

Radikalkupplungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201602347
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201602347

Monofluoralkenylierung von Dimethylaminoverbindungen durch Radikal-Radikal-Kreuzkupplung

Jin Xie, Jintao Yu, Matthias Rudolph, Frank Rominger und A. Stephen K. Hashmi*

Abstract: Eine neuartige und schwierige Radikal-Radikal-Kreuzkupplung von α -Aminoalkylradikalen mit von gem-Difluoralkenen abgeleiteten Monofluoralkenylradikalen wurde erreicht. Dieses erste Beispiel einer Tandem- $C(sp^3)$ -H/ $C(sp^2)$ -F-Bindungsfunktionalisierung über Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht eröffnet einen leichten und flexiblen Zugang zu privilegierten, tetrasubstituierten Monofluoralkenen unter sehr milden Reaktionsbedingungen. Die besonderen Eigenschaften dieses redoxneutralen Verfahrens bezüglich der Anwendungsbreite, der Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und Regioselektivität zeigen sich durch die Fluoralkenylierungen von komplexen molekularen Architekturen wie dem bioaktiven (+)-Filtiazem, Rosiglitazon, Dihydroartemisinin, Oleanolsäure und einem Androsteron-Derivat; dies sind wichtige neue α -Amino-C-H-Monofluoralkenylierungen.

Die Monofluoralken-Teilstruktur spielt in verschiedenen aktuellen Forschungsgebieten eine einzigartige Rolle.^[1] Sie zeigt ein hohes Potenzial als fluorierter Synthesebaustein in der organischen Synthese^[2] und ist von Wert in der medizinischen Chemie und Wirkstoff-Forschung als Peptidbindungsmimetikum^[3] ebenso wie auf dem Gebiet der Hochleistungsmaterialien (Abbildung 1).^[4] Diese Eigenschaften geben den Anreiz für die Entwicklung von Synthesemethoden, die vorhandene Strategien ergänzen.^[5] Konzeptionell würde die Entwicklung einer allgemeinen, milden und effizienten C-H-Monofluoralkenylierungsmethode ein neues und praktisches Verfahren bieten, da sie den Zugang zu vielfältigen Monofluoralkenen eröffnet. Kürzlich berichteten die Gruppen um Hoarau^[6] und Loh^[7] über die Übergangsmetall-katalysierten Monofluoralkenylierungen von aromatischen $C(sp^2)$ -H-Bindungen, die den Zugang zu trisubstituierten Alkenylfluoriden stark vereinfachen (Schema 1a,b). Eine allgemein anwendbare, katalytische Monofluoralkenylierung von inerten $C(sp^3)$ -H-Bindungen zu tetrasubstituierten Monofluoralkenen auf einer späten Stufe ist bislang jedoch unbekannt und bleibt eine anspruchsvolle Aufgabe (Schema 1, unterer Teil).

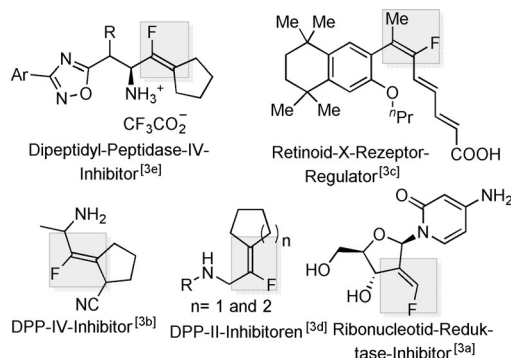
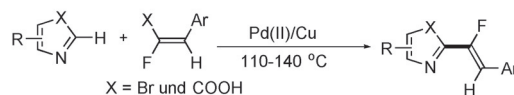


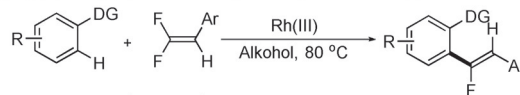
Abbildung 1. Ausgewählte bioaktive mehrfachsubstituierte Monofluoralkene.

Bekannt: $C(sp^2)$ -H-Aktivierung zu trisubstituierten Monofluoralkenen

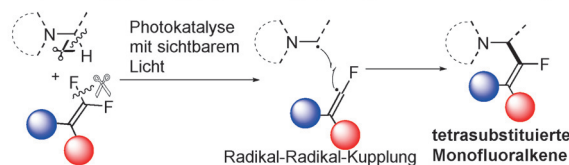
a) $C(sp^2)$ -H-Monofluoralkenylierung von Heteroarenen^[6]



b) $C(sp^2)$ -H/ $C(sp^2)$ -F-Aktivierung mit dirigierenden Gruppen^[7]



Diese Studie: $C(sp^3)$ -H/ $C(sp^2)$ -F-Bindungsspaltung über Photoredoxkatalyse



Schema 1. Selektive Monofluoralkenylierung nichtaktivierter C-H-Bindungen. DG = dirigierende Gruppe.

Die Substruktur eines tertiärenamins ist weitverbreitet in Naturstoffen und Pharmazeutika (etwa 20 % der umsatzstärksten 200 pharmazeutischen Produkte enthalten diese Gruppe).^[8] Tertiäre Amine wurden allgemein als unreaktive Kupplungspartner betrachtet, bis kürzlich Arbeiten auf dem Gebiet der α - $C(sp^3)$ -H-Bindungsaktivierung diese Sicht änderten.^[9] Dadurch wäre die Entwicklung einer milden und allgemein anwendbaren Methode für eine selektive $C(sp^3)$ -H-Monofluoralkenylierung komplexer tertiärer Amingrundgerüste sehr vielversprechend und wichtig sowohl für die organische als auch für die medizinische Chemie. Kürzlich haben wir,^[10a] neben anderen,^[11] eine neue Radikal-Radikal-Rekombination von α -Aminoalkylradikalen für C-C-Kupplun-

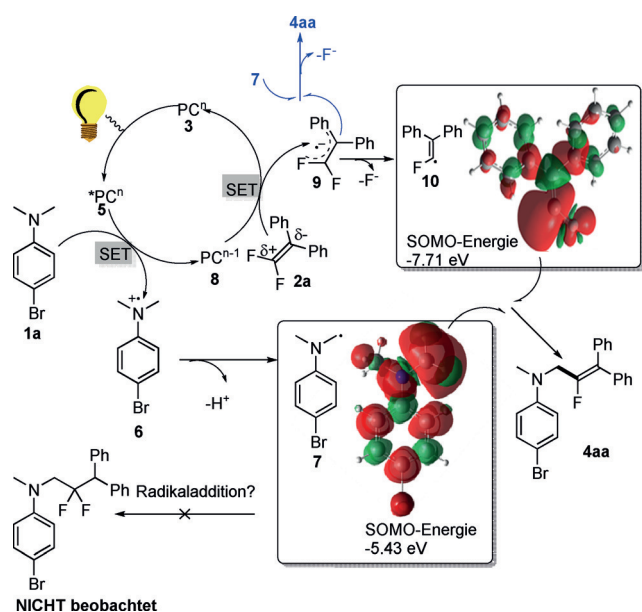
[*] Dr. J. Xie, Dr. J. Yu, Dr. M. Rudolph, Dr. F. Rominger, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Chemistry Department, Faculty of Science
King Abdulaziz University (KAU)
21589 Jeddah (Saudi-Arabien)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602347> zu finden.

gen mittels Photoredoxkatalyse beschrieben.^[12] Wir berichten nun über eine Radikalrekombination von α -Aminoalkylradikalen mit Monofluoralkenylradikalen, die eine Modifikation komplexer bioaktiver Moleküle durch Photoredoxkatalyse auf einer späten Stufe ermöglicht.

Die Übergangsmetall-katalysierte C-F-Bindungsaktivierung hat sich zu einer wichtigen Strategie für Kupplungsreaktionen entwickelt.^[13] Mechanistisch eindeutig durch sichtbares Licht induzierte C-F-Bindungsaktivierungen sind allerdings erst wenig entwickelt.^[14] Mit sich leicht bildenden α -Aminoalkylradikalen vor Augen^[15] fragten wir uns, ob eine durch sichtbares Licht bewirkte C-F-Bindungsaktivierung von tetrasubstituierten *gem*-Difluoralkenen^[7,13a] zur Herstellung von Monofluoralkenylradikalen für eine Radikal-Radikal-Heterokupplung geeignet sein könnte. Die zugrundeliegende mechanistische Überlegung ist in Schema 2 gezeigt. Nachdem der angeregte Photokatalysator **5**



Schema 2. Die vorgeschlagene α -Aminomonofluoralkenylierung. Die SOMO-Energien wurden auf DFT/UM06-2X/6-311 + + g(d,p)-Niveau berechnet.

durch Bestrahlung gebildet wurde, wird auf diesen über einen Einelektronentransfer (single electron transfer, SET) ein Elektron des tertiärenamins **1a** übertragen, was zum Radikalkation **6** führt, das ein α -Aminoalkylradikal **7** über eine Deprotonierung bildet. Eine darauf folgende SET-Reduktion des *gem*-Difluoralkens **2a** ($E_{1/2}^{\text{red}} = -1.04$ V gegen die SCE)^[16] würde ein Radikalanion **9** erzeugen, das über eine C-F-Bindungsfragmentierung ein Fluorid und ein Fluoralkenylradikal **10** bilden könnte (ähnliche Fragmentierungen wurden für Perfluoralkenylradikalanionen beschrieben).^[14b,c] Eine DFT-Rechnung zeigt, dass das α -Aminoalkylradikal **7** eine höhere SOMO-Energie als das Monofluoralkenylradikal **10** aufweist.^[16] Dann könnte eine selektive Kreuzrekombination des weniger reaktiven α -Aminoalkylradikals **7** mit dem reaktiveren Monofluoralkenylradikal **10** zum Produkt **4aa** führen; dies entspricht dem Effekt eines „persistenten“

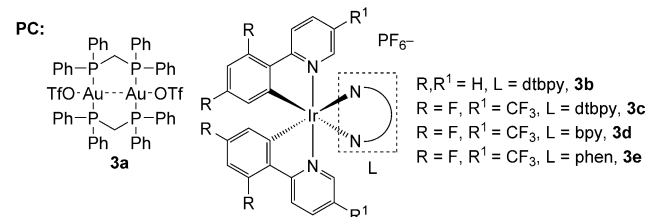
Radikals (Persistent Radical Effect).^[17] Alternativ dazu könnten eine chemoselektive radikalische C-C-Heterokupplung des α -Aminoalkylradikals **7** mit dem Radikalanion **9** und eine darauf folgende Eliminierung von Fluorid ebenfalls effizient zu **4aa** führen. Radikaladditionen der α -Aminoalkylradikale an die elektronenarmen *gem*-Difluoralkene wurden in keinem unserer Beispiele beobachtet.^[18]

Wie in Tabelle 1 gezeigt, war die vorgeschlagene α -C(sp³)-H-Monofluoralkenylierung in der Tat möglich; dies ergab der Test mit $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppm})_2]_2\text{OTf}$ (dppm = Bis(diphenylphosphanyl)methan, OTf = Triflat).^[10] Ein weiteres Screening

Tabelle 1: Orientierende Studien zu einer C(sp³)-H-Monofluoralkenylierung.^[a]

Nr.	Photokatalysator (PC)	¹⁹ F-NMR-Ausb. [%] ^[b]
1 ^[c]	3a	10
2	3b	96 (85)
3	3c	> 99 (88)
4	3d	62
5	3e	43
6	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 3f ^[h]	9
7	Ir(ppy) ₃ , 3g ^[h]	12
8	–	0
9 ^[d]	3c	0
10 ^[e]	3c	16
11 ^[f]	3c	85 (71)
12 ^[g]	3c	60

[a] 0.1-mmol-Maßstab mit 1.5 Äquiv. **1a**. [b] Mit 2-Brom-4-fluorbenzaldehyd als internem Standard. Die Ausbeute an isoliertem Produkt ist in Klammern angegeben. [c] UVA-Licht. [d] Im Dunkeln. [e] Ohne Na₂CO₃. [f] 1.2 Äquiv. Amin. [g] 0.1 mmol **1a** mit 1.5 Äquiv. **2a**. [h] bpy = 2,2'-Bipyridin, dtbpy = 4,4-Di-*tert*-butylbipyridin, phen = Phenanthrolin, ppy = 2-Phenylpyridin.



verschiedener Photokatalysatoren zeigte, dass Ir[dF-(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (**3c**; dF(CF₃)ppy = 2-(2,4-Difluorphenyl)-5-trifluormethylpyridin, dtbbpy = 4,4-Di-*tert*-butylbipyridin) die beste Wahl darstellte (88% Ausbeute, Tabelle 1, Nr. 3). Dies kann mit dem starken Oxidationspotential seines langlebigen angeregten Zustands ($E_{1/2}^{\text{ox}}[\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}] = +1.21$ V gegen die SCE) und der starken Reduktionsfähigkeit des entsprechenden Ir^{III}-Komplexes ($E_{1/2}^{\text{red}}[\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}] = -1.37$ V gegen die SCE) erklärt werden.^[19] Bezüglich dieser Werte sind sowohl die SET-Oxidation von **1a** ($E_{1/2}^{\text{ox}} = 0.96$ V gegen die SCE)^[16] als auch die SET-Reduktion von **2a**

($E_{1/2}^{\text{red}} = -1.04 \text{ V}$ gegen die SCE)^[16] thermodynamisch möglich. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Berichten^[10a,11,15] ist ein leichter Überschuss des Amins für die Kupplung förderlich (Tabelle 1, Nr. 3 gegenüber Nr. 11 und 12). Kontrollexperimente ergaben, dass der Photokatalysator, Licht und Base für eine erfolgreiche Transformation essenziell waren (Tabelle 1, Nr. 8–10).

Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Nr. 3) untersuchten wir die Anwendungsbreite in Bezug auf die verwendeten tertiären Amine (Tabelle 2). Im Allgemeinen ist dieses Verfahren für die Monofluoralkenylierung

Tabelle 2: Anwendungsbreite in Bezug auf die verwendeten tertiären Amine.^[a]

tertiäre N-Ar-Amine	
R = Br, 4aa , 83% ^[b] (16 h) R = H, 4ab , 94% (16 h) R = CN, 4ac , 82% (24 h) R = CHO, 4ad , 94% (24 h) R = COOEt, 4ae , 97% (12 h) R = OMe, 4af , 50% (36 h)	o-Me, 4ag , 71% (16 h) m-Me, 4ah , 75% (16 h) p-Me, 4ai , 73% (12 h)
4aj , 55% ^[c] (36 h) 4ak , 51% (16 h) 4al , 73% (16 h)	4am , 43% (24 h) 4an , 65% (24 h) 4ao , 70% (36 h) 4ap , 71% (24 h)
Aliphatische tertiäre Amine^[c]	
4aq , 73% (14 h) 4ar , 62% (16 h) 4as , 88% (12 h) 4at , 81% (12 h)	4au , 70% (18 h) 4av , 69% (18 h) 4aw , 58% (12 h) 4ax , 72% (16 h)

[a] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [b] 1-mmol-Maßstab. [c] Wegen der niedrigeren Reaktivität wurden 3 Äquiv. des tertiären Amins verwendet.

sehr breit anwendbar. Sowohl acyclische als auch cyclische N-Ar-Amine und aliphatische tertiäre Amine gingen eine selektive Monofluoralkenylierung zu den jeweiligen Produkten **4aa–ax** in 50–97% Ausbeute ein. Das Resultat einer Röntgeneinkristallstrukturanalyse von **4ap** ist in Abbildung 2 gezeigt. Die Reaktion zeigte exzellente Kompatibilität mit funktionellen Gruppen: Ester, Aldehyde, Nitrile, Halogenide, Amide, Alkohole, Ether, Acetale und heteroaromatische Ringe wurden toleriert. Eine selektive Monofluoralkenylierung der starken primären $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen war selbst in Gegenwart der schwächeren sekundären und tertiären C-H-Bindungen (**4aq–ax**) bevorzugt. Das häufige Auftreten des

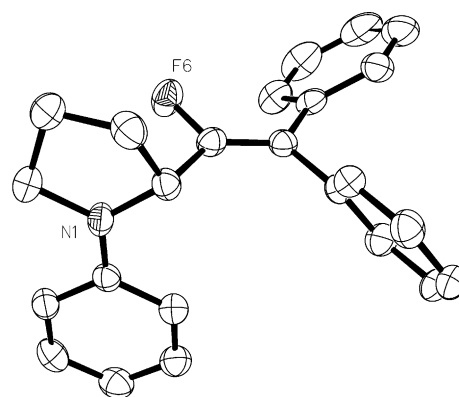
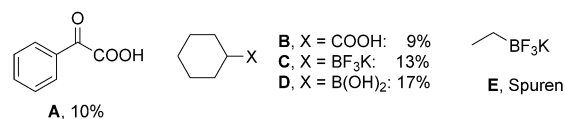


Abbildung 2. Molekülstruktur von **4ap** im Festkörper; Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.^[20]

1,1-Diaryl-2-fluorethenyl-Motivs in pharmazeutischen Leitstrukturen unterstreicht das Potenzial der Produkte **4aa–ax** im Kontext der Entwicklung von Pharmazeutika.^[21] Andererseits wurden mit α -Oxosäuren,^[22a] Alkylcarbonsäuren^[22b] und Alkyltrifluorboraten oder Boronsäuren^[22c] anstelle von tertiären Aminen unter den gleichen Bedingungen nur kleine Mengen oder Spuren der gewünschten Produkte beobachtet (Schema 3). Wir vermuten, dass der Ersatz des α -Aminoalkylradikals durch kurzlebige Acyl- oder Alkylradikale für den Radikalrekombinationsprozess ungünstig ist.^[23]



Schema 3. Untersuchung anderer Kupplungspartner. Reaktionsbedingungen: **3c** (1 Mol-%), **2a** (0.2 mmol), **A–E** (1.5 Äquiv.), Na_2CO_3 (1.5 Äquiv.), DMF (0.6 mL), blaue LEDs, Raumtemperatur.

gem-Difluoralkene sind gut zugängliche Synthesebausteine.^[24] Verschiedene *gem*-Difluoralkene wurden umgesetzt (Tabelle 3). Sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Gruppen in *o*-, *m*- und *p*-Position des aromatischen Rings zeigten sich kompatibel und lieferten die jeweiligen tetrasubstituierten Alkenylfluoride **4aa–ja** in zufriedenstellenden Ausbeuten (bis zu 99%).^[25] Mit der elektronenreichen Thienyl-Gruppe wurde zusätzlich zu dem gewünschten Produkt **4ha** eine zweifache C-F-Bindungsfunktionalisierung zum C_2 -symmetrischen tetrasubstituierten Alken **4ha'** in signifikanter Menge beobachtet. Im Fall eines unsymmetrischen *gem*-Difluoralkens als Ausgangsverbindung wurde eine moderate *E/Z*-Selektivität erreicht (**4ja–pa**; Verhältnis bis zu 82:18). Die beobachtete Stereoselektivität stimmt mit unserer ursprünglichen, in Schema 2 gezeigten Hypothese einer Radikal-Radikal-Kupplung überein. Das Diastereomerenverhältnis wird durch Abfangen des transienten Fluoralkenylradikals kinetisch kontrolliert und ist wegen des extrem schnellen Radikalrekombinationsprozesses kaum kontrollierbar. Aus Aldehyden

Tabelle 3: Anwendungsbreite bezüglich der *gem*-Difluoralkene.^[a]

G = 	
Ar = Ph, 4aa , 88% (12 h) Ar = 4-MeC ₆ H ₄ , 4ba , 73% (12 h) Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 4ca , 94% (12 h) Ar = 4-FC ₆ H ₄ , 4da , 81% (12 h) Ar = 4-MeOC ₆ H ₄ , 4ea , 99% (8 h) Ar = 2-BrC ₆ H ₄ , 4fa , 45% (36 h) Ar = 3-F ₃ CC ₆ H ₄ , 4ga , 70% (16 h)	 4ha , 56% (3 h) 4ha' , 23% (3 h)
 4ka , 73% (16 h) E/Z = 74:26 4la , 65% (16 h) E/Z = 69:31 4ma , 82% (30 h) E/Z = 80:20	 4ja , 90% (12 h) E/Z = 61:39 4na , 58% (36 h) E/Z = 82:18
Ar = Ph, 4oa , 62% (24 h) E/Z = 76:24 Ar = PMP, 4pa , 76% (20 h) E/Z = 73:27 4qa , 80% (12 h) Z/E = 74:26 4ra , 83% (12 h) Z/E = 69:31	

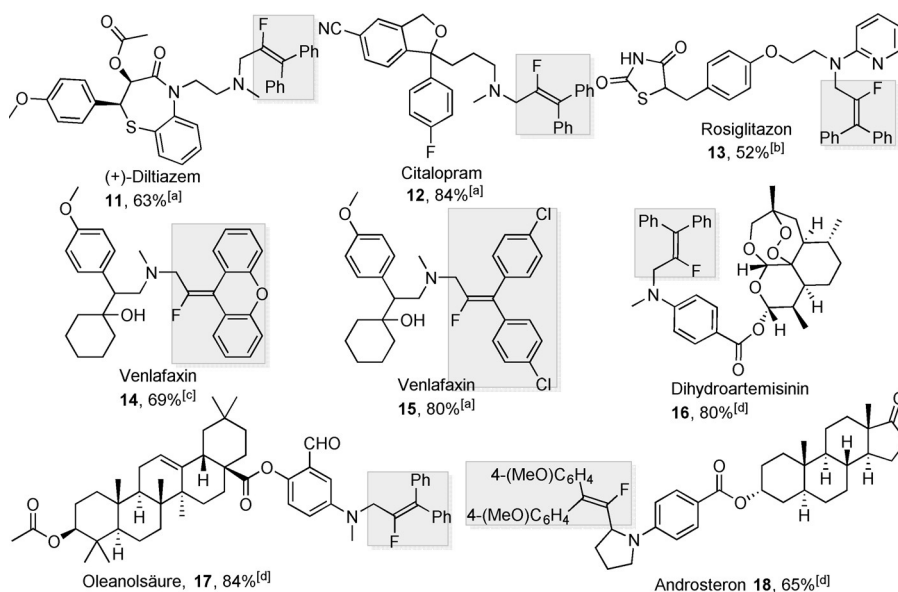
[a] Ausbeuten an isoliertem Produkt und Hauptprodukte sind gezeigt. Das E/Z-Verhältnis wurde über eine ¹⁹F-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt.

zugängliche trisubstituierte *gem*-Difluoralkene waren ebenfalls geeignete Kupplungspartner (**4qa** und **4ra**).

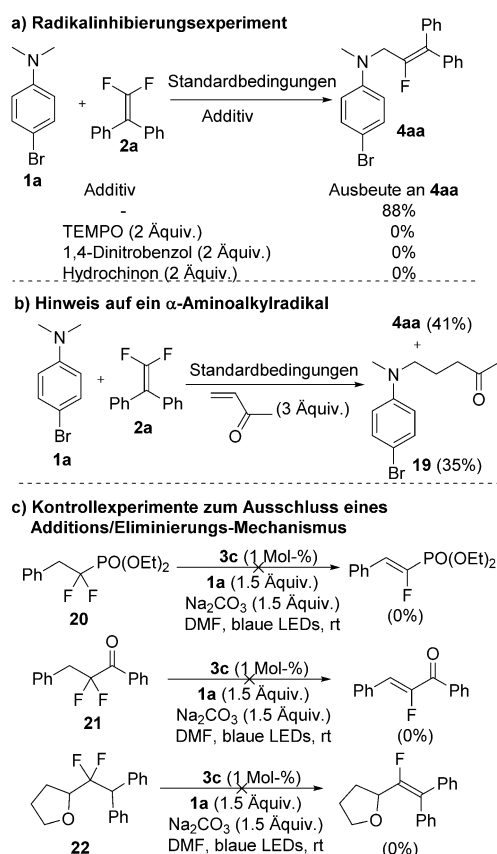
Die anspruchsvolle Anwendung komplexer molekularer Architekturen auf einer späten Synthesestufe ist von großer Bedeutung für die Entwicklung innovativer Methoden. Wie in Schema 4 gezeigt, tolerieren verschiedene wichtige Pharmazeutika wie (+)-Diltiazem (ein sehr wirksamer Vasodilatator), Citalopram (ein Antidepressivum), Rosiglitazon (ein Antidiabetikum) und Venlafaxin (ein Antidepressivum) die Monoalkenylierungs-Bedingungen gut, selbst in Gegenwart von funktionellen Gruppen, die gegen Oxidationsmittel oder saure und basische Bedingungen empfindlich sind. Die Produkte **11–15** wurden in 52–84% Ausbeute und mit guter Selektivität bezüglich der primären α -C(sp³)-H-Bindung erhalten. Derivate komplexer biologisch wichtiger Verbindungen wie Dihydroartemisinin, Oleanolsäure und Androsteron können ebenfalls an der α -C(sp³)-H-Bindung monoalkenyliert werden; dabei werden andere nützliche funktionelle Gruppen (Ester,

Aldehyde, Alkene, Acetale, Peroxide, Ketone) nicht angetastet. Der Einbau der Monoalkenylgruppe in solche bioaktiven Verbindungen kann helfen, die Bioaktivität oder andere Eigenschaften zu verbessern. Diese Beispiele zeigen, dass die verwendete Methode eine leistungsfähige Monoalkenylierung auch auf einer späten Synthesestufe darstellt. Ein geringfügiger Nachteil besteht darin, dass ein Überschuss des tertiären Amins benötigt wird; dies ist tolerierbar, wenn man bedenkt, dass die Monoalkenylierungen sauber verlaufen, was die Wiedergewinnung unverbrauchten Amins erheblich vereinfacht.

Bezüglich des Mechanismus führten wir zunächst Radikalinhierungs-Experimente mit verschiedensten Radikal-inhibitoren durch. Die beobachtete Inhibition lässt in allen Fällen auf einen SET-vermittelten Radikalmechanismus schließen (Schema 5a). Die Zugabe des Michael-Akzeptors But-3-en-2-on zur Modellreaktion führte in 35% Ausbeute zur Bildung des Nebenproduktes **19**, was stark auf eine Beteiligung des α -Aminoalkylradikals **7** hinweist (Schema 5b).^[15] Darüber hinaus können die Monoalkenylradikale oder *gem*-Difluoralkenyl-Radikalanionen, wie in Schema 3 gezeigt, mit verschiedenen Acyl- oder Alkylradikalen reagieren. Wenn die vorgeschlagene Radikal-Radikal-Kupplung auf dieser Stufe möglich ist, muss man auch eine Alternative bedenken: Ebenfalls vorstellbar sind eine Radikaladdition und eine nachfolgende Basen-induzierte Eliminierung. Um dieses alternative mechanistische Szenario zu untersuchen, wurden verschiedene *gem*-Difluorphenylethan-Derivate **20–22** mit aziden benzylichen C-H-Bindungen als Mimetika für die möglichen Intermediate bei einer initiierten Radikaladdition hergestellt. Unter den Standardbedingungen wurden jedoch keine Monoalkenylalkene gebildet (Schema 5c). Daher ist ein Additions/Eliminierungs-Prozess weniger wahrscheinlich, und ein Radikal-Radikal-Kupplungspfad, der durch den Persistent Radical Effect dominiert wird, könnte vorliegen.



Schema 4. α -Amino-C-H-Monoalkenylierung von wichtigen Pharmazeutika und komplexen Molekülen auf einer späten Stufe. [a] 3 Äquiv., [b] 1.5 Äquiv., [c] 2 Äquiv., [d] 1.2 Äquiv. tertiäres Amin.



Schema 5. Kontrollexperimente und mechanistische Studien.

Insgesamt beschreiben wir eine neue α -C(sp³)-H-Monofluoralkenylierung von nichtaktivierten tertiären Aminen über eine milde, effiziente und redoxneutrale Route zu privilegierten tetrasubstituierten Monofluoralkenen durch Photoredoxkatalyse. Mechanistische Studien lassen auf eine Radikal-Radikal-Kreuzkupplung von α -Aminoalkylradikalen mit Monofluoralkenylradikalen schließen. Milde Reaktionsbedingungen, breite Anwendbarkeit, eine ausgezeichnete Kompatibilität mit funktionellen Gruppen und eine hohe Selektivität für primäre C(sp³)-H-Bindungen eröffnen die Möglichkeit für anspruchsvolle Monofluoralkenylierungen komplexer Moleküle auf einer späten Stufe. Das Zusammenbringen einer C(sp³)-H- und C(sp²)-F-Bindungsfunktionalisierung mit der Photoredoxkatalyse macht dieses Verfahren zu einem wichtigen Fortschritt für Monofluoralkenylierungs-Strategien.

Danksagung

Wir danken den Gutachtern für ihre engagierten Beiträge zur mechanistischen Diskussion.

Stichwörter: C-H-Aktivierung · Funktionalisierung auf später Stufe · Monofluoralkenylierungen · Photoredoxkatalyse · Radikalkupplungen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9416–9421
Angew. Chem. **2016**, 128, 9563–9568

- [1] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [2] a) G. Dutheil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1290–1292; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1312–1314; b) O. A. Wong, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8377–8380; c) L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. S. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5118–5121.
- [3] a) J. Kanazawa, T. Takahashi, S. Akinaga, T. Tamaoki, M. Okabe, *Anti-Cancer Drugs* **1998**, 9, 653–657; b) K. Zhao, D. S. Lim, T. Funaki, J. T. Welch, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 207–215; c) T. Deng, S. Shan, Z.-B. Li, Z.-W. Wu, C.-Z. Liao, B. Ko, X.-P. Lu, J. Cheng, Z.-Q. Ning, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 1192–1196; d) P. Van der Veken, K. Senten, I. Kertész, I. De Meester, A.-M. Lambeir, M.-B. Maes, S. Scharpé, A. Haemers, K. Augustyns, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1768–1780; e) S. D. Edmondson, L. Wei, J. Xu, J. Shang, S. Xu, J. Pang, A. Chaudhary, D. C. Dean, H. He, B. Leiting, K. A. Lyons, R. A. Patel, S. B. Patel, G. Scapin, J. K. Wu, M. G. Beconi, N. A. Thornberry, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2409–2413; f) C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6707–6711; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6809–6813.
- [4] a) F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, R. Ragni, *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022; b) F. Babudri, A. Cardone, G. M. Farinola, C. Martinelli, R. Mendichi, F. Naso, M. Striccoli, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1977–1982.
- [5] Die anspruchsvollsten Methoden für die direkte Synthese von Monofluoralkenen erfordern normalerweise eine Präfunktionalisierung der Substrate und/oder empfindliche Reagentien, was ihre breite Anwendung bei komplexen Molekülen einschränkt: a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2867–2908; b) S. H. Lee, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2445–2447; c) C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 827–830; d) A. K. Ghosh, B. Zajc, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1553–1556; e) M.-H. Yang, S. S. Matikonda, R. A. Altman, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3894–3897; f) M. Bergeron, T. Johnson, J.-F. Paquin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11112–11116; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11308–11312; g) O. E. Okoromoba, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14381–14384.
- [6] a) C. Schneider, D. Masi, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, C. Hoarau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3246–3249; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3328–3331; b) K. Rousée, C. Schneider, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, V. Levacher, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15000–15004.
- [7] Während der Vorbereitung dieses Manuskripts berichteten Loh et al. über eine elegante Rh^{III}-katalysierte Tandem-C(sp²)-H/C(sp²)-F-Aktivierung mit trisubstituierten *gem*-Difluoralkenen in Alkohol-Lösung bei 80 °C: P. Tian, C. Feng, T.-P. Loh, *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7472.
- [8] <http://jon.oia.arizona.edu/njardarson/group/sites/default/files/Top200PharmaceuticalProductsByWorldwideSalesin2009.pdf>.
- [9] a) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15312–15313; b) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11810–11811; c) A. G. Condie, J. C. González-Gómez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1464–1465; d) A. S.-K. Tsang, P. Jensen, J. M. Hook, A. S. K. Hashmi, M. H. Todd, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 655–665.
- [10] a) 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; b) J. Xie, T. Zhang, F. Chen, N. Mehrkens, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2934–2938; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 2987–2991.

- [11] Ausgewählte Beispiele: a) J. Xuan, T.-T. Zeng, Z.-J. Feng, Q.-H. Deng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, H. Alper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1625–1628; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1645–1648; b) S. B. Lang, K. M. O'Nele, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13606–13609; c) A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117; d) D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768–13771; e) C. Wang, J. Qin, X. Shen, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 685–688; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 695–698.
- [12] 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) J. Xie, H. Jin, P. Xu, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36–48; f) D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, DOI: 10.1126/science.1239176; g) M. Reckenthäler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744; neueste lichtvermittelte Reaktionen von Gold-Komplexen: h) L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808–4813; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4888–4893; i) L. Huang, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6435–6438.
- [13] a) M. Takachi, Y. Kita, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8717–8720; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8899–8902; b) W.-H. Guo, Q.-Q. Min, J.-W. Gu, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9075–9078; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9203–9206; c) J. Xu, E.-A. Ahmed, B. Xiao, Q.-Q. Lu, Y.-L. Wang, C.-G. Yu, Y. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8231–8235; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8349–8353.
- [14] Photokatalytische C-F-Bindungsfunktionalisierung polyfluorierter Arene: a) S. M. Senaweera, A. Singh, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3002–3005; b) A. Singh, J. J. Kubik, J. D. Weaver, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7206–7212; c) S. Senaweera, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2520–2523.
- [15] Ausgewählte Beispiele: a) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338–3341; b) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675; c) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823–1829; d) Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440; e) L. Ruiz Espelt, I. S. McPherson, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452–2455.
- [16] Die Hintergrundinformationen enthalten weitere Details auch über DFT-Rechnungen, die Optimierung der Reaktionsbedingungen, Licht-an/aus-Experimente, Zyklovoltammogramme von **1a** und **2a**, Lumineszenzlöschungs-Experimente und Quantenausbeuten.
- [17] Der Persistent Radical Effect wurde zunächst mit „persistenten“ Radikalen entdeckt, aber er ist auch bei zwei kurzlebigen Radikalen anwendbar, wenn diese sehr unterschiedliche Lebensdauern aufweisen. Übersichten: a) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159–1164; b) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610; c) D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13–19; ausgewählte Beispiele: d) J. Ke, Y. Tang, H. Yi, Y. Li, Y. Cheng, C. Liu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6604–6607; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6704–6707; e) B. Schweitzer-Chaput, J. Demareel, H. Engler, M. Klussmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8737–8740; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8882–8885; f) J.-K. Cheng, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 42–45.
- [18] Wir betrachten eine radikalische Addition eines α -Aminoalkylradikals an *gem*-Difluoralkene, gefolgt von einer Basen-vermittelten Fluorideliminierung als weniger wahrscheinlicher Reaktionspfad, der nicht völlig ausgeräumt werden kann: a) J. D. LaZerte, R. J. Koshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 910–914; b) C. L. Bumgardner, J. P. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1683–1686. Wir fanden auch, dass die Radikaladdition des hoch nukleophilen α -THF-Radikals an **2a** für die Synthese von **22** unselektiv verläuft (die gleichen Reaktionsbedingungen mit **18b** bei 80 °C für 48 h, nur 2 % Ausbeute).
- [19] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. Rohl, R. A. Pascal, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712–5719.
- [20] CCDC 1436926 (**4ap**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [21] M. J. Coghlán, J. E. G. Green, T. A. P. K. Jadhav, D. P. Matthews, M. I. Steinberg, K. R. Fales, M. G. Bell, WO 2004052847 A2, **2004**.
- [22] a) J. Liu, Q. Liu, H. Yi, C. Qin, R. Bai, X. Qi, Y. Lan, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 502–506; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 512–516; b) Q.-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, X. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11196–11199; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11348–11351; c) H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280–2283.
- [23] Die Lebenszeit von Alkylradikalen (Ethyl- und Cyclohexylradikal), eines Acylradikals (Phenacylradikal) und eines α -Aminoalkylradikals (Et_2NCHMe) beträgt ca. 180 fs, 2 ns, 20 ns bzw. 700 ns: a) B. Wilkinson, M. Zhu, N. D. Priestley, H. H. T. Nguyen, H. Morimoto, P. G. Williams, S. I. Chan, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 921–922; b) P. Livant, R. G. Lawler, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6044–6045; c) E. N. Step, N. J. Turro, *J. Photochem. Photobiol. A* **1994**, *84*, 249–256; d) J. C. Scaiano, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 2851–2855; die geschätzte Lebensdauer von Alkenylradikalen liegt zwischen 0.3 und 30 ns: e) „The Stereochemistry of Cyclohexyl and Vinyllic Radicals“: O. Simamura, *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 1–34.
- [24] a) M. Obayashi, E. Ito, K. Matsui, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2323–2326; b) M. Hu, Z. He, B. Gao, L. Li, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17302–17305.
- [25] Kürzlich berichteten Zhang und Mitarbeiter über eine alternative Route zu fluorierten tetrasubstituierten Alkenen durch oxidative Aminierung von hoch reaktiven Allenen mit *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI): G. Zhang, T. Xiong, Z. Wang, G. Xu, X. Wang, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12649–12653; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12840–12844.

Eingegangen am 7. März 2016
Online veröffentlicht am 28. Juni 2016