

## Photochemie

## Photochemische Cobaltkatalysierte Synthese von Heterozyklen durch die Zyklusisomerisierung Nichtaktivierter Olefine

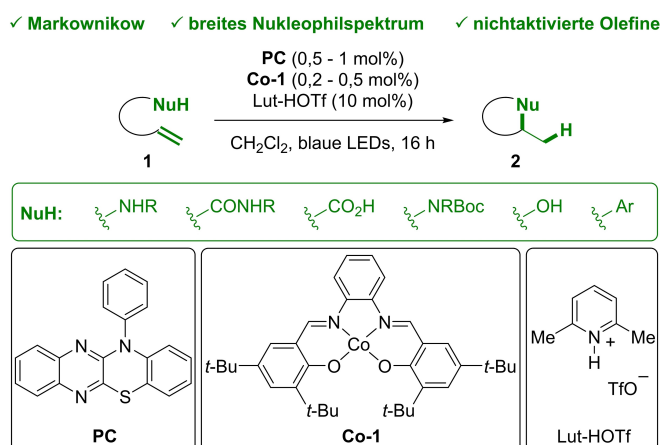
Henry Lindner<sup>+</sup>, Willi M. Amberg<sup>+</sup>, Tristano Martini, David M. Fischer, Eléonore Moore, und Erick M. Carreira\*

**Abstract:** Eine allgemeine, intramolekulare Zyklusisomerisierung nichtaktivierter Olefine mit Nukleophilen wird beschrieben. Die Reaktion erfolgt unter milden Bedingungen und toleriert Ether, Ester, geschützte Amine, Acetale, Pyrazole, Carbamate und Arene. Sie ist zugänglich für *N*-, *O*- und *C*-Nukleophile, wobei eine Reihe verschiedener Heterozyklen gebildet werden kann, darunter Pyrrolidine, Piperidine, Oxazolidinone und Lactone. Durch die Kombination eines Benzothiazinoquinoxalins als Organophotokatalysator und eines Cobaltsalen-Katalysators sind keine stöchiometrischen Oxidations- oder Reduktionsmittel erforderlich. Wir zeigen den Nutzen des Protokolls für die Diversifizierung von Arzneimitteln sowie die Synthese mehrerer kleiner Naturstoffe.

Gesättigte Heterozyklen sind bedeutende Bestandteile biologisch aktiver Naturstoffe sowie von Pharmazeutika und Agrochemikalien.<sup>[1]</sup> Als eine effiziente Strategie für den schnellen Aufbau dieser Strukturen hat sich Übergangsmetallkatalyse erwiesen.<sup>[2]</sup> Wegweisende Publikationen von Drago und Mukaiyama zur Hydratisierung nichtaktivierter Alkene legten den Grundstein für die Entwicklung weiterer Transformationen.<sup>[3]</sup> Obwohl isohypisch, erfordern ihre Methoden die Verwendung von Oxidations- und Reduktionsmitteln in stöchiometrischen Mengen. Später wurden mit dem Aufkommen der Photokatalyse lichtvermittelte intramolekulare Olefinfunktionalisierungen beschrieben, welche einen schnellen Zugang zu Heterozyklen ermöglichen.<sup>[4]</sup> Die Kombination aus Photochemie mit Mukaiyamas Cobalthydridchemie eröffnet neue synthetische Ansätze zur Herstellung von Heterozyklen. In diesem Artikel beschrei-

ben wir die erste photochemische cobaltkatalysierte Zyklusisomerisierung nichtaktivierter Olefine, die zu einer breiten Vielfalt an gesättigten Heterozyklen führt (Abbildung 1). Da alle Reagenzien in katalytischen Mengen eingesetzt werden, stellt diese Reaktion einen neuen atomökonomischen Eintrag in die chemische Methodik dar. Zu den erhaltenen Produkten gehören Pyrrolidine, Piperidine, Tetrahydroisochinoline, Epoxide, Tetrahydrofurane, Tetrahydropyrane, Lactone, zyklische Imidate, Oxazolidinone, Chromane und Isochromanone. Die Photozyklusisomerisierung wird mit einem Benzothiazinoquinoxalin-Photokatalysator, einem Cobaltsalen und einem Hydrotriflatsalz durchgeführt, wodurch keine stöchiometrischen Reduktions- oder Oxidationsmittel benötigt werden.

Seit den ersten Berichten Dragos und Mukaiyamas standen übergangsmetallkatalysierte Hydrogen-Atom-Transfer (HAT) Reaktionen im Fokus intensiver Forschungsbemühungen.<sup>[3]</sup> Die Verwendung von Fe-, Mn- und Co-Komplexen in Kombination mit stöchiometrischen Mengen von Hydridendonoren (z.B. Hydrosilanen oder *i*-PrOH) ermöglichte die Funktionalisierung von nichtaktivierten Olefinen mit Markownikow-Selektivität.<sup>[6]</sup> Darauf aufbauend beschrieb Shigehisa eine intramolekulare Reaktion von Alkenen mit Nukleophilen, mit der Heterozyklen wie zyklische Ether oder geschützte Pyrrolidine erhalten werden konnten. Die Transformation wurde mit einem Cobaltsalen-Katalysator in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen eines *N*-Fluorpyridiniumsalzes als Oxidationsmittel ( $[F^+]$ ) und eines Silans als Reduktionsmittel durchgeführt (Abbil-



**Abbildung 1.** Cobalt- und lichtvermittelter Ansatz für die Zyklusisomerisierung nichtaktivierter Olefine mit Markownikow-Selektivität.

[\*] H. Lindner,<sup>+</sup> W. M. Amberg,<sup>+</sup> T. Martini, D. M. Fischer, E. Moore, E. M. Carreira  
Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften  
ETH Zürich  
Vladimir-Prelog-Weg 3, 8093 Zürich, Schweiz  
E-mail: erickm.carreira@org.chem.ethz.ch

[†] Diese Autoren haben gleichermaßen zum Projekt beigetragen.

© 2024 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

dung 2, oben). Nachfolgend veröffentlichte Zhu analoge Transformationen, bei denen  $[F^+]$  durch molekularen Sauerstoff oder elektrochemische Oxidation ersetzt werden konnte. Ein Überschuss an Silan als Reduktionsmittel blieb dabei immer noch erforderlich.<sup>[7]</sup> Bei der Entwicklung neuer Methoden ist es jedoch wünschenswert, die Anzahl stöchiometrischer Reagenzien zu minimieren.<sup>[8]</sup> Angesichts unseres generellen Interesses an der Synthese von Heterozyklen wollten wir deshalb eine allgemeine Lösung für die Markownikow-selektive Zykloisomerisierung nichtaktivierter Alkene entwickeln, welche keiner stöchiometrischen Reagenzien bedarf.

Unser langjähriges HAT-Forschungsprogramm und aktuelles Interesse an der Funktionalisierung von Alkenen mit photochemischen Methoden veranlasste uns, neue Ansätze für den Aufbau von Heterozyklen zu untersuchen.<sup>[5c,f,9]</sup> In den meisten Methoden erfolgt die Bildung von  $[Co^{III}]-H$  durch Zugabe von stöchiometrischen Mengen eines Silans (Abbildung 2, unten). Im Jahr 1965 jedoch berichtete Schrauzer in einer Studie über Cobalamin, dass  $[Co^I]^-$ , welches durch Reduktion von  $[Co^{III}]-Cl$  erzeugt wurde, auch durch reversible Deprotonierung des entsprechenden  $[Co^{III}]-H$  Komplexes zugänglich ist. In einer späteren Studie über die Bildung von Carbozyklen durch eine Heck-Kupplung zeigte unsere Gruppe, dass *i*-Pr<sub>2</sub>NEt zur Deprotonierung von  $[Co^{III}]-H$  eingesetzt werden kann, um die Reaktivität von  $[Co^I]^-$  zu ermöglichen.<sup>[11]</sup> Ausschlaggebend für den Erfolg dieser cobaltkatalysierten Heck-Kupplung war die Erkenntnis, dass ebenjene Deprotonierung des  $[Co^{III}]-H$  Zwischenprodukts zur Schließung katalytischer Zyklen verwendet werden kann. Eine sorgfältige Betrachtung des Säure-Base-Gleichgewichts zwischen  $[Co^{III}]-H$  und  $[Co^I]^-$  legte somit nahe, dass die Protonierung einer  $[Co^I]^-$  Spezies den Bedarf an stöchiometrischen Reduktionsmitteln in der  $[Co^{III}]-H$  Chemie überflüssig machen sollte. Im Jahr 2022

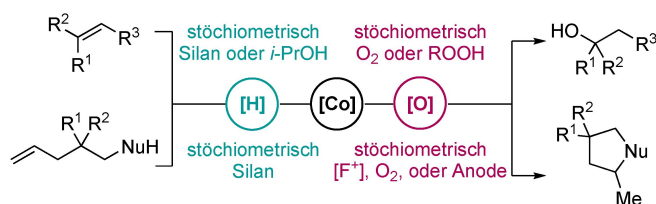
beschrieben Ohmiya und Nagao die licht- und cobaltvermittelte, intermolekulare Hydroetherifizierung von Olefinen unter Verwendung von Collidiniumhydrotriflat, um  $[Co^I]^-$  zu protonieren und Zugang zu  $[Co^{III}]-H$  zu erhalten.<sup>[12]</sup> Vor diesem Hintergrund stellte sich uns die Frage, ob das Gleichgewicht zwischen  $[Co^{III}]-H$  und  $[Co^I]^-$  auch genutzt werden kann, um einen allgemeinen Ansatz für die Synthese von Heterozyklen zu entwickeln.

Vor Kurzem zeigten wir die Verwendungsmöglichkeiten von **PC** für die Cyclopropanierung sowie Carboheterofunktionalisierung von nichtaktivierten Olefinen.<sup>[9a,b]</sup> Aus diesem Grund wollten wir eine mögliche Verwendung von **PC** für die angestrebte Photozykloisomerisierung von Aminen untersuchen. In einem ersten Versuch (5 mol % **PC**, 1 mol % **Co-1**, 10 mol % Col-HOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h, blaue LEDs) gelang es nicht, 5-Aminopenten zu zykloisomerisieren. Wir vermuten, dass das basische primäre Amin das saure Collidiniumtriflat deprotonieren kann. Basierend auf unseren früheren Studien nehmen wir an, dass die resultierende konjugierte Säure (R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) nachfolgend nicht mehr in der Lage ist,  $[Co^I]^-$  zu protonieren, um  $[Co^{III}]-H$  zu erzeugen. Dies wäre aber der entscheidende Schritt für das Erreichen von HAT-Reaktivität.<sup>[13]</sup> Deshalb vermuteten wir, dass eine Schützung des Amins seine Basizität ausreichend modulieren kann, sodass die gewünschte Reaktivität ermöglicht wird.

Bei der Umsetzung von *N*-Tosylalken **1a** zusammen mit **PC** (5 mol %) sowie **Co-1** (1 mol %) und Col-HOTf (10 mol %) unter inerter Atmosphäre in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 64 % des gewünschten Produkts **2a** beobachtet (Tabelle 1, Eintrag 1). Eine Untersuchung von mehreren Fe-, Mn- und Co-Komplexen mit unterschiedlichen Liganden ergab, dass **Co-1** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> optimal für die Transformation ist (für Einzelheiten siehe SI). Basierend auf unserer früheren Beobachtung und Hypothese (R-NH<sub>2</sub> vs. Collidin, siehe oben) beschlossen wir, eine Reihe verschiedener Aminsalze zu untersuchen. Die Hydrotriflatsalze von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, Pyridin, 4-Methoxypyridin und Imidazol lieferten kein Produkt, wohingegen die Hydrotriflatsalze

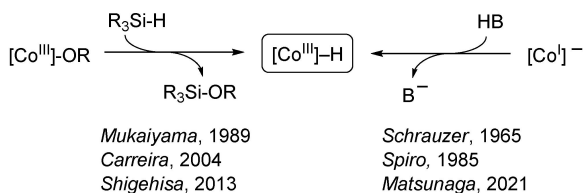
#### Vorangegangene Arbeiten

##### Drago-Mukaiyama Hydratisierung



##### Zykloisomerisierungen von Shigehisa, Zhu und Kim

#### Bekannte Wege zu Cobalthydrid



**Abbildung 2.** Vorangegangene Arbeiten zu cobaltkatalysierten Zykloisomerisierungen für die Herstellung von Heterozyklen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Silan und Oxidationsmittel. Bekannte Wege zu Cobalthydrid.

**Tabelle 1:** Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie Kontrollexperimente<sup>[a]</sup>

$\text{PC, Co-1, Salz}$   
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , blaue LEDs, 16 h

| Eintrag | PC             | Co-1             | Salz                                | Bemerkung | 2a <sup>[b]</sup> |
|---------|----------------|------------------|-------------------------------------|-----------|-------------------|
| 1       | 5 mol %        | 1 mol %          | 10 mol % Col-HOTf                   |           | 64 %              |
| 2       | <b>1 mol %</b> | <b>0,5 mol %</b> | <b>10 mol % Lut-HOTf</b>            |           | <b>98 %</b>       |
| 3       | 1 mol %        | 0,5 mol %        | 10 mol % Col-HOTf                   |           | 47 %              |
| 4       | 1 mol %        | 0,5 mol %        | 10 mol % Lut-HOTf an Luft           |           | 67 %              |
| 5       | —              | 0,5 mol %        | 10 mol % Lut-HOTf                   |           | < 5 %             |
| 6       | 1 mol %        | —                | 10 mol % Lut-HOTf                   |           | < 5 %             |
| 7       | 1 mol %        | 0,5 mol %        | —                                   |           | < 5 %             |
| 8       | 1 mol %        | 0,5 mol %        | 10 mol % Lut-HOTf kein Licht, 40 °C |           | < 5 %             |

[a] Während der Reaktion erhöhte sich die Reaktionstemperatur auf bis zu 40 °C. [b] Die Ausbeute wurde durch Analyse des <sup>1</sup>H NMR-Spektrums der nichtaufgereinigten Reaktionsmischung mit Mesitylen als internem Standard bestimmt.

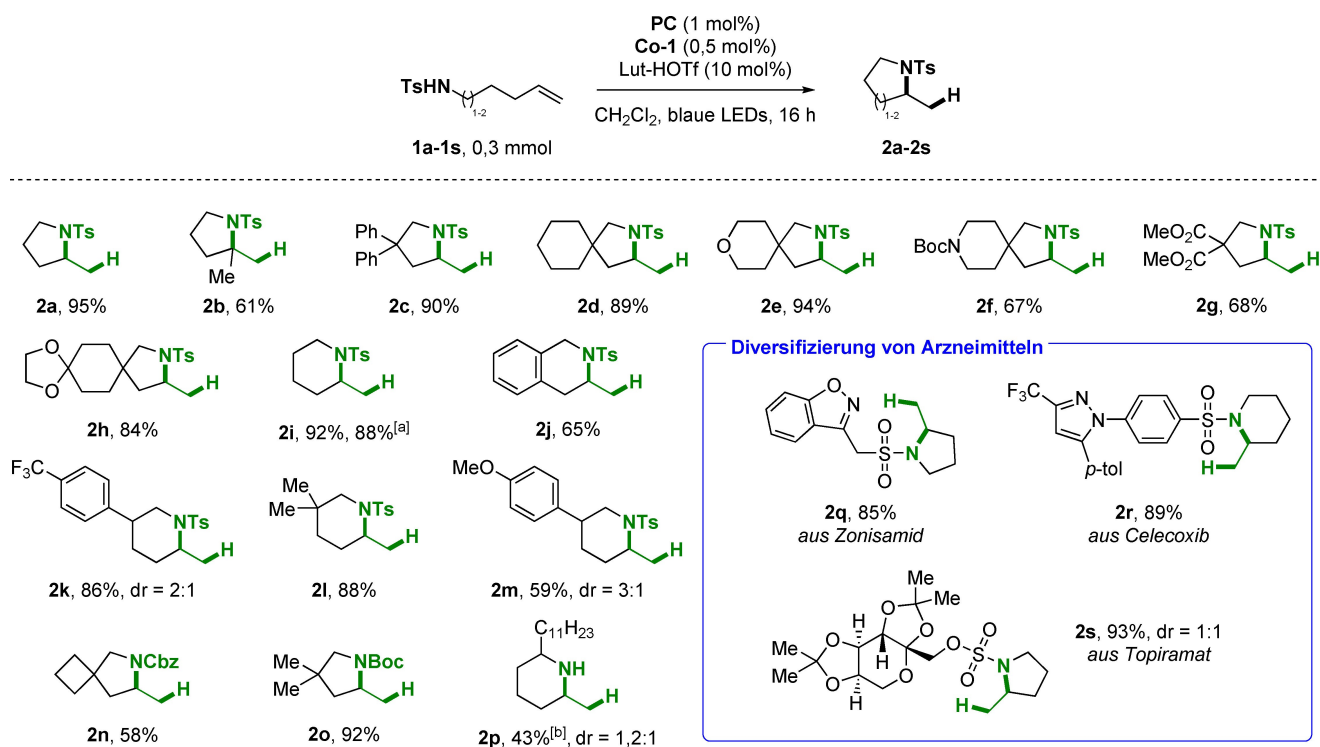
von Collidin und Lutidin zu Produktbildung führten (für Einzelheiten siehe SI). Unter optimierten Reaktionsbedingungen (1 mol % **PC**, 0,5 mol % **Co-1**, 10 mol % Lut-HOTf für 16 h, blaue LEDs, Eintrag 2) wurde **2a** in 98 % Ausbeute erhalten. Bei Verwendung von Col-HOTf anstelle von Lut-HOTf wurde das Produkt in 47 % Ausbeute gebildet (Eintrag 3). Folglich gehen wir davon aus, dass beide Salze (Collidinium- und Lutidiniumtriflat) eine Reihe von notwendigen Schlüsseigenschaften aufweisen, nämlich passende Azidität, fehlende Nukleophilie sowie photochemische Redoxstabilität. Wurde die Reaktion unter ansonsten identischen Bedingungen an Luft durchgeführt, formte sich **2a** in 67 % Ausbeute (Eintrag 4). In Abwesenheit von entweder Cobaltkatalysator, Photokatalysator, Hydrotriflatsalz oder Licht lieferte die Reaktion kein Produkt, und **1a** wurde vollständig zurückgewonnen (Einträge 5–8).

Nach erfolgter Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wollten wir die Toleranz der Photozykloisomerisierungsreaktion gegenüber funktionellen Gruppen untersuchen (Abbildung 3, für eine Übersicht nichterfolgreicher Substrate siehe SI). Zu diesem Zweck wurde eine Reihe geschützter heterozyklischer Amine in guter bis ausgezeichneter Ausbeute aus den entsprechenden Alkenen erhalten. Olefin **1a** mit unsubstituierter Alkylkette lieferte 2-Methylpyrrolidin **2a** in einer Ausbeute von 95 %. Bei der Verwendung eines 1,1-disubstituierten Olefins wurde Produkt **2b** in 61 % Ausbeute erhalten.  $\beta$ -Substituenten wurden toleriert und die Transformation lieferte **2c–2f** in 67–94 % Ausbeute. Malonat **1g** und Acetal **1h** waren geeignete Substrate und

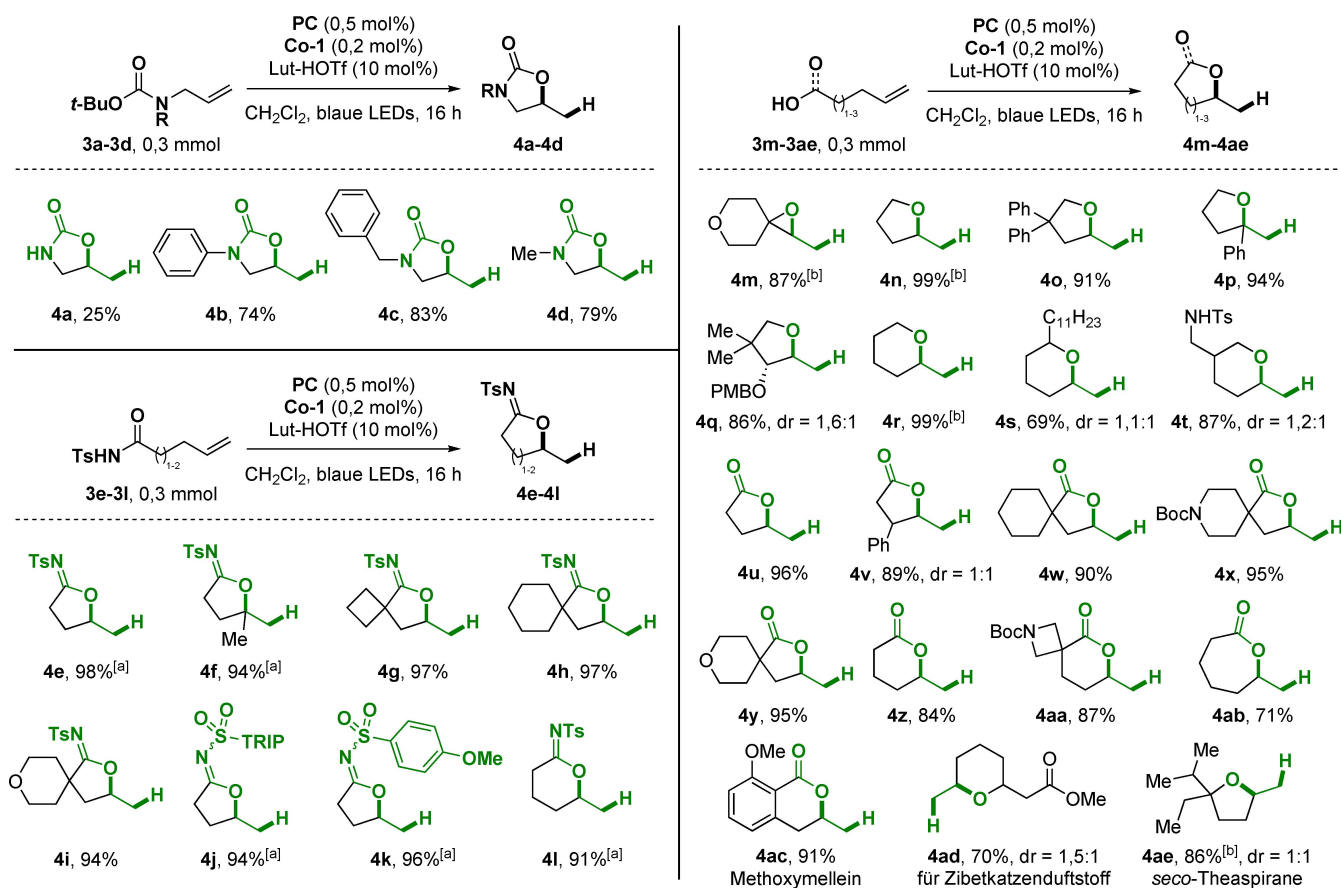
lieferten **2g** und **2h** in 68 bzw. 84 % Ausbeute. Die Methode konnte ebenfalls für die Bildung von 6-gliedrigen Ringen angewendet werden und Piperidine **2i–2m** wurden in 59–92 % Ausbeute isoliert. Wenn die Reaktion in größerem Maßstab (3,0 mmol) durchgeführt wurde, konnte **2i** in 88 % Ausbeute erhalten werden. Um die Eignung unterschiedlich geschützter Amine als Nukleophile zu demonstrieren, wurden sowohl Boc- (**1n**) als auch Cbz-geschützte (**1o**) Amine den Reaktionsbedingungen ausgesetzt und konnten in 58 % bzw. 92 % Ausbeute in die entsprechenden Heterozyklen **2n** und **2o** überführt werden. Exemplarisch wurde gezeigt, dass die Ts-Gruppe mit Natriumnaphthalenid entschützt werden kann, und Solenopsin A (**2p**) wurde als Gemisch zweier Diastereomere (dr=1,2:1) in 43 % Ausbeute über zwei Schritte erhalten.<sup>[14]</sup>

Sulfonamid-haltige Arzneimittel sind eine historisch bedeutsame Familie von Therapeutika, die auch heute noch klinisch eingesetzt werden.<sup>[15]</sup> Daher haben wir Celecoxib, einen COX-2-Hemmer, sowie die beiden Antikonvulsiva Zonisamid und Topiramate als Beispiele gewählt, um ihre Derivatisierung in einer praktischen zweischrittigen Sequenz zu demonstrieren. Nach *N*-Alkylierung führte die Zyklusisomerisierung unter Standardbedingungen zu den entsprechenden 2-Methylpyrrolidinen **2q** und **2s** in 85 % und 93 % Ausbeute, während 2-Methylpiperidin **2r** in 89 % Ausbeute zugänglich war.

Wenn Boc-geschütztes Allylamin **3a** den Reaktionsbedingungen ausgesetzt wurde, isolierten wir Oxazolidinon **4a** in 25 % Ausbeute zusammen mit 62 % nichtreagierten



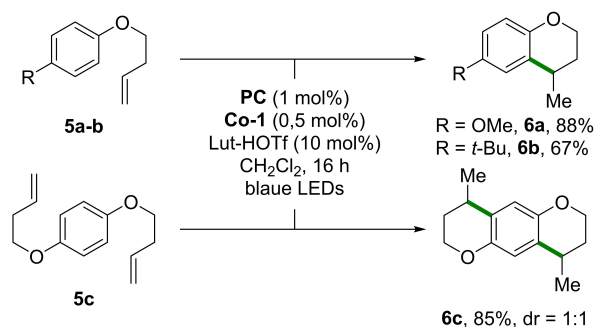
**Abbildung 3.** Substratspektrum für *N*-Nukleophile. Der dr-Wert wurde durch Analyse des <sup>1</sup>H NMR-Spektrums der nichtaufgereinigten Reaktionsmischung bestimmt. [a] Die Reaktion wurde mit einer Ansatzgröße von 3,0 mmol durchgeführt. Reaktionszeit = 72 h. [b] Ausbeute nach Entschützung mit Natriumnaphthalenid (für Einzelheiten siehe SI).



**Abbildung 4.** Substratspektrum für O-Nukleophile. Der dr-Wert wurde durch Analyse des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums der nichtaufgereinigten Reaktionsmischung bestimmt. TRIP = 2,4,6-Triisopropylphenyl. [a] Eine Mischung von *E/Z*-Isomeren wurde beobachtet. [b] Die Ausbeute wurde durch Analyse des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums der nichtaufgereinigten Reaktionsmischung mit Mesitylen als internem Standard bestimmt.

Ausgangsmaterials (Abbildung 4). Die erhaltene Ausbeute verbesserte sich drastisch bei Verwendung *N*-substituierter Boc-allylamine, und Oxazolidinone **4b–4d** wurden in 74–83 % Ausbeute isoliert. Wir vermuten, dass die entsprechende Reaktion über ein Oxocarbenium-Intermediat mit anschließender Isobutylbildung abläuft.<sup>[16]</sup> Um den Anwendungsbereich der Photozykloisomerisierungsreaktion weiter auszudehnen, wurden *N*-Acylsulfonamide als Substrate untersucht, da sie eine bisher wenig erforschte Klasse zyklischer Bausteine liefern würden.<sup>[17]</sup> Unter Standardbedingungen lieferte **3e** das zyklische Imidat **4e** in 98 % Ausbeute. Das 1,1-disubstituierte Olefin **3f** reagierte zum entsprechenden Produkt in 94 % Ausbeute. Die Spirozyklen **4g–4i** wurden in einer Ausbeute von 94–97 % erhalten.<sup>[18]</sup> In allen Fällen wurde bei der Analyse der  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der nichtaufgereinigten Reaktionsmischungen keine Lactambildung beobachtet. Für die Imidate **4j–4k** wurden hervorragende Ausbeuten erzielt, und das 6-gliedrige Produkt **4l** wurde in 91 % Ausbeute synthetisiert.

Nach Etablierung der Photozykloisomerisierung für fünf verschiedene stickstoffhaltige Nukleophile untersuchten wir die Bildung von Oxazyklen. Epoxid **4m** war in 87 % Ausbeute zugänglich, während Alkohole **3n–3t** die entsprechenden Tetrahydrofurane und -pyrane **4n–4t** in 69–99 % Ausbeute lieferten.<sup>[19]</sup> Die Bildung von Lactonen aus



**Schema 1.** Substratspektrum für C-Nukleophile. Der dr-Wert wurde durch Analyse des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums der nichtaufgereinigten Reaktionsmischung bestimmt.

ungesättigten Säuren war unter Standardbedingungen ebenfalls möglich und 4-Pentensäure resultierte in Lacton **4u** in 96 % Ausbeute. Spirocyclohexan **4w**, Spiropiperidin **4x** und spirozyklisches Pyran **4y** wurden in 90, 95 bzw. 95 % Ausbeute synthetisiert. Hexensäuren **3z** und **3aa** lieferten die Produkte **4z** und **4aa** in ausgezeichneter Ausbeute. Schließlich wurde das nichtsubstituierte  $\epsilon$ -Lacton **4ab** aus 6-Heptensäure in einer Ausbeute von 71 % synthetisiert. Die *o,o*-disubstituierte Benzoesäure **3ac** wurde zyklisome-

risiert, um den Naturstoff Methoxymellein (**4ac**) in hervorragender Ausbeute zu erhalten.<sup>[20]</sup> Tetrahydropyran **4ad** wurde durch Photozykloisomerisierung in 70 % Ausbeute gewonnen, und die anschließende Hydrolyse des aufgereinigten *cis*-Diastereomers ergab einen aus Zibetkatzen isolierten Duftstoff (für Einzelheiten siehe SI).<sup>[21]</sup> Ein zweiter Duftstoff, *seco*-Theaspiran (**4ae**), wurde in einer Ausbeute von 86 % hergestellt.<sup>[22]</sup>

Das Vorhandensein eines breiten Substratspektrums für verschiedene heteroatomhaltige Nukleophile legte die Fragestellung nahe, ob unsere Standardbedingungen auch für die Zyklisierung von C-Nukleophilen angewandt werden können, um sechsgliedrige benzyzyklische Verbindungen zu erhalten.<sup>[23]</sup> In den in Schema 1 gezeigten Experimenten wurden Anisole **5a–5c** den Standardbedingungen ausgesetzt, um Chromanderivate **6a–6c** in 67–88 % Ausbeute zu erhalten.

Um die Bedeutung des Säure-Base-Gleichgewichts von  $[\text{Co}^{\text{III}}]\text{--H}$  und  $[\text{Co}^{\text{I}}]^-$  zu kontextualisieren, wurde ein möglicher Katalysezyklus für die Photozykloisomerisierung entwickelt (Abbildung 5). Zunächst wird der  $[\text{Co}^{\text{II}}]$ -Salen-Katalysator **Co-1** durch den angeregten Photokatalysator **PC\*** reduziert (für Einzelheiten siehe SI). Dies führt zur Bildung eines anionischen  $[\text{Co}^{\text{I}}]$ -Komplexes, der nach reversibler Protonierung in seine konjugierte Säure  $[\text{Co}^{\text{III}}]\text{--H}$  überführt wird.<sup>[12a,c,e]</sup> Letztere addiert anschließend ein H-Atom über das nichtaktivierte Olefin, um die stabilere, sekundäre  $[\text{Co}^{\text{III}}]$ -Alkylspezies zu bilden.<sup>[5a,b]</sup> Dieses Zwischenprodukt wird durch **PC\*\*** oxidiert und bildet eine  $[\text{Co}^{\text{IV}}]$ -Alkylspezies, die mit dem entsprechenden freien Carbokation im Gleichgewicht stehen kann.<sup>[5b,24]</sup> Basenvermittelte intramolekulare Substitution des  $[\text{Co}]$ -Komplexes mit einem Nukleophil führt zur Produktbildung, während der  $[\text{Co}^{\text{II}}]$ -Katalysator regeneriert wird. Dies schließt den katalytischen Zyklus.<sup>[6a,25,26]</sup>

Zusammenfassend haben wir eine allgemeine Methode zur Zyklusisomerisierung nichtaktivierter Olefine entwickelt, welche intramolekulare N-, O- und C-Nukleophile zur Herstellung gesättigter Heterozyklen unter milden Bedin-

gungen nutzt. Unser Ansatz ermöglicht die effiziente Synthese von Piperidinen, Pyrrolidinen, Tetrahydrofuranen und -pyranen, Lactonen, Imidaten und Oxazolidinonen, neben anderen Heterozyklen. Die Reaktion verläuft ohne Zugabe eines stöchiometrischen Reduktions- oder Oxidationsmittels, was eine Anwendung für die Funktionalisierung von strukturell komplexen Molekülen ermöglicht. Weitere Untersuchungen des Gleichgewichts zwischen  $[\text{Co}^{\text{III}}]\text{--H}$  und  $[\text{Co}^{\text{I}}]^-$  bieten zusätzliche Möglichkeiten für die Entwicklung neuer katalytischer Zyklen. Generell wird diese Kombination von Organophotoredox- und Übergangsmetallkatalyse mit Sicherheit neue Horizonte für die Methodenentwicklung eröffnen.

## Danksagung

Diese Forschungsarbeit wurde durch das European Research Council (OLECAT, Grant ID 833540) finanziert. Wir danken Dr. M.-O. Ebert, R. Frankenstein, S. Burkhardt und R. Arnold für Unterstützung bei NMR-Messungen, Dr. N. Trapp und M. Solar für die kristallographische Analyse, sowie C. A. Bärtschi, C. Marro und H. Benz für die Konstruktion und Wartung des Photoreaktors (alle ETH Zürich). W. M. Amberg dankt dem SSCI (Scholarship Fund of the Swiss Chemical Industry) für teilweise finanzielle Unterstützung. Open Access funding provided by Eidgenössische Technische Hochschule Zürich.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

## Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

**Stichwörter:** Synthetische Methoden · Radikalmethoden · Photokatalyse · Heterozyklen

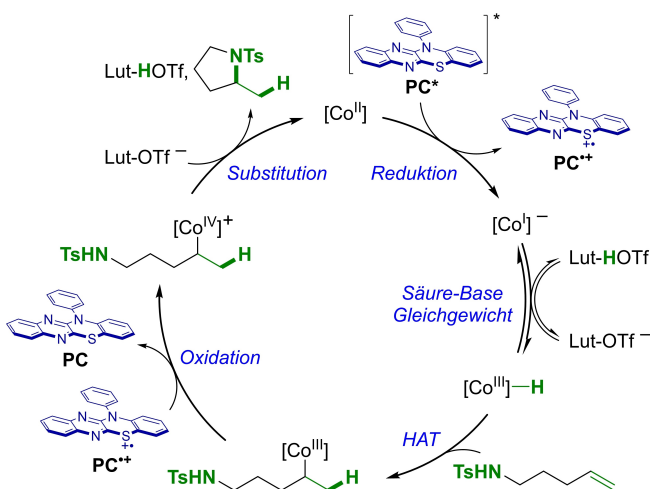


Abbildung 5. Vorgeschlagener Katalysezyklus.

- [1] a) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446; b) M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 44247–44311; c) R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859; d) E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274; e) Q. Lu, D. S. Harmalkar, Y. Choi, K. Lee, *Molecules* **2019**, *24*, 3778; f) C. Lamberth, *Pest Manage. Sci.* **2013**, *69*, 1106–1114.
- [2] a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3160; b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198; c) E. Bernoud, C. Lepori, M. Mellah, E. Schulz, J. Hannedouche, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017–2037; d) J. Cornil, L. Gonnard, C. Bensoussan, A. Serra-Muns, C. Gnam, C. Commandeur, M. Commandeur, S. Reymond, A. Guérinot, J. Cossy, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 761–773;

- e) S. M. Coman, V. I. Parvulescu, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1327–1355; f) J. Huo, G. He, W. Chen, X. Hu, Q. Deng, D. Chen, *BMC Chem* **2019**, *13*, 89; g) M. Choury, A. Basilio Lopes, G. Blond, M. Gulea, *Molecules* **2020**, *25*, 3147.
- [3] a) A. Zombeck, D. E. Hamilton, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6782–6784; b) D. E. Hamilton, R. S. Drago, A. Zombeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 374–379; c) S. Inoki, K. Kato, T. Takai, S. Isayama, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 515–518; d) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071–1074.
- [4] a) T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588–9591; b) S. T. Nguyen, Q. Zhu, R. R. Knowles, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4502–4507; c) J. Davies, T. D. Svejstrup, D. Fernandez Reina, N. S. Sheikh, D. Leonori, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8092–8095; d) L. R. E. Pantaine, J. A. Milligan, J. K. Matsui, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2317–2321; e) C. B. Roos, J. Demareel, D. E. Graff, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5974–5979; f) S. Park, J. Jeong, K.-i. Fujita, A. Yamamoto, H. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12708–12714; g) Z.-P. Ye, Y.-Z. Hu, P.-J. Xia, H.-Y. Xiang, K. Chen, H. Yang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 273–277; h) Y.-D. Du, B.-H. Chen, W. Shu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9875–9880; i) G. Zhao, J. Li, T. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2650–2654; j) Y. Ye, J. Cao, D. G. Oblinsky, D. Verma, C. K. Prier, G. D. Scholes, T. K. Hyster, *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 206–212; k) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166; l) E. C. Gentry, R. R. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1546–1556; m) M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [5] a) S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912–9000; b) S. L. Shevick, C. V. Wilson, S. Kotesova, D. Kim, P. L. Holland, R. A. Shenvi, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12401–12422; c) J. Waser, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5676–5677; d) J. Waser, J. C. González-Gómez, H. Nambu, P. Huber, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4249–4252; e) J. Waser, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8294–8295; f) J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693–11712; g) E. K. Leggans, T. J. Barker, K. K. Duncan, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1428–1431; h) T. J. Barker, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591; i) S. A. Green, J. L. M. Matos, A. Yagi, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12779–12782; j) J. C. Lo, D. Kim, C.-M. Pan, J. T. Edwards, Y. Yabe, J. Gui, T. Qin, S. Gutiérrez, J. Giacoboni, M. W. Smith, P. L. Holland, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2484–2503; k) M. Saladrigas, C. Bosch, G. V. Saborit, J. Bonjoch, B. Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 182–186; l) J. Gui, C.-M. Pan, Y. Jin, T. Qin, J. C. Lo, B. J. Lee, S. H. Spergel, M. E. Mertzman, W. J. Pitts, T. E. La Cruz, M. A. Schmidt, N. Darvatkar, S. R. Natarajan, P. S. Baran, *Science* **2015**, *348*, 886–891; m) S. A. Green, S. Vásquez-Céspedes, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11317–11324; n) X. Ma, S. B. Herzon, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8673–8695; o) X. Ma, H. Dang, J. A. Rose, P. Rablen, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5998–6007; p) E. E. Touney, N. J. Foy, S. V. Pronin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16982–16987; q) X.-L. Zhou, F. Yang, H.-L. Sun, Y.-N. Yin, W.-T. Ye, R. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7250–7255.
- [6] a) H. Shigehisa, N. Koseki, N. Shimizu, M. Fujisawa, M. Niitsu, K. Hiroya, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13534–13537; b) K. Ebisawa, K. Izumi, Y. Ooka, H. Kato, S. Kanazawa, S. Komatsu, E. Nishi, H. Shigehisa, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13481–13490; c) S. Date, K. Hamasaki, K. Sunagawa, H. Koyama, C. Sebe, K. Hiroya, H. Shigehisa, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2039–2045; d) S. Ohuchi, H. Koyama, H. Shigehisa, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 900–906; e) A. Osato, T. Fujihara, H. Shigehisa, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 4101–4110.
- [7] a) F. Yang, Y.-C. Nie, H.-Y. Liu, L. Zhang, F. Mo, R. Zhu, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2132–2137; b) S. H. Park, G. Bae, A. Choi, S. Shin, K. Shin, C. H. Choi, H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15360–15369.
- [8] a) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246; b) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- [9] a) D. M. Fischer, H. Lindner, W. M. Amberg, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 774–780; b) D. M. Fischer, M. Freis, W. M. Amberg, H. Lindner, E. M. Carreira, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 7256–7261; c) H. Lindner, W. M. Amberg, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 22347–22353.
- [10] a) G. N. Schrauzer, R. J. Windgassen, J. Kohnle, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3324–3333; b) G. N. Schrauzer, R. J. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1505–1506; Es ist nicht auszuschließen, dass bei der Protonierung von [Co]<sup>III</sup>– das H<sup>+</sup> an den Liganden anstelle des Metallzentrums gebunden wird; c) D. P. Estes, D. C. Grills, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17362–17365; d) D. C. Lacy, G. M. Roberts, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4860–4864.
- [11] a) M. E. Weiss, L. M. Kreis, A. Lauber, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11125–11128; Weitere ausgewählte Beispiele für katalytische Systeme, die auf dem [Co<sup>III</sup>]<sup>–</sup>H≡[Co]<sup>II</sup> Gleichgewicht beruhen und keine Photoredox-Katalyse beinhalten; b) T. Michiyuki, K. Komeyama, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 343–358; c) T.-H. Chao, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 129–133; d) R. M. Kellett, T. G. Spiro, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2373–2377; e) K. Takai, C. Toratsu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6450–6451; f) G. Prina Cerai, B. Morandi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9769–9772; g) K.-Y. Ye, T. McCallum, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9548–9554; h) D. P. Wood, W. Guan, S. Lin, *Synthesis* **2021**, *53*, 4213–4220; i) S. Gnaim, A. Bauer, H.-J. Zhang, L. Chen, C. Gannett, C. A. Malapit, D. E. Hill, D. Vogt, T. Tang, R. A. Daley, W. Hao, R. Zeng, M. Quertenmont, W. D. Beck, E. Kandahari, J. C. Vantourout, P.-G. Echeverria, H. D. Abruna, D. G. Blackmond, S. D. Minter, S. E. Reisman, M. S. Sigman, P. S. Baran, *Nature* **2022**, *605*, 687–695; j) X. Wu, C. N. Gannett, J. Liu, R. Zeng, L. F. T. Novaes, H. Wang, H. D. Abruña, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 17783–17791.
- [12] a) M. Nakagawa, Y. Matsuki, K. Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7953–7959; Weitere ausgewählte Beispiele für katalytische Systeme, bei denen Photochemie und Kobaltkatalyse zusammen zum Einsatz kommen; b) K. Ram Bajja, S. Selvakumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200229; c) Y. Kamei, Y. Seino, Y. Yamaguchi, T. Yoshino, S. Maeda, M. Kojima, S. Matsunaga, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 966; d) Y. Zhu, Y.-Q. He, W.-F. Tian, M. Wang, Z.-Z. Zhou, X.-R. Song, H.-X. Ding, Q. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3372–3377; e) E. Bergamaschi, V. J. Mayerhofer, C. J. Teskey, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 14806–14811; f) W.-L. Yu, Z.-G. Ren, W. Ma, H. Zheng, W. Wu, P.-F. Xu, *Green Chem.* **2022**, *24*, 6131–6137; g) J.-L. Tu, W. Tang, S.-H. He, M. Su, F. Liu, *Sci. China Chem.* **2022**, *65*, 1330–1337; h) S. Jana, V. J. Mayerhofer, C. J. Teskey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202304882; i) A. Suzuki, Y. Kamei, M. Yamashita, Y. Seino, Y. Yamaguchi, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214433; j) J. Qin, M. Barday, S. Jana, N. Sanosa, I. Funes-Ardoiz, C. J. Teskey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202310639; k) V. J. Mayerhofer, M. Lippolis, C. J. Teskey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202314870.
- [13] Der pK<sub>a</sub> von **Co-1** ist nicht bekannt. Die beste Schätzung liefert Schrauzers Bericht über den pK<sub>a</sub> von Cobalamin. Der pK<sub>a</sub> allein scheint ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium für die Vorhersage der Reaktivität zu sein, da

- Koordinationseffekte nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden können.
- [14] a) G. B. Yi, D. Mc Clendon, D. Desai, J. Goddard, A. Lister, J. Moffitt, R. K. Vander Meer, R. de Shazo, K. S. Lee, R. W. Rockhold, *Int. J. Toxicol.* **2003**, *22*, 81–86; b) Y. Moriyama, D. Doan-Huynh, C. Monneret, Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 825–828.
- [15] a) A. Ovung, J. Bhattacharyya, *Biophys. Rev. Lett.* **2021**, *13*, 259–272; b) C. Zhao, K. P. Rakesh, L. Ravidar, W.-Y. Fang, H.-L. Qin, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 679–734.
- [16] a) T. Nagai, N. Mimata, Y. Terada, C. Sebe, H. Shigehisa, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5522–5527; b) P. Chaumont-Olive, J. Cossy, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3870–3874.
- [17] D. M. Fischer, M. Balkenhohl, E. M. Carreira, *JACS Au* **2022**, *2*, 1071–1077.
- [18] Die Bildung von Imidaten wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Die Daten der in dieser Arbeit beschriebenen Röntgenkristallstruktur wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) hinterlegt. Die entsprechenden Kennnummer lautet 2314959 (für **4g**). Auf diese Daten kann im gemeinsamen Cambridge Crystallographic Data Centre und Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures Service gebührenfrei zugegriffen werden.
- [19] Alkene **3q** ist ein Intermediat in der Totalsynthese von (+)-Aberrarone: W. M. Amberg, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15475–15479.
- [20] a) H. Li, L. Chen, X.-X. Xiong, H.-S. Yang, B. Xu, C.-X. Liu, K. Zou, *Magn. Reson.* **2023**, *61*, 184–192; b) S. Klaklay, V. Rukachaisirikul, Y. Sukpondma, S. Phongpaichit, J. Buatong, B. Bussaban, *Arch. Pharmacol. Res.* **2012**, *35*, 1127–1131.
- [21] B. Maurer, A. Grieder, W. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 44–47.
- [22] P. Kraft, V. Di Cristofaro, S. Jordi, *Chem. Biodiversity* **2014**, *11*, 1567–1596.
- [23] a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6; b) H. Shigehisa, T. Ano, H. Honma, K. Ebisawa, K. Hiroya, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3622–3625; c) Y. Yamaguchi, Y. Seino, A. Suzuki, Y. Kamei, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2441–2445; d) S. W. M. Crossley, F. Barabé, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16788–16791.
- [24] C. V. Wilson, P. L. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2685–2700.
- [25] C. V. Wilson, D. Kim, A. Sharma, R. X. Hooper, R. Poli, B. M. Hoffman, P. L. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10361–10367.
- [26] Es ist nicht abschließend geklärt, ob die nukleophile Substitution eines Organokobalt-Intermediats über das entsprechende elektrophile [Co<sup>IV</sup>]-Alkylintermediat oder das Carbokation erfolgt. Unsere Arbeit unterscheidet nicht zwischen diesen beiden Möglichkeiten.

Manuskript erhalten: 18. Dezember 2023

Akzeptierte Fassung online: 28. Februar 2024

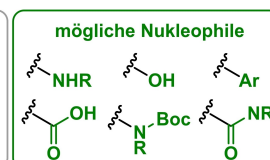
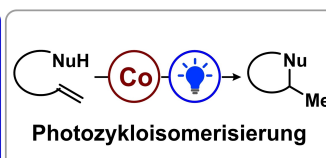
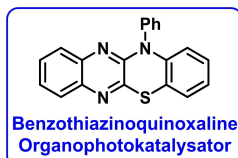
Endgültige Fassung online: ■ ■ ■

## Zuschriften

## Photochemie

H. Lindner, W. M. Amberg, T. Martini,  
D. M. Fischer, E. Moore,  
E. M. Carreira\* \_\_\_\_\_ **e202319515**

Photochemische Cobaltkatalysierte Synthese von Heterozyklen durch die Zyklusisomerisierung Nichtaktivierter Olefine



Eine allgemeine, intramolekulare Zyklusisomerisierung nichtaktivierter Olefine mit *N*-, *O*- und *C*-Nukleophilen wird beschrieben. Die Reaktion läuft unter milden Bedingungen ab und liefert eine Reihe verschiedener Heterozyklen, darunter Pyrrolidine, Piperidine, Oxazolidi-

none und Lactone. Durch die Verwendung eines Benzothiazinoquinoxalins als Organophotokatalysator und eines Cobaltsalen-Katalysators sind keine stöchiometrischen Oxidations- oder Reduktionsmittel erforderlich.