol), $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2](\text{OTf})_2$ (**10**; 2 Mol-%), $\text{R}_F\text{-Br}$ (2 Äquiv.), Imidazol (3 Äquiv.), MeCN (0.6 mL), UVA-Licht (315–400 nm), RT; Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] 3 Äquiv. Fluoralkylbromid wurden verwendet. [c] 4 Äquiv. CF_3I wurden verwendet, Bestrahlung mit Sonnenlicht.

nitrobenzol) führte zu einer signifikanten Hemmung dieser Transformation,^[13] was auf einen Radikalprozess mit Ein-Elektronen-Übertragung hinweist. Darüber hinaus wurde das radikalische Schlüsselintermediat in einem EPR-„Spin-Trapping“-Experiment mit 5,5-Dimethyl-1-pyrrolin-*N*-oxid beobachtet (Abbildung 1). Ein simuliertes Spektrum stimmte in der Linienform mit den experimentellen Daten überein. Ein Radikalkettenmechanismus konnte durch die „Light-On/Off“-Experimente und durch die Quantenausbeute der Reaktion ausgeschlossen werden ($\Phi = 1.44\%$).^[13]

Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 4 gezeigt. Zuerst generiert die Bestrahlung von $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2](\text{OTf})_2$ (**10**) einen energetisch hoch angeregten, langlebigen photoangeregten Zustand $^*[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2]^{2+}$ (**24**), der ein starker Ein-Elektronen-Donor ist [$E^0([\text{Au}_2]^{3+}/^*[\text{Au}_2]^{2+}) = -1.5\text{--}1.7\text{ V}$].^[18] Dann liefert ein Ein-Elektronen-Transfer (SET) von der Goldspezies **24** auf **11a** das Difluormethylphosphonat-Radikal **25** und das Gold-Intermediat **21**.^[19] Das resultierende elektrophile Radikal **25** greift dann das Hydrazone **9a** an, was zur 3-Elektronen- π -Bindung im Aminylradikal **26** führt. Aufgrund des freien Elektronenpaares am benachbarten Stickstoffatom ist **26** stabiler als andere aus Iminen und Oximen hergestellte Aminylradikale.^[20] Die Oxidation des Aminylradikals **26**^[21] durch die Goldspezies **21** gefolgt von



Scheme 3. Wichtige Umwandlungen.

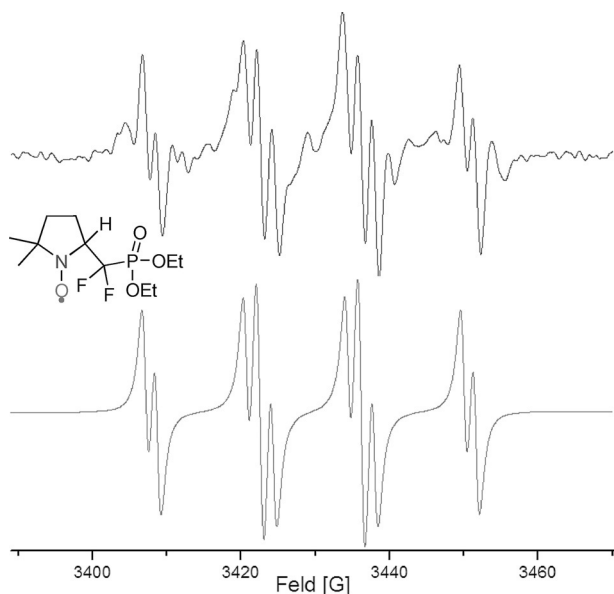
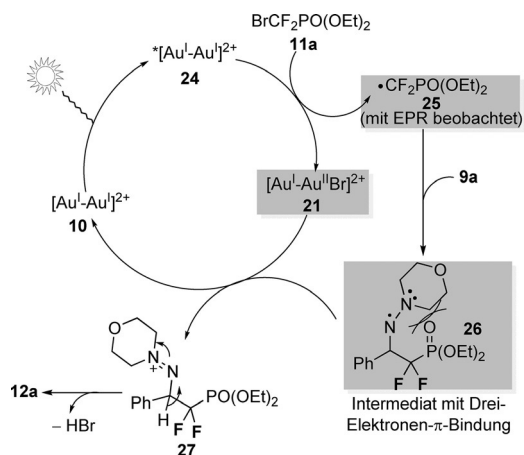


Abbildung 1. Das X-Band-EPR-Spektrum (298 K, oben) des durch Abfangen von $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ mit DMPO generierten Radikals (bei der Reaktion zwischen **9a** und **11a**; Gleichung siehe Tabelle 1). Das simulierte EPR-Spektrum (unten) basiert auf Hyperfeinkopplungen von $a_{\text{N}} = 12.7129$, $a_{\text{H}} = 14.6382$ und $a_{\text{F}} = 1.51504$ ($g = 2.00649$).

einer Deprotonierung ergibt das gewünschte difluormethylierte Produkt **12a**. Ergebnisse von DFT-Rechnungen ergaben für die Produkte mit *E*-konfigurierter C=N-Bindung eine niedrigere Energie als für solche mit *Z*-Konfiguration, und sie zeigten, dass die Aktivierungsenergie für die Isomerisierung üblicherweise mehr als 20 kcal mol^{-1} beträgt.^[13] Der Gold-



Scheme 4. Vorgeschlagener Mechanismus.

Photokatalysator bildet in der Photoredox-Katalyse bevorzugt die thermodynamische *E*-Konfiguration.

Wir haben die erste Gold-katalysierte, intermolekulare Photoredox-C(sp²)-H-Difluoralkylierung und -Perfluoralkylierung von aromatischen Aldehydhydrazonen mit kommerziell verfügbaren Fluoralkylbromiden entwickelt. Milde Reaktionsbedingungen, eine große Anwendungsbreite bezüglich der Substrate und eine ausgezeichnete Toleranz verschiedener funktioneller Gruppen charakterisieren diese Methode. Die so erhaltenen hochfunktionalisierten difluoralkylierten und perfluoralkylierten Hydrazone sind ausgezeichnete Substrate für weitere Umwandlungen, zum Beispiel zu *gem*-difluormethylierten β -Aminophosphonsäuren und β -Aminocarbonsäuren. Das EPR-„Spin-Trapping“-Experiment weist auf eine Difluoralkyl-Radikalzwischenstufe hin.

Danksagung

Wir danken Umicore AG & Co. KG für die großzügige Spende von Goldsalzen und Prof. Peter Comba für den Zugang zu seinem EPR-Spektrometer.

Stichwörter: C-H-Funktionalisierung · Fluor · Goldkatalyse · Photokatalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2934–2938
Angew. Chem. **2016**, 128, 2987–2991

- [1] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1886; b) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330.
- [2] a) T. R. Burke, K. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 426–433; b) Z.-Y. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 385–392; c) J. O. Link, J. G. Taylor, L. Xu, M. Mitchell, H. Guo, H. Liu, D. Kato, T. Kirschberg, J. Sun, N. Squires, J. Parrish, T. Keller, Z.-Y. Yang, C. Yang, M. Matles, Y. Wang, K. Wang, G. Cheng, Y. Tian, E. Mogalian, E. Mondou, M. Cornpropt, J. Perry, M. C. Desai, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2033–2046.
- [3] a) G. M. Blackburn, D. A. England, F. Kolkman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 930–932; b) G. M. Blackburn, D. E.

- Kent, F. Kolkman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1119–1125.
- [4] a) W. Zhang, C. Ni, J. Hu, in *Fluorous Chemistry*, Vol. 308 (Hrsg.: I. T. Horváth), Springer, Berlin, Heidelberg, **2012**, S. 25–44; b) G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344–1462; c) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372–8423; d) C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765–825.
- [5] a) Q. Qi, Q. Shen, L. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6548–6551; b) Y.-L. Xiao, W.-H. Guo, G.-Z. He, Q. Pan, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9909–9913; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10067–10071; c) Q.-Q. Min, Z. Yin, Z. Feng, W.-H. Guo, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1230–1233; d) Y.-B. Yu, G.-Z. He, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10457–10461; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10625–10629; e) Z. Feng, Q.-Q. Min, Y.-L. Xiao, B. Zhang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1669–1673; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1695–1699.
- [6] a) K. Sato, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 509–515; b) Y. Guo, J. M. Shreeve, *Chem. Commun.* **2007**, 3583–3585; c) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560–5563; d) G. K. S. Prakash, S. K. Ganesh, J.-P. Jones, A. Kulkarni, K. Masood, J. K. Swabeck, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12090–12094; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12256–12260; e) S. Ge, W. Chalaadaj, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4149–4152.
- [7] a) M. K. Schwaabe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 791–794; b) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494–1497; c) Q. Zhou, J. Gui, C.-M. Pan, E. Albone, X. Cheng, E. M. Suh, L. Grasso, Y. Ishihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12994–12997; d) M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3428–3431; e) J.-B. Xia, C. Zhu, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494–17500; f) X. Sun, S. Yu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2938–2941; g) J.-S. Yu, Y.-L. Liu, J. Tang, X. Wang, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9512–9516; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9666–9670; h) P. Xu, S. Guo, L. Wang, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5955–5958; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6065–6068; i) Y.-M. Su, Y. Hou, F. Yin, Y.-M. Xu, Y. Li, X. Zheng, X.-S. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2958–2961; j) X. Wang, G. Liu, X.-H. Xu, N. Shibata, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1827–1831; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1858–1862; k) G. Ma, W. Wan, J. Li, Q. Hu, H. Jiang, S. Zhu, J. Wang, J. Hao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9749–9752; l) J. Jung, E. Kim, Y. You, E. J. Cho, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2741–2748; m) E. J. Cho, C. Yu, N. Iqbal, S. Park, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12884–12887; n) L. Wang, X.-J. Wei, W.-L. Lei, H. Chen, L.-Z. Wu, Q. Li, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15916–15919; o) C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884; p) C. Han, E. H. Kim, D. A. Colby, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5802–5805; q) P. Zhang, C. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7869–7873; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8023–8027; r) X. Yue, X. Zhang, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 73–76; s) Y. Zhao, B. Gao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5790–5793.
- [8] Für den einzigen Fall einer direkten C-H-Difluoralkylierung von aromatischen Aldehyden über eine radikalische Michael-Addition an ein α,α -Difluoracrylat in Gegenwart eines Radikalinitiators, der aber nur wenig effizient und mit einer niedrigen Ausbeute verläuft (22 %): C. L. Bumgardner, J. P. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1683–1686.
- [9] a) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113; b) J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6934–6944; c) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; d) D. P. Hari, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734–4743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4832–4842; e) T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176; f) J. Xie, H. Jin, P. Xu, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36–48.
- [10] Als Photokatalysator: a) G. Revol, T. McCallum, M. Morin, F. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342–13345; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13584–13587; b) S. J. Kaldas, A. Cannillo, T. McCallum, L. Barriault, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2864–2866; c) J. Xie, S. Shi, T. Zhang, N. Mehrkens, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046–6050; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6144–6148.
- [11] Ausgesuchte Beispiele für Gold-Komplexe in der Photoredox-Katalyse: a) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505–5508; b) X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844–5847; c) B. Sahoo, M. Hopkinson, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794–2800; d) Y. He, H. Wu, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1194–1198.
- [12] Durch sichtbares Licht initiierte Difluoralkylierungen sind noch kaum entwickelt, die letzten Bemühungen fokussierten hauptsächlich auf die radikalische Difluormethylierung von elektronenreichen Alkenen und Arenen, siehe **7i** und **7l–o**.
- [13] Für Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [14] Obwohl die direkte elektrophile Fluorierung von β -Ketoestern durch mehrere Äquivalente Selectfluor α,α -Difluor- β -ketoester ergeben kann, verhindern intrinsische Einschränkungen wie eine schlechte Kompatibilität mit funktionellen Gruppen eine breitere Anwendung in Synthesen.
- [15] a) E. Pair, N. Monteiro, D. Bouyssi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5346–5349; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5454–5457; b) A. Prieto, E. Jeamet, N. Monteiro, D. Bouyssi, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4770–4773.
- [16] CCDC-1047970 (**12r**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [17] a) A. Noble, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602–11605; b) K. Singh, S. J. Staig, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5275–5278.
- [18] Der dimere Gold-Komplex ist leicht aus [(DMS)AuCl] und Bis(diphenylphosphanyl)methan (dppm) bei Raumtemperatur herstellbar (kostet weniger als 100 € für 250 mg). Er absorbiert Licht bei etwa 300 nm und bildet einen langlebigen photoangeregten Zustand. Siehe: a) D. Li, C.-M. Che, H.-L. Kwong, V. W.-W. Yam, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3325–3329; b) C.-M. Che, H.-L. Kwong, C.-K. Poon, V. W.-W. Yam, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3215–3219. Dagegen ist [Ir(ppy)₃] viel teurer als der dimere Gold-Photokatalysator, etwa 500 € für 250 mg.
- [19] Zyklovoltammetrie von **11a** zeigt eine irreversible Reduktion bei einem Peakpotential von –0.99 V gegen SCE in MeCN. Zyklovoltammetrie von **9a** zeigt eine irreversible Oxidation bei einem Peakpotential von –0.3 V gegen SCE in MeCN. Für die Details der Zyklovoltammetrie-Experimente, siehe die Hintergrundinformationen.
- [20] a) A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594; b) G. K. Friestad, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461–5496; c) S. Torrente, R. Alonso, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1985–1987; d) D. Hager, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986–16989.
- [21] Die berechnete SOMO-Energie für **26** beträgt –6.26 eV (DFT/UM062X/6-311++g(d,p)).

Eingegangen am 15. September 2015
Online veröffentlicht am 21. Januar 2016