

Cyclisierungen

DOI: 10.1002/ange.200601836

Gold(III)- und Platin(II)-katalysierte Dominoreaktion aus Heterocyclisierung und 1,2-Verschiebung: effiziente Synthese von hoch substituierten 3(2H)-Furanonen**

Stefan F. Kirsch,* Jörg T. Binder, Clémence Liébert und
Helge Menz

Zahlreiche übergangsmetallkatalysierte Gerüstumlagerungen von ungesättigten Systemen bieten einen schnellen Zugang zu komplexen Strukturen, wobei insbesondere Gold-^[1,2] und Platinkomplexe^[3] wegen ihrer außergewöhnlichen Fähigkeit, Alkine für einen nucleophilen Angriff zu aktivieren, vermehrt Anwendung als Katalysatoren finden.^[4] In Weiterführung unserer Studien zu Kaskadenreaktionen, die durch übergangsmetallkatalysierte π -Aktivierung initiiert werden,^[5] berichten wir hier über einen neuartigen Zugang zu 3(2H)-Furanonen durch eine katalysierte Kaskade aus Heterocyclisierung und 1,2-Verschiebung.

Vor kurzem wurde eine AuCl_3 -katalysierte Cyclisierung von 2-(1-Alkinyl)-2-alken-1-onen zu substituierten Furanen beschrieben, die vermutlich über Oxoniumionen verläuft.^[6,7] Wir erwarteten, dass Alkinylcarbonylverbindungen **1**, die eine Hydroxygruppe an der propargylen Position aufweisen, eine bislang unbekannte Umwandlung eingehen können (Schema 1). Das intermediär auftretende Oxoniumion soll nach unserem Plan eine irreversible 1,2-Verschiebung erleichtern, die formal einer α -Ketol-Umlagerung^[8] entspricht. Eine derartige Umlagerung von Oxoniumionen wurde im Unterschied zur verwandten Pinacol-Umlagerung^[9] noch nicht als abschließender Schritt von kationischen Cyclisierungen eingesetzt. Die Reaktionssequenz öffnet einen schnellen und flexiblen Zugang zu 3(2H)-Furanonen **2**, die eine wichtige Rolle als Strukturelemente zahlreicher Naturstoffe^[10] und pharmazeutisch wirksamer Substanzen spielen.^[11] Die Reaktion stellt eine Abkehr von der üblichen Strategie zum Aufbau von 3(2H)-Furanonen dar, die eine Cyclisierung vollständig vorgebildeter Alkohole an C2 durch Verknüpfung von C5 und O1 vorsieht.^[12]

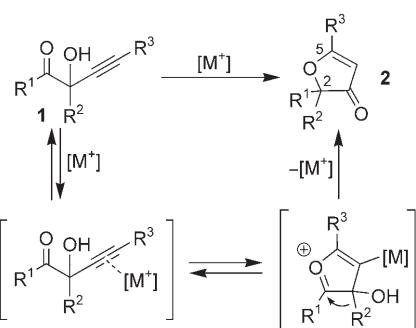
Um dieses Konzept zu prüfen, konzentrierten wir uns zunächst auf die Umsetzung von Alkinylcarbonylverbindung

[*] Dr. S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liébert, H. Menz
Department Chemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2891-3315
E-Mail: stefan.kirsch@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Andrea Rothbäler und Markus Scheerer für hervorragende experimentelle Unterstützung.



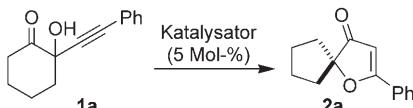
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Geplante Synthese von 3(2H)-Furanonen **2** über eine katalysierte Dominoreaktion aus Heterocyclisierung und α -Ketol-Umlagerung.

1a zu Spiroverbindung **2a** (Tabelle 1). Während kationische Gold(I)- oder Silber(I)-Komplexe zur Bildung von erheblichen Mengen nicht identifizierter Zersetzungprodukte

Tabelle 1: Effizienz von Übergangsmetallkatalysatoren für die Umsetzung von **1a** zu **2a**.^[a]



Nr.	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	
			2a [%] ^[b]	1a [%] ^[c]
1	AuCl ₃	23 °C, CH ₂ Cl ₂ , 90 min	83	0
2	AuCl ₃	38 °C, CH ₂ Cl ₂ , 90 min	95	0
3	(Ph ₃ P)AuBF ₄	23 °C, CH ₂ Cl ₂ , 90 min	0	10
4	AgSbF ₆	23 °C, CH ₂ Cl ₂ , 90 min	50	12
5	Pd(OAc) ₂	23 °C, CH ₂ Cl ₂ , 90 min	0	98
6 ^[d]	CuI	80 °C, DMF, 120 min	22	67
7	PtCl ₂	23 °C, CH ₂ Cl ₂ , 240 min	15	81
8	PtCl ₂	80 °C, Toluol, 90 min	93	0

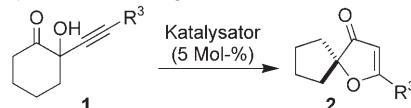
[a] Bedingungen: **1a**, 5 Mol-% Katalysator, Lösungsmittel, 0.03 M.

[b] Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Zurückgewonnene Ausgangsverbindung. [d] 10 Mol-% CuI, 0.08 M.

führten, gelang die Umsetzung von **1a** zu 3(2H)-Furanon **2a** in Gegenwart von PtCl₂ oder AuCl₃ glatt. AuCl₃ lieferte die gewünschte Verbindung **2a** abhängig von der Reaktionstemperatur nach 90 min in Dichlormethan in 83 oder 95 % Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Mit katalytischen Mengen an PtCl₂ in Dichlormethan wurde bei 23 °C nur eine langsame Isomerisierung beobachtet. Allerdings führte eine Temperatursteigerung auf 80 °C (in Toluol) zur angestrebten Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit (Tabelle 1, Nr. 8).

Die breite Anwendbarkeit der übergangsmetallkatalysierten Dominoreaktion in der Synthese verschiedenartig substituierter 3(2H)-Furanone wird aus Tabelle 2 ersichtlich. Mit AuCl₃ als Katalysator wurden die Spiroverbindungen **2** in guten Ausbeuten gebildet, als R³ konnten jedoch lediglich Arylsubstituenten eingebaut werden (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Furanone mit Alkylsubstituenten R³ wurden in geringeren Ausbeuten erhalten (Tabelle 2, Nr. 6), da die Zersetzung des Ausgangsmaterials als Konkurrenzreaktion auftrat. Erfreuli-

Tabelle 2: Übergangsmetallkatalysierte Synthese der 3(2H)-Furanone **2b–k** durch Cycloisomerisierung von **1b–k**.^[a]



Nr.	Substrat	R ³	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
1	1b	2-MeO-C ₆ H ₄	2b	91 (18 h) 81 (5 h) ^[c]
2	1c	4-F-C ₆ H ₄	2c	90 (15 h) 70 (4 h) ^[c]
3	1d	4-tBu-C ₆ H ₄	2d	87 (18 h)
4	1e	3-Thienyl	2e	65 (18 h)
5	1f	nPent	2f	65 (2 h)
6	1g	(CH ₂) ₃ OTHP	2g	82 (4 h) 11 (6 h) ^[c]
7	1h	CH ₂ (c ₆ H ₁₁)	2h	75 (12 h)
8	1i	c ₆ H ₁₁	2i	78 (3 h)
9	1j	1-Cyclohexenyl	2j	68 (3 h)
10 ^[d]	1k	TMS	2k	57 (19 h)

[a] Bedingungen: **1**, 5 Mol-% PtCl₂, 80 °C, Toluol, 0.03 M. [b] Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bedingungen: **1**, 5 Mol-% AuCl₃, 23 °C, CH₂Cl₂, 0.03 M. [d] 10 Mol-% PtCl₂, 90 °C.

cherweise zeigte PtCl₂ diese Einschränkung nicht, sodass die Substratflexibilität mit 5 Mol-% PtCl₂ bei 80 °C in Toluol (0.03 M) deutlich größer war. Viele Alkine **1** mit unterschiedlichen Resten R³ wurden unter diesen Bedingungen erfolgreich zur Reaktion gebracht (Tabelle 2): Arene und Heteroarene reagierten ebenso wie Substrate mit Silyl-, Alkyl- oder Alkenylsubstituenten.

Besonders wichtig im Hinblick auf Anwendungen in der Synthese ist die Tatsache, dass die Alkylwanderung nicht auf den Aufbau von Spiroverbindungen mit fünfgliedrigen Ringen beschränkt ist. In gleicher Weise unterliegen die von Cycloheptanon bzw. Cyclooctanon abgeleiteten Substrate **1l** und **1m** einer Ringverengung zu den entsprechenden Spirocyclen (Tabelle 3, Nr. 1 und 2). Darüber hinaus wurden acy-

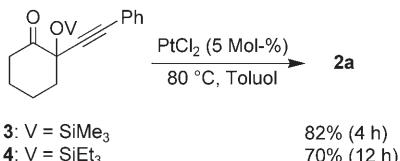
Tabelle 3: Übergangsmetallkatalysierte Synthese der 3(2H)-Furanone **2l–o** durch Cycloisomerisierung von **1l–o**.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Ausbeute [%] ^[b]
1	1l	2l	85 ^[c] (4 h)
2	1m	2m	50 (24 h)
3	1n	2n	51 (48 h)
4	1o	2o	56 (18 h)

[a] Bedingungen: **1**, 5 Mol-% PtCl₂, 80 °C, Toluol, 0.03 M. [b] Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie.

clische Systeme in geringeren Ausbeuten unter Wanderung von Alkyl- und Arylgruppen umgesetzt (Tabelle 3, Nr. 3 und 4).

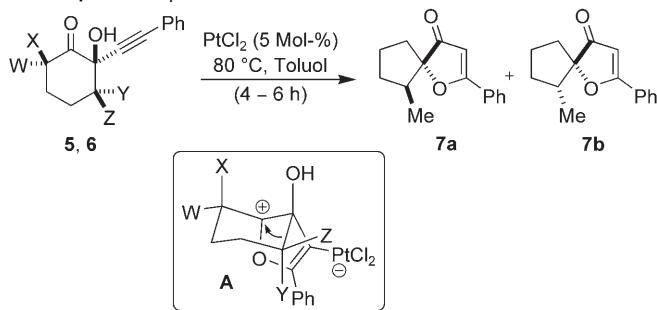
Auch Trialkylsilylether wie **3** (V = TMS) und **4** (V = TES) liefern durch PtCl₂-initiierte ringverengende Cyclisierung das 3(2H)-Furanon **2a** in guten Ausbeuten (Schema 2).



Schema 2. PtCl₂-katalysierte Umsetzung der Silylether **3** und **4**.

In unseren Untersuchungen stand die systematische Aufklärung des Mechanismus nicht im Vordergrund, doch die in Tabelle 4 gezeigten Ergebnisse deuten an, dass die Umla-

Tabelle 4: Stereospezifischer Verlauf der Dominoreaktionen von **5** und **6**.



Substrat	W	X	Y	Z	a/b ^[a]	Ausb. [%]	7a/7b
5a	H	Me	H	H	>95:5	74	>95:5
5b	Me	H	H	H	<5:95	76	<5:95
6a	H	H	H	Me	80:20	88	80:20
6b	H	H	Me	H	25:75	85	25:75

[a] Verhältnis der Ausgangsverbindungen **5a/5b** bzw. **6a/6b**.

gerung stereospezifisch abläuft. In jedem Fall lässt sich die Produktbildung durch eine Umlagerung erklären, die über das cyclische Oxonium **A** verläuft. Ausgehend von der Alkinylcarbonylverbindung **5a** wurde ausschließlich das 3(2H)-Furanon **7a** erhalten, ohne dass die Bildung des Diastereomers **7b** beobachtet wurde. Spiroverbindung **7b** ist dagegen das einzige Produkt der Reaktion von **5b**. Setzt man die Alkinylcarbonylverbindung **6** als Diastereomerengemisch ein, so erhält man in Gegenwart von PtCl₂ die Diastereomere **7a** (aus **6a**) und **7b** (aus **6b**) genau in dem Verhältnis des Ausgangsmaterials.

Zusammenfassend wurde ein neuer Zugang zu 3(2H)-Furanonen vorgestellt, für den erstmals die übergangsmetallkatalysierte Aktivierung von Alkinen mit einer Heterocyclisierung und anschließender 1,2-Alkylverschiebung kombiniert wurde. Die 2-Hydroxy-2-alkinylcarbonyl-Verbindungen erweisen sich als günstige Ausgangsmaterialien, da sie durch die selektive Oxygenierung von α -Alkinylcarbonylverbindungen mit 2-Iodoxybenzoësäure leicht zugänglich

sind.^[13] Experimente, die dieses Konzept auf die Synthese anderer Heterocyclen ausdehnen, werden derzeit vorgenommen.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Synthese von **2a**: Zu einer Lösung von **1a** (100 mg, 0.46 mmol) in Toluol (16 mL) wurde PtCl₂ (5 Mol-%, 6.3 mg) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen, und die gelbliche Lösung wurde 90 min bei 80 °C gerührt (bis DC-Analyse vollständigen Umsatz anzeigte). Die Mischung wurde im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (Pentan/EtOAc 85:15) erhielt man Furanon **2a** als farblosen Feststoff (93 mg, 0.43 mmol, 93%). R_f = 0.42 (Pentan/EtOAc 80:20); ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.95–2.10 (m, 8H), 6.01 (s, 1H), 7.50 (tt, J = 7.0, 1.5 Hz; 2H), 7.57 (tt, J = 7.0, 1.5 Hz; 1H), 7.84 ppm (dt, J = 7.0, 1.5 Hz; 2H); ¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ = 25.7 (t), 37.2 (t), 98.9 (s), 99.9 (d), 127.1 (d), 128.8 (d), 129.4 (s), 132.5 (d), 183.7 (s), 206.1 ppm (s); MS (70 eV): m/z (%): 214 (42) [M⁺], 173 (90), 102 (100), 77 (12). HRMS: ber. für C₁₄H₁₄O₂: 214.0994; gef.: 214.0991.

Eingegangen am 10. Mai 2006

Online veröffentlicht am 26. Juli 2006

Stichwörter: Cyclisierungen · Dominoreaktionen · Heterocyclen · Platin · Umlagerungen

- [1] Übersichten zur Goldkatalyse: a) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200; b) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387; d) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51; e) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3.
- [2] Neuere Beispiele zur goldkatalysierten Alkinaktivierung: a) E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112; b) M. J. Johansson, D. G. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002; c) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962; d) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölflé, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798; e) X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.
- [3] Neuere Beispiele zur platinkatalysierten Alkinaktivierung: a) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024; c) A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244; d) B. A. B. Prasad, F. K. Yoshimoto, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468; e) T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023.
- [4] Übersichten: a) C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328; b) A. M. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431; c) M. Méndez, V. Mamane, A. Fürstner, *Chemtracts: Org. Chem.* **2003**, *16*, 397.
- [5] M. H. Suhre, M. Reif, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925.
- [6] a) N. T. Patil, H. Wu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4531; b) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679; c) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164.
- [7] Verwandte Cyclisierungen: a) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285; b) J. A. Marshall, C. A. Sehon, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5966.
- [8] a) L. A. Paquette, J. E. Hofferberth, *Org. React.* **2003**, *62*, 477; b) Y. Nagao, S. Tanaka, A. Ueki, M. Kumazawa, S. Goto, T. Ooi,

- S. Sano, M. Shiro, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2133; c) H. Brunner, F. Stöhr, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2777.
- [9] a) L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143; b) J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708.
- [10] a) P. J. Jerris, A. B. Smith III, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 577; b) A. B. Smith III, M. A. Guaciaro, S. R. Schow, P. M. Wovkulich, B. H. Toder, T. W. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 219.
- [11] a) S. S. Shin, Y. Byun, K. M. Lim, J. K. Choi, K.-W. Lee, J. H. Moh, J. K. Kim, Y. S. Jeong, J. Y. Kim, Y. H. Choi, H.-J. Koh, Y.-H. Park, Y. I. Oh, M.-S. Noh, S. Chung, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 792; b) S. W. Felman, I. Jirkovsky, K. A. Memoli, L. Borella, C. Wells, J. Russell, J. Ward, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1183.
- [12] a) K. Kato, H. Nouchi, K. Ishikura, S. Takaishi, S. Motodate, H. Tanaka, K. Okudaira, T. Mochida, R. Nishigaki, K. Shigenobu, H. Akita, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2545; b) M. Reiter, H. Turner, R. Mills-Webb, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478; c) A. B. Smith III, P. A. Levenberg, P. J. Jerris, R. M. Scarborough, Jr., P. M. Wovkulich, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1501.
- [13] S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10210.