

Cobalt(III)-katalysierte C-H-Aminocarbonylierung von Arenen und Alkenen mit Isocyanaten und Acylaziden**

Jie Li und Lutz Ackermann*

Abstract: Nützliche C-H-Aminocarbonylierungen von nicht-aktivierten (Hetero)Arenen und Alkenen mit hoher Toleranz für funktionelle Gruppen konnten mit einem Cobalt(III)-Katalysator realisiert werden. Die C-H-Funktionalisierungen zeigten exzellente Chemo-, Regio- und Diastereoselektivitäten und ermöglichten eine stufenökonomische Umsetzung von Isocyanaten oder Acylaziden.

Übergangsmetallkatalysierte C-H-Funktionalisierungen haben sich als zunehmend leistungsstark für die nachhaltige Synthese von organischen Verbindungen erwiesen.^[1] In letzter Zeit konnte ein beträchtlicher Fortschritt bei der Herstellung aromatischer Amide durch C-H-Funktionalisierungen mit Isocyanaten erzielt werden,^[2] wichtige Beiträge stammen aus den Gruppen von Kuninobu/Takai, Bergman/Ellman, Cheng, Li und Ackermann.^[3] Trotz dieser bedeutenden Leistungen wurden bisher alle katalysierten C-H-Aktivierungen mit Isocyanaten mithilfe von Komplexen teurer 4d- oder 5d-Übergangsmetalle wie Rhenium, Rhodium oder Ruthenium durchgeführt. Angesichts der ausgesprochen hohen Kosteneffizienz von 3d-Übergangsmetallen werden aktuell vermehrt Katalysatoren auf der Grundlage häufig vorkommender Metalle für C-H-Funktionalisierungen eingesetzt.^[4] In diesem Zusammenhang nutzten Nakamura, Yoshikai und Ackermann vor kurzem niedervalente Cobaltkatalysatoren für C-H-Umsetzungen, die bisher vor allem teuren Rhodium-, Palladium- oder Rutheniumkatalysatoren vorbehalten waren.^[5,6] Zudem konnten kürzlich auch hochvalente Cobalt(III)-Katalysatoren für chemoselektive C-H-Funktionalisierungen eingesetzt werden, wie Beispiele von Matsunaga/Kanai,^[7] unserer Gruppe,^[8] Glorius,^[9] Ellman^[10] und Chang zeigen.^[11,12] Im Rahmen unseres Forschungsprogramms zu C-H-Funktionalisierungen mit Nicht-Edelmetall-Katalysatoren^[13] haben wir die erste cobaltkatalysierte C-H-Funktionalisierung mit Isocyanaten als Elektrophile entwickelt, die einen Syntheseweg zu vielfältig substituierten Benzamiden unter milden Reaktionsbedingungen öffnet (Abbildung 1). Unter den Eigenschaften unserer Reaktion

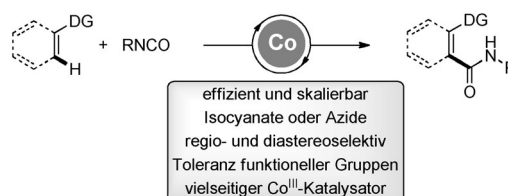
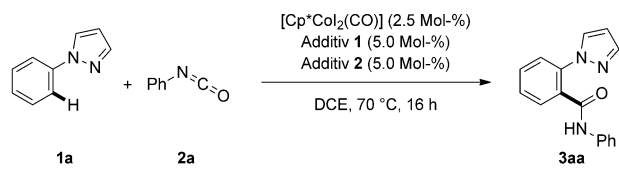


Abbildung 1. Cobaltkatalysierte C-H-Aminocarbonylierung.

sind 1) die Verwendung einer benutzerfreundlichen Cobaltkatalyse, 2) vielfältige C-H Aminocarbonylierungen von Arenen, Heteroarenen und Alkenen mit großer Substratbreite und 3) eine nützliche Amidsynthese mithilfe von Isocyanaten oder Aziden hervorzuheben.

Wir begannen unsere Studien mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die gewünschte cobaltkatalysierte Aminocarbonylierung von Pyrazolylbenzol (**1a**) mit Isocyanat **2a** (Tabelle 1 und Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen). Die Wahl der besten Additive erwies sich als entscheidend, wobei eine Kombination von AgSbF₆ oder AgNTf₂ und AgOPiv die besten Ergebnisse lieferte (Nr. 1–11). Besonders der Metallkomplex [Cp*Co₂(CO)]^[14] war

Tabelle 1: Optimierung der Cobalt(III)-katalysierten C-H-Aminocarbonylierung.^[a]



Nr.	[Co]	Additiv 1	Additiv 2	Ausbeute [%] ^[c]
1	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	CsOAc	–
2	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	KOPiv	–
3	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	NaOPiv	–
4	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgNTf ₂	AgOAc	35
5	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	AgOAc	23
6	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	KOAc	24
7	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	AgOPiv	42
8	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgSbF ₆	AgOPiv	46
9	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgNTf ₂	AgOPiv	57
10	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	AgOPiv	64 ^[b]
11	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgSbF ₆	AgOPiv	67 ^[b]
12	[Cp*Co ₂ (CO)]	AgPF ₆	–	–
13	–	AgPF ₆	AgOPiv	–
14	Co ₂	AgSbF ₆	AgOPiv	–
15	Co(OAc) ₂	AgSbF ₆	AgOPiv	–
16	[Co(acac) ₂]	AgSbF ₆	AgOPiv	–

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (0.5 mmol), **2a** (1.0 mmol), [Co] (2.5 Mol-%), DCE (2.0 mL), 70 °C, 16 h. [b] [Cp*Co₂(CO)] (5.0 Mol-%), Additive (10 Mol-%). [c] Ausbeuten des isolierten Produktes. Piv = Pivalat.

[*] J. Li, Prof. Dr. L. Ackermann
 Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
 Georg-August-Universität Göttingen
 Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
 E-Mail: Lutz.Ackermann@chemie.uni-goettingen.de
 Homepage: <http://www.ackermann.chemie.uni-goettingen.de/>

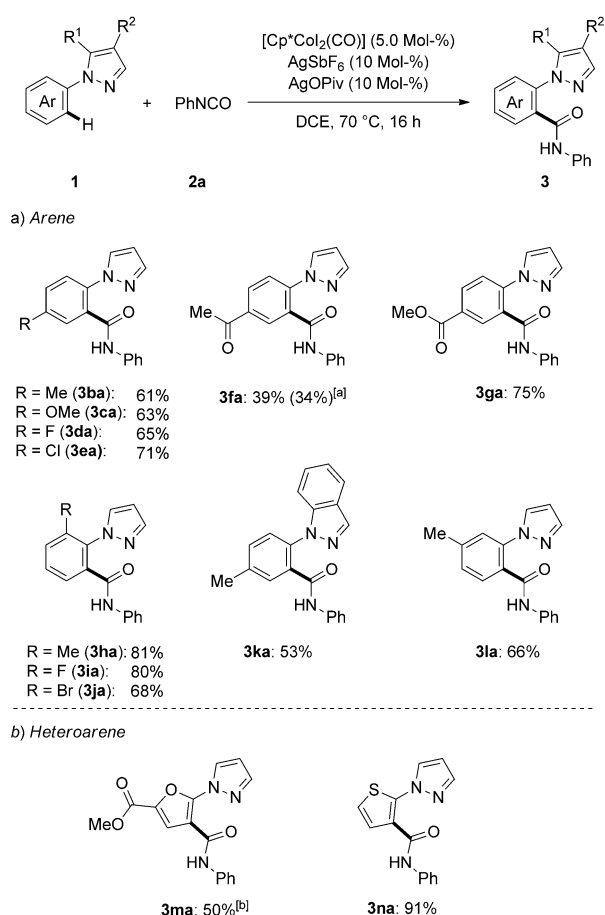
[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat für Unterstützung im Zuge des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms (FP7 2007–2013; ERC Grant agreement no. 307535) und dem Chinese Scholarship Program (Stipendium an J.L.) für großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501926> zu finden.

hocheffizient (Nr. 11), und Testreaktionen konnten die hohe Bedeutung des Cobaltkatalysators und der Additive (Nr. 12 und 13) eindeutig belegen. Dagegen lieferten einfache Cobaltsalze als Katalysatoren nicht das gewünschte Benzamid **3aa** (Nr. 14–16).

Mithilfe der optimierten Reaktionsbedingungen testeten wir die Anwendbarkeit der Reaktion mit repräsentativen Substitutionsmustern der Arene **1** (Schema 1a). Dabei konnten *para*- und *ortho*-substituierte Arylpyrazole **1** selektiv zu den entsprechenden Benzamiden **3ba–ka** umgesetzt werden. Des Weiteren wies das katalytische System eine bemerkenswerte Chemoselektivität auf und tolerierte somit nützliche elektrophile funktionelle Gruppen wie Chlor-, Brom-, Ester- und Ketosubstituenten. Ein intramolekulares Konkurrenzexperiment mit *meta*-substituierten Arenen **1l** verlief mit exzellenter Regioselektivität mittels sterischer Kontrolle. Bemerkenswerterweise war der Cobalt(III)-Katalysator nicht auf die Umsetzung aromatische Substrate beschränkt, sondern es konnten auch C-H-Aminocarbonylierungen der Heteroarene **1m** und **1n** mit vergleichbarer katalytischer Effizienz durchgeführt werden (Schema 1b).

Der Cobalt(III)-Katalysator ermöglichte ebenso eine effiziente Umsetzung sowohl elektronenreicher als auch elektronenarmer Isocyanate **2b–f** (Schema 2).

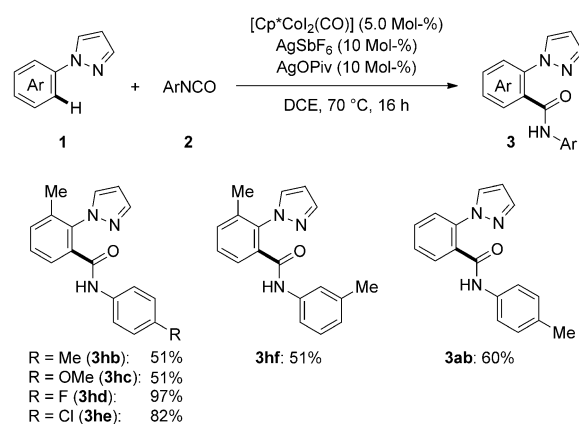


Scheme 1. Substratbreite der Cobalt(III)-katalysierten C-H-Aminocarbonylierung der Arene **1**. [a] Ausbeute des 2,6-diaminocarbonylierten Produktes **3fa**. [b] $[Cp^*Co_2(CO)]$ (10 Mol-%), $AgSbF_6$ (20 Mol-%), $AgOPiv$ (20 Mol-%).

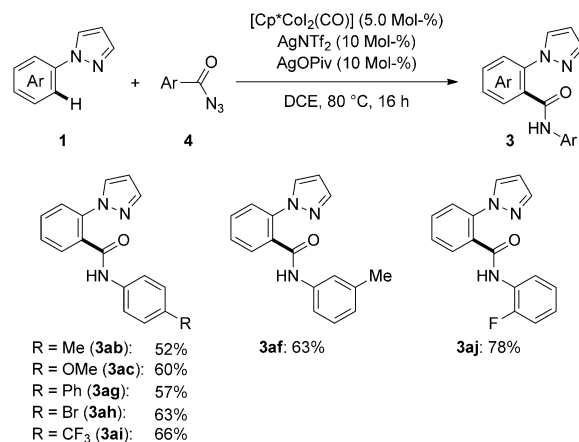
Hinzu kommt, dass die elektrophilen Isocyanate **2** in situ aus den entsprechenden Acylaziden **4** erzeugt werden konnten.^[15,16] Auf diese Weise bietet die Reaktion einen stufenökonomischen Zugang zu den Amidin **3** durch eine Sequenz aus Curtius-Umlagerung^[17] und C-H-Aktivierung mittels Cobaltkatalyse (Schema 3). Interessanterweise konnten wir ausschließlich die Bildung der Amide **3** beobachten, wohingegen intermolekulare C-H-Nitrogenierungen^[15,16] nicht auftraten. Eine Reihe *para*-, *meta*- oder *ortho*-substituierter Azide **4** mit elektronenschiebenden oder -ziehenden Gruppen wurden effizient zu den entsprechenden Amidin **3** umgesetzt.

Die benutzerfreundliche und kostengünstige Cobalt(III)-Katalyse war zudem nicht auf die Verwendung der (hetero)aromatischen Substrate **1** beschränkt. In einer diastereoselektiven C-H-Aminocarbonylierung lieferten Alkene **5** die thermodynamisch weniger stabilen *Z*-Olefine als einzige Produkte (Schema 4).

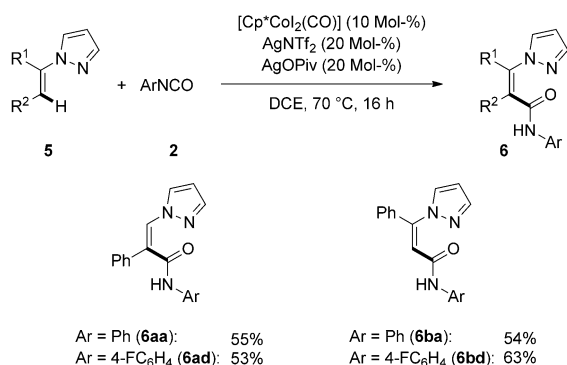
Des Weiteren führten wir mechanistische Studien zu der Cobalt(III)-katalysierten C-H-Aktivierung durch. Reaktionen mit isotopenmarkiertem Substrat $[D_3]$ -**1a** zeigten eine reversible C-H-Metallierung (siehe Schema 5a und Schema S1). In guter Übereinstimmung mit diesem Ergebnis



Scheme 2. Cobalt(III)-katalysierte C-H-Aminocarbonylierung mit Isocyanaten **2**.



Scheme 3. Cobalt(III)-katalysierte C-H-Aminocarbonylierung mit Acylaziden **4**.

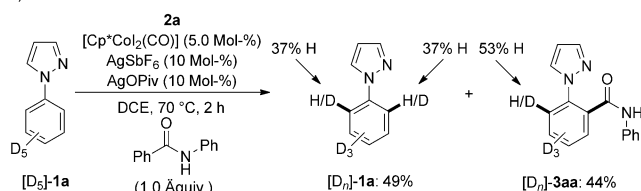


Schema 4. Diastereoselektive Cobalt(III)-katalysierte C-H-Aminocarbonylierung der Alkene **5**.

stellten wir geringe inter- und intramolekulare kinetische Isotopeneffekte (KIE) von $k_H/k_D \approx 1.4$ fest (Schema 5b), was wiederum darauf hinweist, dass es sich bei der C-H-Metallierung nicht um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt. Intermolekulare Konkurrenzexperimente mit unterschiedlich substituierten Arenen **1** und Isocyanaten **2** (Schema 5c bzw. 5d) zeigten, dass elektronenreiche Arene **1** und elektronenarme Elektrophile **2** inhärent reaktivere Substrate sind. Diese Befunde könnten damit gedeutet werden, dass ein geschwindigkeitsbestimmender nukleophiler Angriff des cyclometallierten Cobaltkomplexes am Isocyanat **2** stattfindet.

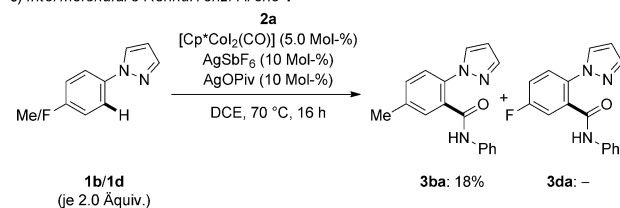
Basierend auf unseren mechanistischen Studien postulieren wir, dass zunächst eine reversible Carboxylat-unterstützte

a) reversibler H-D-Austausch

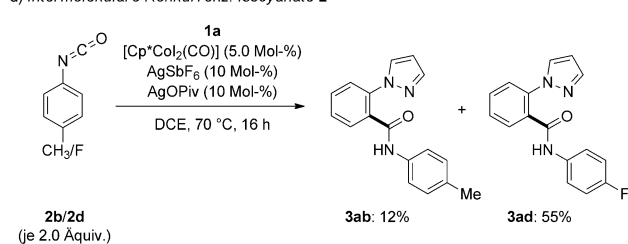


b) intermolekularer KIE = 1.4; intramolekularer KIE = 1.4

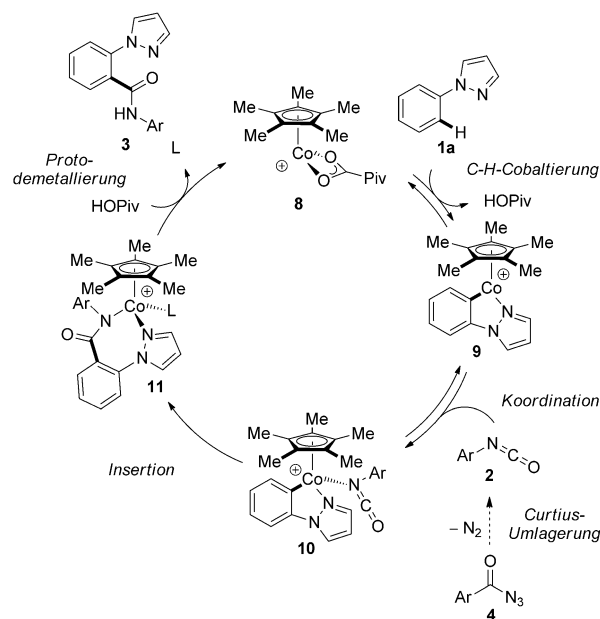
c) intermolekulare Konkurrenz: Arene **1**



d) intermolekulare Konkurrenz: Isocyanate **2**



Schema 5. Mechanistische Studien.



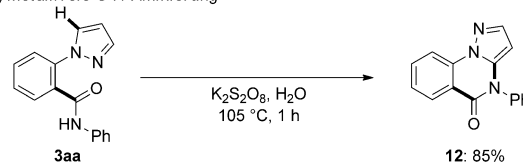
Schema 6. Postulierter Katalysezyklus.

te^[18] C-H-Aktivierung stattfindet, worauf eine Koordination des Isocyanates **2** zum cyclometallierten Komplex **9** folgt (Schema 6). Danach wird das Intermediat **11** gebildet, indem eine geschwindigkeitsbestimmende Insertion durch nukleophilen Angriff des metallierten Arens **10** auf das koordinierte Isocyanat **2** stattfindet. Zuletzt wird durch Protodemetallierung das gewünschte Produkt **3** freigesetzt und der katalytisch aktive Komplex **8** regeneriert.

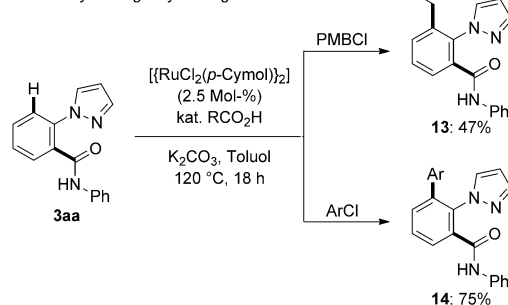
Zudem demonstrierten wir das große Potenzial der Cobalt(III)-katalysierten C-H-Aktivierung für Synthesen anhand einer Derivatisierung der erhaltenen Amide **3** durch C-H-Funktionalisierung.

Auf diese Weise bot die metallfreie intramolekulare C-H-Aminierung einen stufenökonomischen Zugang zu Chinazolinon **12** (Schema 7a), wohingegen rutheniumkatalysierte C-

a) metallfreie C-H-Aminierung



b) C-H-Benzylierung/Arylierung



Schema 7. Derivatisierung der Amide **3** mittels C-H-Funktionalisierung.

H-Benzylierung^[19] oder -Arylierung^[20] mit Pyrazol regioselektiv die Produkte **13** und **14** lieferte (Schema 7b).

Zusammenfassend haben wir über die erste cobaltkatalysierte C-H-Aminocarbonylierung mit Isocyanaten berichtet. Ein vielseitiger Cobalt(III)-Katalysator ermöglicht C-H-Funktionalisierungen von (Hetero)Arenen und Alkenen mit großer Substratbreite sowie exzellenten Chemo-, Regio- und Diastereoselektivitäten unter milden Reaktionsbedingungen.^[21,22] Die breite Anwendbarkeit des Cobaltkatalysators bildet die Basis für Aminocarbonylierungen mit Acylaziden, und mechanistische Studien ergaben, dass in dieser Carbonylat-unterstützten C-H-Funktionalisierung eine geschwindigkeitsbestimmende migratorische Insertion stattfindet.

Stichwörter: Amide · Azide · C-H-Aktivierung · Cobalt · Isocyanate

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8551–8554
Angew. Chem. **2015**, *127*, 8671–8674

- [1] Repräsentative aktuelle Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung: a) L. Ackermann, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 260–269; b) N. Kuhl, N. Schroeder, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443–1460; c) T. Mesganaw, J. A. Ellman, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1097–1104; d) S. Tani, T. N. Uehara, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 123–135; e) S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74–100; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 76–103; f) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375; g) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942–11959; h) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; i) D. J. Schipper, K. Fagnou, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 1594–1600; j) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; k) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; l) O. Daugulis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 57–84; m) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272; n) L. Ackermann, R. Vicente, A. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; o) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196–5217.
- [2] A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287–7342.
- [3] C-H-Funktionalisierungen mit Isocyanaten: a) X.-Y. Shi, K.-Y. Liu, J. Fan, X.-F. Dong, J.-F. Wei, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1900–1903; b) X.-Y. Shi, A. Renzetti, S. Kundu, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 723–728; c) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11430–11433; d) S. De Sarkar, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13932–13936; e) K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4262–4265; f) Y. Kuninobu, Y. Tokunaga, A. Kawata, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202–209; zur aktuellen Verwendung von wertvollen Rhodiumkatalysatoren für C-H-Funktionalisierungen mit Acylaziden: K. Shin, J. Ryu, S. Chang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2022–2025.
- [4] Aktuelle Übersichtsartikel bezüglich der Verwendung kostengünstiger 3d-Übergangsmetallkatalysatoren für C-H-Bindungsfunktionalisierungen: a) E. Nakamura, T. Hatakeyama, S. Ito, K. Ishizuka, L. Ilies, M. Nakamura, *Org. React.* **2014**, *83*, 1–209; b) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19–30; c) N. Yoshikai, *Synlett* **2011**, 1047–1051; d) Y. Nakao, *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 242–251; e) E. Nakamura, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061–6067; f) A. Kulkarni, O. Daugulis, *Synthesis* **2009**, 4087–4109, zit. Lit.
- [5] Repräsentative Beispiele: a) J. Li, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5718–5722; b) K. Gao, R. Paira, N. Yoshikai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1486–1490; c) K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9279–9282; d) Z. Ding, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8574–8578; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8736–8740; e) B. Punji, W. Song, G. A. Shevchenko, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10605–10610; f) W. Song, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8251–8254; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8376–8379; g) Q. Chen, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 428–429; h) K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 400–402, zit. Lit.
- [6] Aktuelle Übersichten: a) L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8948–8954; b) K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208–1219.
- [7] a) B. Sun, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4659–4661; b) H. Ikemoto, T. Yoshino, K. Sakata, S. Matsunaga, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424–5431; c) B. Sun, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491–1495; d) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9142–9146; e) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207–2211; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2263–2267.
- [8] a) J. Li, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3635–3638; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3706–3709; b) W. Ma, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2822–2825.
- [9] D. G. Yu, T. Gensch, F. d. Azambuja, S. V. Céspedes, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722–17725.
- [10] J. R. Hummel, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 490–498.
- [11] a) P. Patel, S. Chang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 853–858; b) A. B. Pawar, S. Chang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 660–663.
- [12] Siehe auch: a) L.-B. Zhang, X.-Q. Hao, S.-K. Zhang, Z.-J. Liu, X.-X. Zheng, J.-F. Gong, J.-L. Niu, M.-P. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 272–275; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 274–277; b) L. Grigorjeva, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4684–4687; c) L. Grigorjeva, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10209–10212; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10373–10376, zit. Lit.
- [13] Repräsentative Beispiele: a) W. Liu, D. Zell, M. John, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4092–4096; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4165–4169; b) Q. Gu, H. H. Al Mamari, K. Graczyk, E. Diers, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3868–3871; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3949–3952; c) W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2477–2480; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2510–2513; d) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081–3084.
- [14] W. Li, L. Weng, G. Jin, *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 1174–1177.
- [15] D. Intrieri, P. Zardi, A. Caselli, E. Gallo, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11440–11453.
- [16] V. S. Thirunavukkarasu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 29–39.
- [17] T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023–3033.
- [18] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- [19] L. Ackermann, P. Novák, R. Vicente, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045–6048; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161–6164.
- [20] L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302.
- [21] Unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen lieferte 2-Phenylpyridin nur unzureichende Ergebnisse.
- [22] J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.

Eingegangen am 28. Februar 2015
Online veröffentlicht am 12. Mai 2015