

## Cycloisomerisierungen

# Entwicklungen in der Furansynthese\*\*

Richard C. D. Brown\*

### Stichwörter:

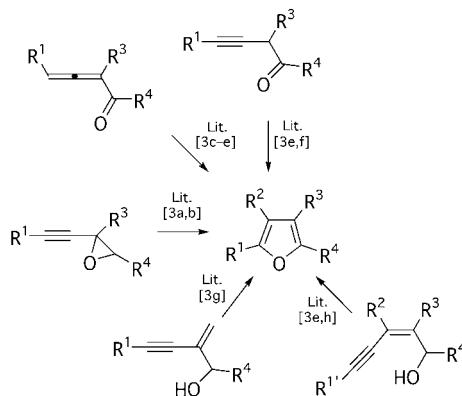
Alkine · Allene · Cycloisomerisierungen ·

Heterocyclen · Synthesemethoden

Die Synthese von Furanen ist seit über einem Jahrhundert von enormem Interesse.<sup>[1]</sup> Dies zeigt zum einen die Bedeutung dieser Heterocyclen als Teilstrukturen in Naturstoffen und synthetischen Substanzen,<sup>[2]</sup> zum anderen der Wunsch nach selektiveren und vielseitigeren Synthesewegen. Speziell der gezielte Aufbau substituierter Furane unter milden Bedingungen ausgehend von leicht zugänglichen Ausgangsstoffen ist noch immer ein wichtiges Ziel.

Klassische Synthesen für substituierte Furane bedienten sich zumeist entweder der Cyclokondensation von Dicarbonylverbindungen (oder deren Äquivalenten) oder der Substitution an einem bereits bestehenden Furanring.<sup>[1]</sup> In alternativen Synthesestrategien wurde die Cycloisomerisierung von Alkinyl- und Allenylverbindungen erforscht (Schema 1).<sup>[1a-b,3,4]</sup> Allerdings ist dieser Ansatz dadurch eingeschränkt, dass Allenylkomponenten mit empfindlichen funktionellen Gruppen nicht immer leicht zugänglich sind. Außerdem sind 3,4-substituierte Furane durch direkte Cycloisomerisierung von Allenen nicht erhältlich.

Im Allgemeinen werden Alkine gegenüber Allenen als Ausgangsmaterial bevorzugt. So wurde jüngst über einige einfallsreiche Methoden berichtet, die auf eine Propargyl-Allenyl-Umwandlung mit anschließender Heterocyclisie-



Schema 1. Cycloisomerisierungen in der Synthese substituierter Furane.<sup>[3]</sup>

rung zielen.<sup>[5-9]</sup> Ein Ansatz beruht auf der Entdeckung, dass die leicht zugänglichen Alkinone **1** in Gegenwart eines Cu-Katalysators und einer Aminbase zu den Furananen **3** isomerisieren (Schema 2).<sup>[5,6]</sup> Man nimmt an, dass die Reaktion über Allenylzwischenstufen **2** verläuft, die in Gegenwart bestimmter Übergangsmetallionen<sup>[3]</sup> – darunter auch Cu<sup>1</sup><sup>[3d]</sup> – cycloisomerisieren.

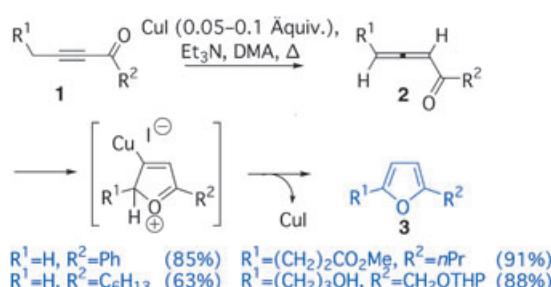
In weiteren Studien an 4-Thio- und 4-Acyloxybut-2-inonen, **4** bzw. **5** (R<sup>1</sup> ≠ H), wurden neue Wege zu den zweifach und dreifach substituierten Furananen **7**

und **9** entdeckt. Hieran ist eine neuartige 1,2-Verschiebung des Heteroatomsubstituenten beteiligt (Schema 3).<sup>[7,8]</sup> Der vorgeschlagene Reaktionsweg verläuft über eine Propargyl-Allenyl-Isomerisierung mit anschließender Bildung der Thiireniumionen **6** oder der Dioxolenium-Zwitterionen **8**, die durch nucleophile Addition und anschließende Eliminierung (Ad<sub>N</sub>-E-Mechanismus) cyclisieren. Die Rolle von Cu<sup>1</sup> im Gesamtprozess ist noch nicht vollständig geklärt, aber Hinweise deuten an, dass das Metallion an mehr als einem Reaktionsschritt beteiligt ist. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Sequenz aus 1,2-Acyloxy-Verschiebung und Cycloisomerisierung für acetylenische Ketone mit  $\alpha$ -Wasserstoffatomen, die eine Keto-Enol-Tautomerie eingehen (z.B. X = O<sub>2</sub>CR<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me), weniger geeignet sein könnte. Es ist umso erstaunlicher, dass dies für die Sulfanylanaloga nicht zutrifft.<sup>[8]</sup>

Vierfach substituierte Furane **12** sind auch durch eine Ag<sup>1</sup>-katalysierte Cycloisomerisierung von 2-Acyloxybut-3-in-1-onen **10** zugänglich (Schema 4).<sup>[7]</sup> Diese Variante nutzt eine formale 1,3-

Acyloxy-Verschiebung zur Bildung vierfach substituierter Allene **11**, die bei Raumtemperatur unter 1,2-Verschiebung der Acyloxygruppe cycloisomerisieren.

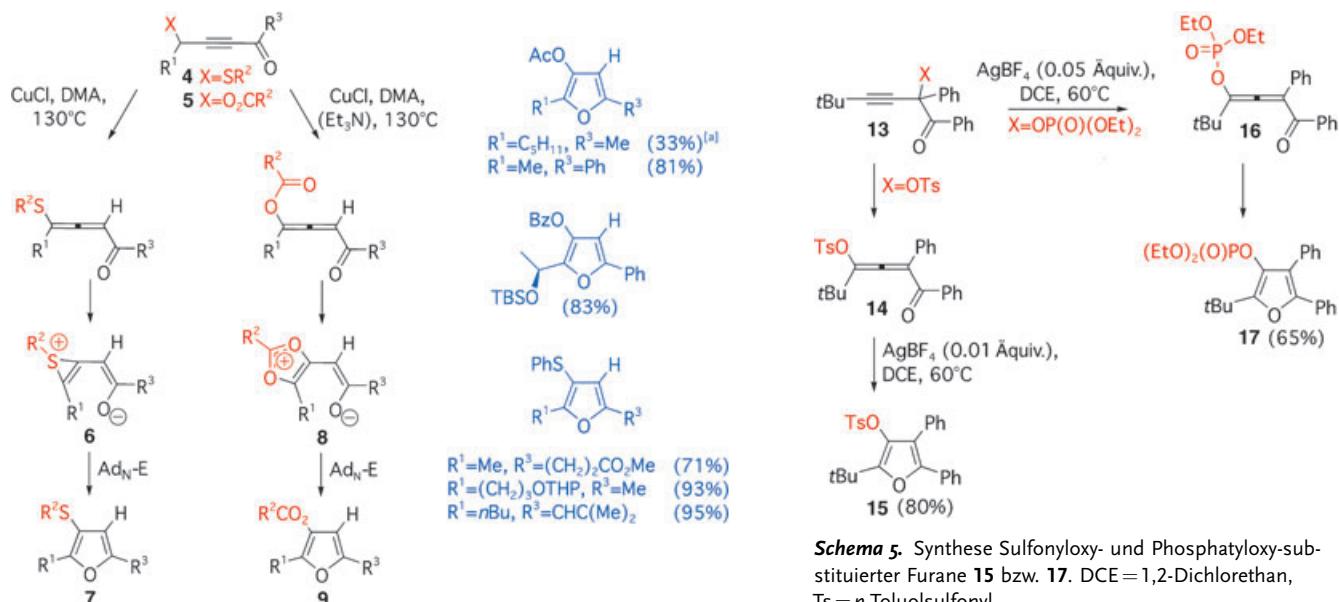
Die Erweiterung dieses Ansatzes auf Ausgangsverbindungen **13** mit Sulfonyloxy- und Phosphatyloxygruppen ergab Produkte, die in metallkatalysierten Kreuzkupplungen weiter funktionalisiert werden können (Schema 5). Der



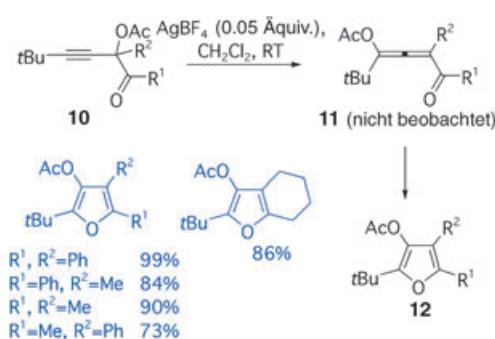
Schema 2. Cu<sup>1</sup>-katalysierte Cycloisomerisierung von Alkinonen zu 2-monosubstituierten und 2,5-disubstituierten Furananen. DMA = N,N-Dimethylacetamid, THP = Tetrahydropyran.

[\*] Dr. R. C. D. Brown  
School of Chemistry  
University of Southampton  
Highfield, Southampton, SO171BJ  
(Großbritannien)  
Fax: (+44) 23-8059-6805  
E-mail: rcb1@soton.ac.uk

[\*\*] Der Royal Society wird Dank für ein Forschungsstipendium ausgesprochen.  
Dr. Bruno Linclau sei für hilfreiche Anmerkungen gedankt.



**Schema 3.** Neuartige 1,2-Verschiebungen von Thio- und Acyloxygruppen bei der Synthese 3-Thio-substituierter Furane **7** und 3-Acyloxy-substituierter Furane **9** durch Cu<sup>1</sup>-katalysierte Cycloisomerisierung. [a] Isoliert als 6.7:1-Gemisch der Isomere. Bz = Benzoyl, TBS = *tert*-Butyl-dimethylsilyl.

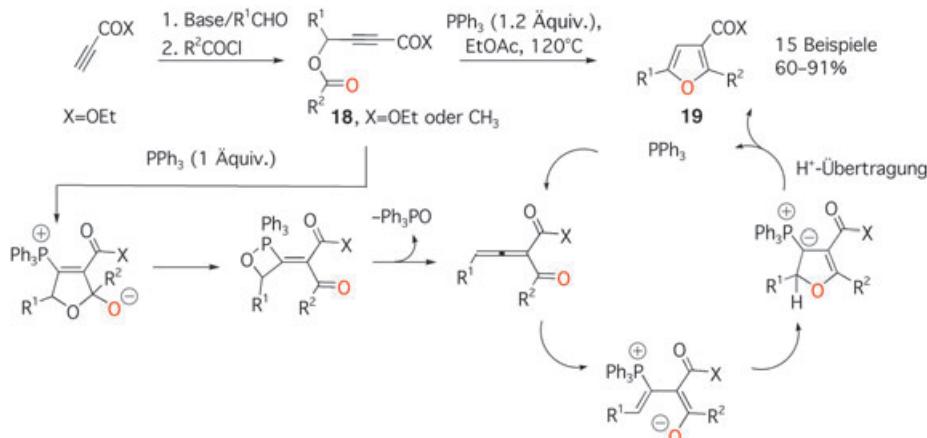


**Schema 4.** Cycloisomerisierung zur Synthese vierfach substituierter Furane.

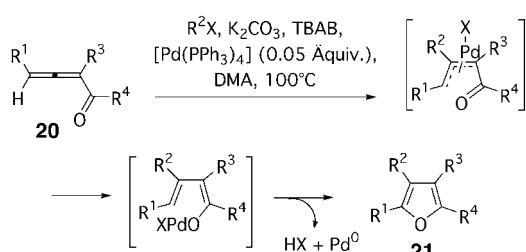
vorgeschlagene Mechanismus wurde hierbei durch die Isolierung der Allenylintermediate **14** und **16** gestützt. Die Möglichkeiten dieser faszinierenden Cycloisomerisierung sind noch nicht vollständig aufgedeckt, aber einige wichtige Vorzüge zeigen sich bereits im Einsatz von Alkinen als Ausgangsstoffen und in der bisher beobachteten ausgezeichneten Kompatibilität mit funktionellen Gruppen.

Ein weiterer vielversprechender und mechanistisch faszinie-

render Ansatz zur Synthese substituierter Furane **19** verläuft über die reduktive Cyclisierung von  $\gamma$ -Acyloxybutinsäureestern **18** (Schema 6).<sup>[19]</sup> Die reduktive Cyclisierung der Butinsäureester sowie eines Butinons (**18**, X=Me) läuft in Gegenwart von 1.2 Äquivalenten PAr<sub>3</sub> je nach Elektrophilie der Acyloxygruppe zwischen Raumtemperatur und 120°C ab. Um den vermuteten Mechanismus zu stützen, wurden <sup>18</sup>O-angereicherte Substrate eingesetzt, und es konnte gezeigt werden, dass die Isotopenmarkierung im Produkt erhalten bleibt. Gemäß diesem Mechanismus wäre eine Ausweitung der Reaktion auf Alkine mit anderen elektronenziehenden Gruppen möglich, obschon die



**Schema 6.** Phosphanvermittelte reduktive Cyclokonensation von  $\gamma$ -Acyloxybutinsäureestern zu Furanen. Rote O-Atome zeigen <sup>18</sup>O-angereicherte Positionen an.



**Schema 7.** Pd-katalysierte cyclisierende Kreuzkupplung als Zugang zu hoch substituierten Furanen.  
TBAB = Tetrabutylammoniumbromid

direkte Umsetzung einfach aktivierter Allene unter den beschriebenen Bedingungen keine Furane ergab.

Neuerdings können vierfach substituierte Furane auch direkt aus Allenylketonen synthetisiert werden. Hierzu bedient man sich einer Pd<sup>0</sup>-katalysierten cyclisierenden Kupplung (Schema 7).<sup>[10]</sup> Zwar wurden nur einfache aryl-, allyl- oder alkylsubstituierte 1,2-Allenylketone **20** untersucht, aber die metallkatalysierte cyclisierende Kupplung sollte auch mit vielen weiteren Funktionalitäten kompatibel sein.

Alle oben beschriebenen Strategien gehen von Alkinyl- und Allenylverbindungen aus und münden in bemerkenswerten neuen Synthesewegen für vielfältig substituierte Furane. Diese Heterocyclisierungen überzeugen durch ihre hohe Toleranz gegenüber funktionellen

Gruppen, eine vorhersagbare Regioselektivität und die Möglichkeit, ausgehend von leicht zugänglichen Verbindungen hoch substituierte Furane herzustellen.

Online veröffentlicht am  
23. Dezember 2004

*Chem. Soc. C* **1969**, 12; c) J. A. Marshall, E. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3450; d) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Engl.* **1995**, 107, 1749; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1581; e) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J. H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285; f) Y. Fukuda, H. Shiragami, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5816; g) J. A. Marshall, C. A. Sehon, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5966; h) B. Seiller, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13089.

- [4] Ein Beispiel für eine Sequenz aus Pd-katalysierter Addition und Cycloisomerisierung zur Furansynthese: B. M. Trost, M. C. McIntosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7255.
- [5] A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 95.
- [6] Die verwandte Cyclisierung von Alkinyliminen zu Pyrrolen ist beschrieben in a) J. T. Kim, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4697; b) A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2074.
- [7] A. W. Sromek, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2280.
- [8] J. T. Kim, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 98.
- [9] C.-K. Jung, J.-C. Wang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4118.
- [10] S. M. Ma, J. L. Zhang, L. H. Lu, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2447.