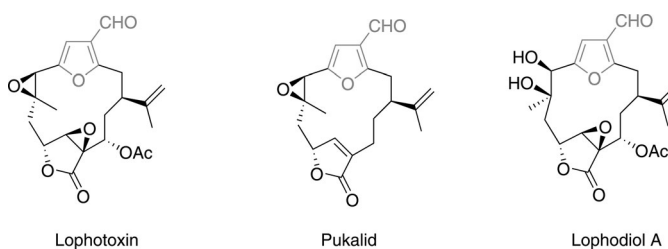


# Synthese hochsubstituierter 3-Formylfurane über eine Kaskade aus Gold(I)-katalysierter Oxidation, 1,2-Alkinylwanderung und Cyclisierung\*\*

Tao Wang, Shuai Shi, Max M. Hansmann, Eva Rettenmeier, Matthias Rudolph und A. Stephen K. Hashmi\*

**Abstract:** 3-Formylfuranmotive bilden die Grundstrukturen einer Reihe bioaktiver Naturstoffe, allerdings sind für ihre Herstellung nur wenige Verfahren bekannt, die zudem nicht atomökonomisch sind: Sie erfordern mehrere Stufen oder harsche Reaktionsbedingungen und verlaufen unselektiv. Hier berichten wir über eine effiziente Gold(I)-katalysierte Kaskadenreaktion, die aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen zu 3-Formylfuranen führt. Eine breite Palette von 3-Formylfuranen wurde aus den jeweiligen symmetrischen und unsymmetrischen 1,4-Diin-3-olen in Gegenwart eines N-Oxids in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Isotopenmarkierungsexperimente und DFT-Rechnungen sprechen für einen Mechanismus, bei dem nach einer einleitenden Sauerstoffübertragung eine 1,2-Alkinylwanderung gegenüber einer Hydridwanderung bevorzugt ist; dem schließt sich eine Cyclisierung zum gewünschten Furangrundgerüst an.

Mehrfach substituierte Furane sind nicht nur häufige Motive in Naturstoffen und Pharmazeutika, sie sind auch nützliche Synthesebausteine für den Aufbau hochkomplexer Zielstrukturen.<sup>[1]</sup> Als wichtige Mitglieder der Furanfamilie sind 3-Formylfurane Grundstrukturen einiger bioaktiver Naturstoffe, z.B. Lophotoxin und seine Derivate Pukalid und Lophodiol A (Abbildung 1). Lophotoxin, das aus pazifischen



**Abbildung 1.** Ausgewählte Beispiele für Naturstoffe mit 3-Formylfuranmotiv.

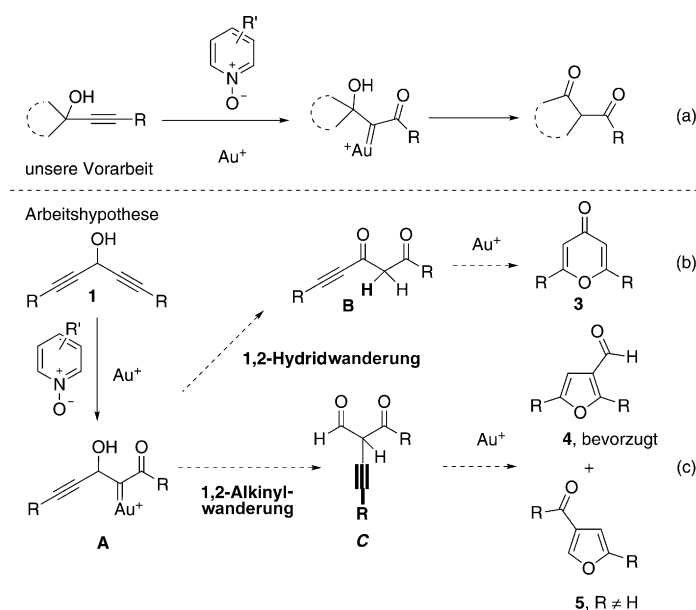
Gorgonien der Gattung *Lophogorgia* isoliert werden kann, ist ein potentes, zu Lähmungen und Erstickten führendes Neurotoxin.<sup>[2]</sup> Die enorme Bedeutung von Furanen gab Anlass zu intensiven Versuchen, effiziente Synthesestrategien für dieses Heteroaren zu entwickeln. Man kennt allerdings nach wie vor nur wenige Methoden zur Herstellung von 3-Formylfuranen – dies kann als eines der verbliebenen großen Ziele der Furanchemie betrachtet werden. Die allgemein genutzten Methoden sind die direkte Formylierung von Furanen<sup>[3]</sup> sowie die Reduktion geeigneter funktioneller Gruppen, wie Carbonsäuren oder Carbonsäureestern,<sup>[4]</sup> an der C-3-Position. Bei der ersten Methode ist die direkte Formylierung in 3-Position wegen der hohen Selektivität für die 2-Position des Furanrings nur möglich, wenn die 2- und 5-Position bereits besetzt sind, und oft werden harsche Bedingungen benötigt. Bei der zweiten Methode sind die zu reduzierenden funktionellen Gruppen auf solche beschränkt, die verträglich mit den benötigten Reduktionsreagentien sind. Zudem nutzen beide Methoden vorab synthetisierte Furane. Es gibt auch Berichte über Synthesen von 3-Formylfuran über Kaskadenreaktionen,<sup>[5]</sup> diese werden jedoch normalerweise bei hohen Temperaturen durchgeführt und erfordern darüber hinaus vorab mehrere Reaktionsstufen für die Synthese der Ausgangsverbindungen. Daher besteht nach wie vor großes Interesse an effizienten, einfachen Wegen zu 3-Formylfuranen aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen. Als Teil unserer Arbeiten zur Synthese von mehrfach substituierten Furanen<sup>[6]</sup> berichten wir hier über eine effiziente, Gold(I)-katalysierte Kaskadenreaktion zur Herstellung von 3-Formylfuranen aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen.

In letzter Zeit erwies sich der Gold-katalysierte Sauerstofftransfer von Sulfoxiden<sup>[7]</sup> und N-Oxiden<sup>[8]</sup> auf Alkine als gute Strategie für die Generierung von  $\alpha$ -Oxogoldcarbenoiden, die verschiedene weitere nützliche Transformationen eingehen können. Jüngst entwickelte unsere Gruppe einen

[\*] M. Sc. T. Wang, M. Sc. S. Shi, M. Sc. M. M. Hansmann, Dipl.-Chem. E. Rettenmeier, Dr. M. Rudolph, Prof. Dr. A. S. K. Hashmi  
Organisch-Chemisches Institut  
Ruprecht-Karls-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  
Jeddah 21589 (Saudi-Arabien)

[\*\*] T.W. und S.S. danken dem China Scholarship Council (CSC) für ein Stipendium. M.M.H. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Chemiefonds-Stipendium sowie der Studienstiftung des deutschen Volkes, E.R. dem Land Baden-Württemberg für ein Landesgraduiertenstipendium der Graduate Academy der Universität Heidelberg. Wir danken Umicore AG & Co. KG für die großzügige Spende von Goldsalzen. Die Rechnungen wurden unterstützt von bwGRID, einem Mitglied der deutschen d-Grid-Initiative, finanziert vom BMBF und dem Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201310146> zu finden.



**Schema 1.** Vorausgehende Arbeiten und unsere Hypothese.

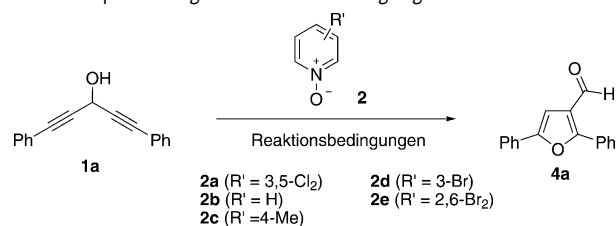
effizienten Weg für die Synthese von 1,3-Diketonen aus Propargylalkoholen und Pyridin-*N*-oxiden mithilfe der Goldkatalyse (Schema 1a).<sup>[9]</sup> 1,2-Aryl- und 1,2-Hydridwanderungen waren Schlüsselschritte der gezeigten Reaktionsmechanismen. In diesem speziellen Fall wurde beobachtet, dass 1,2-Aryl- gegenüber 1,2-Hydridwanderungen bevorzugt sind. Wir wollten durch die Aktivierung des 1,4-Diin-3-ols **1** durch einen Goldkatalysator in Gegenwart von Pyridin-*N*-oxid erreichen, ein  $\alpha$ -Oxogoldcarbenoid-Intermediat **A** zu bilden, das über eine 1,2-Hydridwanderung das 1,3-Diketone **B** liefert. Nach der Cyclisierung dieser Zwischenstufe sollte das 4-Pyranon **3** gebildet werden (Schema 1b). Alternativ könnte das  $\alpha$ -Oxogoldcarbenoid-Intermediat **A** auch über eine 1,2-Alkinylwanderung die Zwischenstufe **C** bilden, aber es findet sich kein Bericht über eine solche 1,2-Alkinylwanderung auf ein Goldcarbenoid. Cyclisierung der Zwischenstufe **C** würde das 3-Formylfuran **4** oder 4-Acylfuran **5** ergeben (Schema 1c). Angesichts der stärkeren Nucleophilie des Ketons sollte die Bildung von **4** der bevorzugte Reaktionsweg sein.

Das Diinol **1a** wurde über eine einfache einstufige Route durch Umsetzung von Phenylacetylen mit *n*-Butyllithium, gefolgt von der Addition von Ethylformiat, hergestellt. **1a** wurde anschließend mit 1.5 Äquivalenten 3,5-Dichlorpyridin-*N*-oxid in Gegenwart von [IPrAuCl]/AgNTf<sub>2</sub> (IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden, Tf = Trifluormethansulfonyl) zur Reaktion gebracht, und bei Raumtemperatur erfolgte eine saubere Umsetzung. Überraschenderweise wurde 3-Formylfuran (**4a**) innerhalb von zehn Minuten als einziges Produkt gebildet (Tabelle 1, Nr. 1). Dies lässt darauf schließen, dass eine bislang unbekannte 1,2-Alkinylwanderung beteiligt zu sein scheint. Durch dieses Resultat ermutigt, begannen wir mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen (Tabelle 1). Zunächst wurde eine Reihe von Pyridin-*N*-oxiden erprobt, wobei aber keine Verbesserung erreicht wurde. Mit dem vergleichsweise elektronenreichen Pyridin-*N*-oxid (**2b**) und 4-Picolin-*N*-oxid (**2c**) wurde **1a** unvollständig umgesetzt (Tabelle 1, Nr. 2 bzw. 3), während 3-

Brompyridin-*N*-oxid (**2d**) und 2,6-Dibrompyridin-*N*-oxid (**2e**) in nur leicht verringerter Ausbeute **4a** ergaben (Tabelle 1, Nr. 4 bzw. 5). Ein weiteres Screening zeigte, dass sowohl AuCl<sub>3</sub> als auch AuCl die Reaktion katalysieren können, aber **4a** wurde auch nach längerer Reaktionszeit in nur moderater Ausbeute gebildet (Tabelle 1, Nr. 7 bzw. 8). Mit AgNTf<sub>2</sub> als Katalysator wurde kein Produkt **4a** beobachtet (Tabelle 1, Nr. 9). Ein Austausch von AgNTf<sub>2</sub> gegen verschiedene Silbersalze wie AgOTf, AgClO<sub>4</sub> und AgSbF<sub>6</sub> als Aktivator für [IPrAuCl] ergab keinen ausgeprägten Einfluss auf die Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 10–12). Unter den getesteten Silbersalzen gab AgOTf in Kombination mit [IPrAuCl] die besten Resultate. Ein Lösungsmittel-Screening (Tabelle 1, Nr. 13–15) belegte, dass Toluol das beste Lösungsmittel für diese Umsetzung war (Tabelle 1, Nr. 15). Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 3 Mol-% war ohne ein Abfallen der Ausbeute möglich (Tabelle 1, Nr. 16). Eine Verringerung der Menge an Pyridin-*N*-oxid auf 1.2 Äquivalente führte zu einer etwas geringeren Ausbeute (Tabelle 1, Nr. 18).

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Serie von 1,4-Diin-3-olen **1** untersucht, und die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Wie sich zeigte, reagierten Substrate mit Substituenten in *para*-Position der

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



Nr.	Katalysator	<i>N</i> -Oxid	Solvens	<i>t</i>	Ausb. <sup>[b]</sup> [%]
1	[IPrAuCl]/AgNTf <sub>2</sub>	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	10 min	85
2	[IPrAuCl]/AgNTf <sub>2</sub>	<b>2b</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	2 h	66 (30)
3	[IPrAuCl]/AgNTf <sub>2</sub>	<b>2c</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	2 h	59 (33)
4	[IPrAuCl]/AgNTf <sub>2</sub>	<b>2d</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	2 h	83
5	[IPrAuCl]/AgNTf <sub>2</sub>	<b>2e</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	1 h	80
6	[Ph <sub>3</sub> PAuCl]/AgNTf <sub>2</sub>	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	10 min	30 <sup>[c]</sup>
7	AuCl <sub>3</sub>	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	24 h	75
8	AuCl	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	24 h	71
9	AgNTf <sub>2</sub>	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	24 h	NR <sup>[d]</sup>
10	[IPrAuCl]/AgOTf	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	10 min	88
11	[IPrAuCl]/AgClO <sub>4</sub>	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	10 min	85
12	[IPrAuCl]/AgSbF <sub>6</sub>	<b>2a</b>	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	10 min	83
13	[IPrAuCl]/AgOTf	<b>2a</b>	CH <sub>3</sub> CN	5 h	50 (45)
14	[IPrAuCl]/AgOTf	<b>2a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 min	85
15	[IPrAuCl]/AgOTf	<b>2a</b>	Toluol	10 min	91
16	[IPrAuCl]/AgOTf <sup>[e]</sup>	<b>2a</b>	Toluol	30 min	90
17	[IPrAuCl]/AgOTf <sup>[f]</sup>	<b>2a</b>	Toluol	2 h	78 (20)
18	[IPrAuCl]/AgOTf <sup>[e]</sup>	<b>2a</b> <sup>[g]</sup>	Toluol	30 min	85

[a] Alle Reaktionen wurden im Maßstab von 0.4 mmol mit 2 mL Lösungsmittel, Katalysator (5 Mol-%) und *N*-Oxid (1.5 Äquiv.) bei Raumtemperatur durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt; die Zahl in Klammern ist die nach der Aufarbeitung durch Säulenchromatographie zurückgewonnene Ausbeute an **1a**. [c] Eine Zersetzung von **1a** wurde beobachtet. [d] NR = keine Reaktion. [e] 3 Mol-%. [f] 1 Mol-%. [g] 1.2 Äquivalente.

**Tabelle 2:** Anwendungsbreite der Reaktion für symmetrische Ausgangsverbindungen.

Nr.	1	4	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1	R = Ph ( <b>1a</b> )	<b>4a</b>	90
2	R = 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1b</b> )	<b>4b</b>	88
3	R = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1c</b> )	<b>4c</b>	95
4	R = 4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1d</b> )	<b>4d</b>	90
5 <sup>[b]</sup>	R = 3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ( <b>1e</b> )	<b>4e</b>	85
6	R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1f</b> )	<b>4f</b>	86
7	R = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1g</b> )	<b>4g</b>	85
8 <sup>[b]</sup>	R = 4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1h</b> )	<b>4h</b>	85
9	R = 3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1i</b> )	<b>4i</b>	86
10	R = 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1j</b> )	<b>4j</b>	82
11 <sup>[b]</sup>	R =  ( <b>1k</b> )	<b>4k</b>	80
12	R =  ( <b>1l</b> )	<b>4l</b>	86
13	R = <i>n</i> Bu ( <b>1m</b> )	<b>4m</b>	63
14	R = H ( <b>1n</b> )	<b>4n</b>	— <sup>[c]</sup>

[a] Ausbeuten der isolierten Produkte. [b] 1.2 Äquiv. **2a** wurden verwendet. [c] Das erwartete Produkt wurde nicht erhalten.

Phenylgruppe glatt und lieferten unter diesen Standardbedingungen 3-Formylfurane **4** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten. Substrate mit elektronenschiebenden Gruppen gaben die entsprechenden Produkte in etwas höherer Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 2–4) als solche mit elektronenziehenden Gruppen (Tabelle 2, Nr. 6 und 7). In *meta*-Position substituierte Phenylsubstrate setzten sich ebenfalls problemlos und in guter Ausbeute zu den jeweiligen Furanen **4** um (Tabelle 2, Nr. 9 und 10). **4e**, **4h** und **4k** wurden in guter Ausbeute durch den Einsatz von 1.2 Äquivalenten Pyridin-*N*-oxid (**2a**) erhalten (Tabelle 2, Nr. 5, 8 und 11). Eine Verringerung der Menge an *N*-Oxid für diese Substrate war wegen der schlechten Löslichkeit der Produkte notwendig, Kristallisation war die bevorzugte Reinigungsmethode, und höhere Mengen an *N*-Oxid führten zu verunreinigten Produkten. Ein heteroaromatisches Substrat wurde ebenfalls untersucht und führte in guter Ausbeute zum 3-Formylfuran (Tabelle 2, Nr. 12). Eine aliphatische Diin-Ausgangsverbindung wie **1m** ergab unter den Standardbedingungen den 2,5-Dibutylfuran-3-carbaldehyd (**4m**; Tabelle 2, Nr. 13). Ein Substrat mit zwei endständigen Dreifachbindungen führte nicht zum gewünschten Produkt (Tabelle 2, Nr. 14).

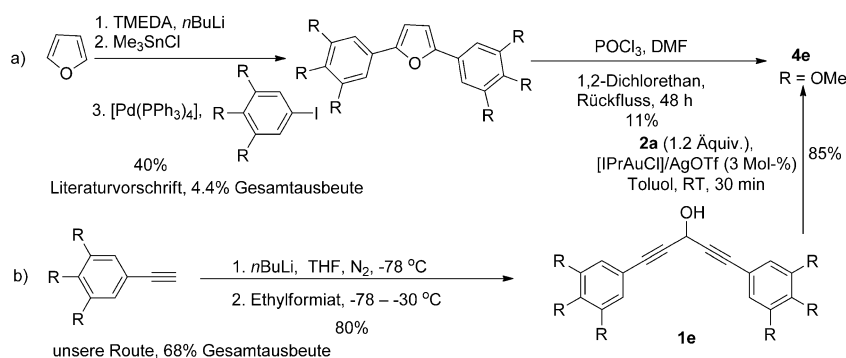
Im nächsten Schritt erprobten wir unsymmetrische Ausgangsverbindungen (Tabelle 3). **4o** und **4o'** wurden mit schlechter Selektivität in Ausbeuten von 50 bzw. 29% erhalten (Tabelle 3, Nr. 1). Dieses Resultat könnte mit den konkurrierenden elektronischen Einflüssen der Halogensubstituenten in *para*-Position begründet werden. Eine signifikant höhere Selektivität wurde für **4p** und **4p'** beobachtet, die in einem 1:10-Verhältnis erhalten wurden (Tabelle 3, Nr. 2). Es stellte sich heraus, dass die elektronenreichen Phenylgruppen

**Tabelle 3:** Anwendungsbreite der Reaktion für unsymmetrische Ausgangsverbindungen.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	4, Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	4', Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1 <sup>[b]</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph ( <b>1o</b> )	<b>4o</b> , 50	<b>4o'</b> , 29
2	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph ( <b>1p</b> )	<b>4p</b> , 8	<b>4p'</b> , 78
3	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>1q</b> )	<b>4q</b> , 85	—
4	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	Ph ( <b>1r</b> )	<b>4r</b> , 83	—
5		Ph ( <b>1s</b> )	<b>4s</b> , 14	<b>4s'</b> , 71
6	TMS	Ph ( <b>1t</b> )	<b>4t</b> , 60	—
7	TIPS	Ph ( <b>1u</b> )	<b>4u</b> , 62	—
8	<i>t</i> Bu	Ph ( <b>1v</b> )	<b>4v</b> , 90	—
9	Cy	Ph ( <b>1w</b> )	<b>4w</b> , 75	<b>4w'</b> , 12
10 <sup>[b]</sup>	<i>n</i> Bu	Ph ( <b>1x</b> )	<b>4x</b> , 63	<b>4x'</b> , 20
11		Ph ( <b>1y</b> )	<b>4y</b> , 13	<b>4y'</b> , 69
12	H	Ph ( <b>1z</b> )	—	<b>4z'</b> , 50
13	<i>t</i> Bu	<i>n</i> Bu ( <b>1α</b> )	<b>4α</b> , 78	—
14	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>		<b>4β</b> , 83	—

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] 1.5 Äquiv. **2e** wurden anstelle von **2a** als O-Donor verwendet.

an der 2-Position des 3-Formylfurans zu liegen kommen. Diese Regioselektivität kann durch eine bevorzugte Koordination des kationischen Goldfragments durch die elektronenreichere Dreifachbindung erklärt werden (basierend auf der Donorfähigkeit der Methoxygruppe in *para*-Position), was den nukleophilen Angriff des Pyridin-*N*-oxids an die aktivierte Dreifachbindung stützt. Nur ein Regioisomer von **4q** wurde erhalten, was diese Hypothese zusätzlich untermauert (Tabelle 3, Nr. 3). Substrat **1r** mit einer sterisch anspruchsvollen Areneinheit wurde ebenfalls getestet, wobei **4r** als einziges Produkt entstand (Tabelle 3, Nr. 4). Die unsymmetrische Kombination einer Phenyl- und einer Thiophenylgruppe führte zu **4s** und **4s'** in einem 1:5-Verhältnis (Tabelle 3, Nr. 5). Wie bei Tabelle 3, Nr. 4, führten 1,4-Diin-3-ole mit sperrigen Gruppen wie TMS (Trimethylsilyl), TIPS (Trisopropylsilyl) und *t*Bu (*tert*-Butyl) jeweils zu den einzelnen Regioisomeren (Tabelle 3, Nr. 6–8). Die Regioselektivität nahm beim Wechsel von einer sterisch anspruchsvollen Gruppe (*t*Bu; 100% Selektivität) zu einer weniger sperrigen Gruppe wie Cyclohexyl (Cy; 6:1) und *n*-Butyl (3:1) ab (Tabelle 3, Nr. 8–10). Vinylgruppen wurden in dieser Reaktion ebenfalls toleriert (Tabelle 3, Nr. 11). Darüber hinaus wurde im Fall eines terminalen Alkins das 4-Formylfuran **4z'** in moderater Ausbeute gebildet (Tabelle 3, Nr. 12). Substrate mit zwei verschiedenen aliphatischen Gruppen (*n*Bu und *t*Bu) führten zu einem einzigen Regioisomer mit der Formylgruppe an der Seite der weniger sperrigen Gruppe (Tabelle 3,



**Scheme 2.** Vergleich der Synthesewege zum bioaktiven Produkt **4e**. TMEDA = Tetramethylethyldiamin.

Nr. 13). Eine Etherfunktion wird in dieser Furansynthese ebenfalls toleriert (Tabelle 3, Nr. 14).

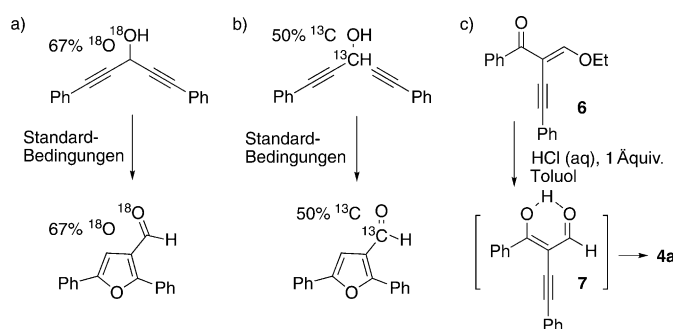
Produkt **4e** zeigt antiproliferative Eigenschaften gegen zwei Krebszelllinien, eine davon ein fester Tumor (UACC-62, Melanom) und die andere ein humanes Lymphoma (JUR-KAT).<sup>[10a]</sup> Auf dem literaturbekannten Weg wurde die Verbindung jedoch unter harschen Reaktionsbedingungen nur in sehr niedriger Ausbeute erhalten, beispielsweise durch eine Stille-Kupplung mit toxischen Zinnverbindungen und eine Vilsmeier-Haack-Formylierung bei hohen Temperaturen

(Schema 2a).<sup>[10]</sup> Im Unterschied zum herkömmlichen Weg (4.4% Gesamtausbeute) liefert unsere Route dieses nützliche Produkt über eine einfache Synthese in guter Gesamtausbeute (68%; Schema 2b).

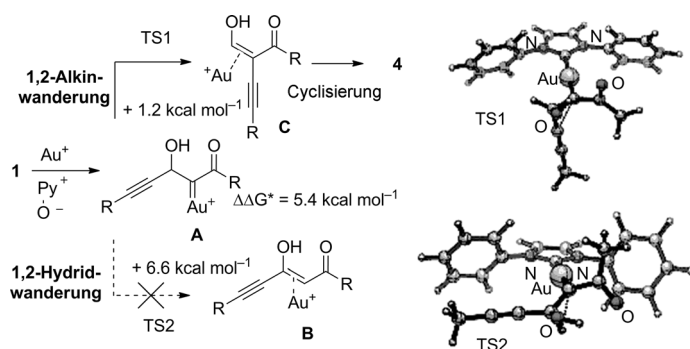
Zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurden <sup>18</sup>O- und <sup>13</sup>C-isotopenmarkierte Substrate hergestellt und unter den Standardbedingungen der Goldkatalyse umgesetzt. Sowohl die <sup>18</sup>O- als auch die <sup>13</sup>C-Markierung wurden von der vorherigen Propargylposition in die Formylgruppe transferiert (Schema 3a,b). Verbindung **6** wurde auf einem unabhängigen Weg synthetisiert und mit HCl(aq) behandelt, um das als Zwischenstufe vermutete 1,3-Diketon **7** zu generieren. **6** wurde jedoch in Gegenwart von HCl schnell in **4a** umgewandelt. **7** liegt in der Enolform vor, wie das In-situ-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer schnell hergestellten Probe belegt.

Auf Basis der Markierungsexperimente in Kombination mit Literaturangaben<sup>[8,9]</sup> ist ein plausibler Mechanismus für diese neue Furansynthese in Schema 4 gezeigt. Als bekannter Prozess wird zunächst ein  $\alpha$ -Oxogoldcarbenoid aus **1** und Pyridin-*N*-oxid generiert. Da wir für den folgenden Schritt eine bisher unbekannte 1,2-Alkinwanderung zum Goldcarbenoid unter Bildung der Zwischenstufe **C** vorschlagen, führten wir DFT-Rechnungen zur Überprüfung dieser Annahme durch. Wir lokalisierten die optimierten Start- und Produktgeometrien sowie die Übergangszustände TS1 und TS2 für die Alkin- bzw. Hydridwanderung auf dem B3LYP/cc-pVDZ- bzw. cc-pVTZ(Au)-Niveau mit einem N-heterocyclischen Carben(NHC)-Liganden mit *N*-Me- wie auch mit *N*-Ph-Substitution (siehe Hintergrundinformationen). In beiden Fällen sind die Wanderungsreaktionen thermodynamisch hoch exergonisch (40–50 kcal mol<sup>-1</sup>), was auf eine irreversible und kinetisch kontrollierte Reaktion schließen lässt. In Übereinstimmung mit dem gezeigten Mechanismus liegt der Übergangszustand für die 1,2-Alkylwanderung um  $\Delta\Delta G^* = 5.4$  kcal mol<sup>-1</sup> niedriger in der Gibbs-Energie (+1.2 kcal mol<sup>-1</sup>) als der des entsprechenden 1,2-Hydridwanderungsprozesses (+6.6 kcal mol<sup>-1</sup>; Schema 4). Nach der 1,2-Alkinwanderung geht die Zwischenstufe **C** eine Cyclisierung mit dem Sauerstoffatom des Ketons zum beobachteten 3-Formylfuran **4** ein.<sup>[11]</sup>

Wir haben eine effiziente und milde Gold(I)-katalysierte Reaktionskaskade entwickelt, die ausgehend von einfachen Ausgangsverbindungen zu 3-Formylfuranen führt. Diese Route entspricht einer signifikanten Verbesserung gegenüber den literaturbekannten Prozeduren. <sup>18</sup>O- und <sup>13</sup>C-isotopenmarkierte Ausgangsverbindungen zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurden hergestellt. Den Isotopenmarkierungsexperimenten zufolge und in Übereinstimmung mit den DFT-Rechnungen ist eine 1,2-Alkylwanderung als Schlüsselschritt der Umwandlung eines  $\alpha$ -Oxogoldcarbenoid-Intermediats zum Endprodukt **4** involviert. Soweit wir wissen, ist dies das erste Beispiel einer 1,2-Alkylwanderung auf eine Goldcarbenoid-Zwischenstufe.<sup>[12]</sup>



**Scheme 3.** Mechanistische Untersuchung. <sup>18</sup>O wurde über Massenspektrometrie bestimmt, <sup>13</sup>C über Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie.



**Scheme 4.** Ein plausibler, die 1,2-Alkylwanderung stützender Reaktionsmechanismus. Die berechneten Übergangszustände (B3LYP/cc-pVDZ/cc-pVTZ(Au)) für die beiden denkbaren Wanderungsreaktionen und die Aktivierungsbarrieren sind gezeigt; die Rechnungen wurden in der Gasphase durchgeführt.



Eingegangen am 22. November 2013  
 Online veröffentlicht am 24. Februar 2014

**Stichwörter:** Alkinylwanderung · Cyclisierungen · Furane · Gold · N-Oxide

- [1] a) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795–819; b) X. L. Hou, Z. Yang, H. N. C. Wong, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 15 (Hrsg.: G. W. Gribble, T. L. Gilchrist), Pergamon, Oxford, **2003**, S. 167–205.
- [2] a) W. Fenical, R. K. Okuda, M. M. Bandurraga, P. Culver, R. S. Jacobs, *Science* **1981**, *212*, 1512–1514; b) S. N. Abramson, J. A. Trischman, D. M. Tapiolas, E. E. Harold, W. Fenical, P. Taylor, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1798–1804.
- [3] a) V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452–461; b) B. A. Keay, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 209–215.
- [4] a) T. D. Hubert, D. P. Eyman, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2279–2281; b) D.-T. Hsu, C.-H. Lin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9180–9187.
- [5] a) J. Yang, C. Wang, X. Xie, H. Li, E. Li, Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1342–1346; b) G. Raffa, G. Balme, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 105–110.
- [6] a) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, *Chem. Ber./Recl.* **1997**, *130*, 1449–1456; b) A. S. K. Hashmi, P. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432–438; c) A. S. K. Hashmi, T. Häffner, M. Rudolph, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 667–671; d) T. Wang, S. Shi, M. H. Vilhelmsen, T. Zhang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12512–12516.
- [7] a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160–4161; b) G. Li, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5248–5251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156–5159; c) N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776–1782; d) P. W. Davies, S. J.-C. Albrecht, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8522–8525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8372–8375; e) A. B. Cuenca, S. Montserrat, K. M. Hossain, G. Mancha, A. Lledós, M. Medio-Simón, G. Ujaque, G. Asensio, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4906–4909; f) C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. M. Abu Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 10087–10090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891–9894; g) C.-F. Xu, M. Xu, Y.-X. Jia, C.-Y. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1556–1559; h) J. Xiao, X. Li, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7364–7375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226–7236.
- [8] a) L. Cui, Y. Peng, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394–8395; b) L. Ye, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258–3259; c) B. Lu, C. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070–14072; d) D. Vasu, H.-H. Hung, S. Bhunia, S. A. Gawade, A. Das, R.-S. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7043–7046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911–6914; e) A. Mukherjee, R. B. Dateer, R. Chaudhuri, S. Bhunia, S. N. Karad, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15372–15375; f) H.-S. Yeom, J.-E. Lee, S. Shin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7148–7151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040–7043; g) G. Henrion, T. E. J. Chavas, X. L. Goff, F. Gagosz, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6397–6402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277–6282; h) J. Fu, H. Shang, Z. Wang, L. Chang, W. Shao, Z. Yang, Y. Tang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4292–4296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4198–4202; i) S. Kramer, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4759–4762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4681–4684; j) D. Qian, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7082–7084; k) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462–1479; l) S. Ghorpade, M.-D. Su, R.-S. Liu, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4323–4328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229–4234.
- [9] A. S. K. Hashmi, T. Wang, S. Shi, M. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7761–7767.
- [10] a) G. A. Soares, R. B. de Oliveira, S. F. de Andrade, R. J. Alves, C. L. Zani, E. M. de Souza-Fagundes, *Molecules* **2010**, *15*, 12–26; b) R. B. Oliveira, A. B. M. Vaz, R. O. Alves, D. B. Liarte, C. L. Donnici, A. J. Romanha, C. L. Zani, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2006**, *101*, 169–173.
- [11] A. Arcadi, M. Alfonsi, M. Chiarini, F. Marinelli, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 576–582.
- [12] 1,2-Alkinylwanderungen in Wagner-Meerwein-Umlagerungen: a) T. Nagasawa, K. Taya, M. Kitamura, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8949–8950; b) T. Saito, T. Suzuki, M. Morimoto, C. Akiyama, T. Ochiai, K. Takeuchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633–11644; c) K. Suzuki, H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3316–3318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3252–3254; d) C. M. Marson, A. J. Walker, J. Pickering, A. D. Hobson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5944–5951.