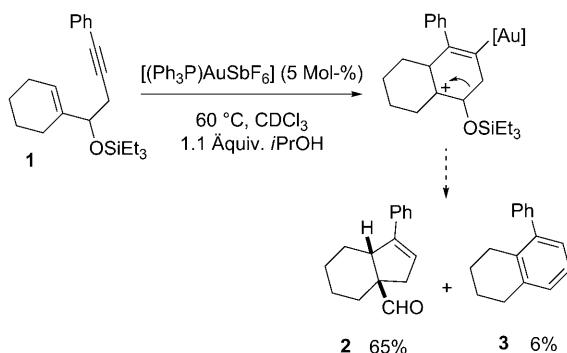


Gold(I)-katalysierte Synthese von Benzo[b]furanen aus 3-Silyloxy-1,5-eninen**

A. Stephen K. Hashmi,* Weibo Yang und Frank Rominger

Goldkatalysierte Cyclisierungen aromatischer und heteroaromatischer Verbindungen mit Alkinen ebnen neue Wege für die effiziente Herstellung von bioaktiven Verbindungen und haben in der letzten Dekade viel Aufmerksamkeit erregt.^[1]

Kürzlich entwickelten Kirsch et al. eine interessante Methode zur Synthese von bicyclischen Formylverbindungen.^[2] Diese Methode beruht auf der Cyclisierung von 3-Silyloxy-1,5-eninen unter milden Bedingungen mit Gold(I)-Katalysatoren und *iPrOH* als Additiv in einem Prozess, der eine 6-*endo*-dig-Cyclisierung zur distalen Position der Doppelbindung und eine Pinakolummlagerung mit einbezieht (Schema 1). Das Biphenylderivat **3** wird als Nebenprodukt beobachtet.



Schema 1. Goldkatalysierte Cyclisierung und Pinakolummlagerung und die konkurrierende Reaktion nach Kirsch et al.

Angeregt durch diese interessante Arbeit und als Fortsetzung unserer Arbeiten zur Verwendung von Furansubstraten in der Synthese,^[3] untersuchten wir die Reaktion von Verbindungen des Typs **4** (Abbildung 1). Wegen der kurzen, nur zweiatomigen Brücke zwischen dem Furanring und der Dreifachbindung und wegen des Arylsubstituenten an der

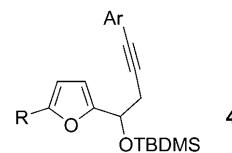
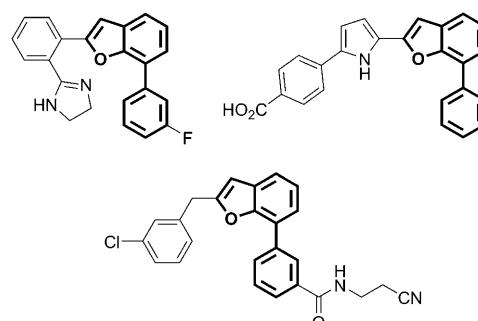


Abbildung 1. Die Furanderivate **4** sind strukturverwandt mit den Substraten **1** von Kirsch et al. Ar = Aryl, Hetaryl; R = Aryl, Alkyl. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Alkineinheit sind weder die goldkatalysierte Phenolsynthese^[4] noch verwandte bekannte Reaktionen möglich.^[5]

Erste Experimente mit dem Substrat **4a** zeigten, dass ein Benzo[b]furan bei dieser Umsetzung mit dem Gagosz-Katalysator gebildet wird.^[6] Benzofurane sind ein wichtiges Strukturmotiv, das häufig in verschiedenen bioaktiven Verbindungen gefunden wird (Schema 2);^[7] so zeigen 2-sub-



Schema 2. Bioaktive Verbindungen mit einem 7-Arylbenzofuran-Grundgerüst.^[9]

stituierte Benzofurane und ihre Derivate ein breites Spektrum an biologischer Aktivität, darunter antineoplastische, antivirale, antioxidative, und entzündungshemmende Eigenschaften. Dementsprechend wurde eine Reihe von Routen zu 2-substituierten Benzo[b]furancen beschrieben,^[8] jedoch gibt es bislang keinen allgemeinen präparativen Zugang zu den 7-substituierten Benzo[b]furancen, im Speziellen zu 7-Arylbenzofurancen. Hier berichten wir nun über einen neuen Weg zu den begehrten 7-Arylbenzofurancen über eine unerwartete Substituenten-, „Rochade“.

Da die Reaktionszeit von 42 h und die Ausbeute von 87 % unbefriedigend waren (Tabelle 1, Nr. 1), optimierten wir die Katalysebedingungen. Während die neuen NAC-Gold-Katalysatoren^[10] (NAC steht für „nitrogen acyclic carbene“) keine signifikante Verbesserung ergaben (Tabelle 1, Nr. 2 und 3) und einfache Goldchloride sehr niedrige Ausbeuten lieferten (Tabelle 1, Nr. 4 und 5), konnte mit dem NHC-Liganden *N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden (IPr) eine

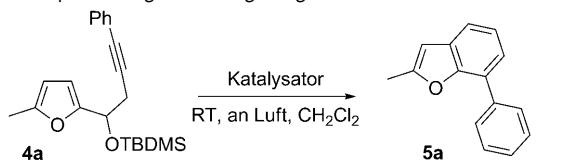
[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, M. Sc. W. Yang, Dr. F. Rominger^[+]

Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4205
E-Mail: hashmi@hashmi.de

[+] Kristallographische Untersuchung

[**] W.Y. dankt dem CSC (Chinese Scholarship Council) für ein Stipendium. Goldsalze wurden großzügigerweise von der Umicore AG & Co. KG gespendet.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201100989> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Umlagerung von **4a**.^[a]

Nr.	Katalysator	t [h]	Ausb. [%]
1 ^[b]	[Ph ₃ PAuNTf ₂]	42	87
2 ^[c]	[NACAuCl]/AgSbF ₆	3	58
3	[NACAuCl]/AgNTf ₂	48	68
4	AuCl	42	19
5	AuCl ₃	42	23
6	[iPrAuCl]/AgNTf ₂ ^[g]	1	91
7 ^[d]	[iPrAuCl]/AgNTf ₂	8	93
8 ^[e]	[iPrAuCl]/AgNTf ₂	48	18
9 ^[f]	[iPrAuCl]/AgNTf ₂	1	85
10	[MePhosAuCl]/AgNTf ₂	24	92
11	AgNTf ₂	42	NR
12	TsOH	48	Substratzersetzung

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat (200 µmol), [Au] (2 Mol-%), [Ag] (2 Mol-%), 1.1 Äquiv. iPrOH, CH₂Cl₂ (3 mL), RT, an Luft. Die Reaktion wurde dünnenschichtchromatographisch verfolgt. [b] 300 µmol Substrat. [c] 100 µmol Substrat. [d] 0.5 Mol-% Katalysator. [e] 0.1 Mol-% Katalysator. [f] Ohne iPrOH. [g] Bester Katalysator.

verbesserte Ausbeute von 91 % nach nur 1 h Reaktionszeit erreicht werden (Tabelle 1, Nr. 6). Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 0.5 Mol-% ergab immer noch eine Ausbeute von 93 % des Produktes nach 8 h (Tabelle 1, Nr. 7). Mit nur 0.1 Mol-% an Katalysator fiel die Ausbeute auf 18 % nach 48 h, nach dieser Zeit wurde kein weiterer Umsatz beobachtet (Tabelle 1, Nr. 8). Ohne iPrOH als Additiv wurde eine um 6 % niedrigere Ausbeute erhalten (Tabelle 1, Nr. 9). Mit dem Phosphanliganden MePhos wurden sogar 92 % Ausbeute erhalten, allerdings betrug die Reaktionszeit 24 h (Tabelle 1, Nr. 10). Kontrollexperimente mit Silber(I) zeigten keinen Umsatz (Tabelle 1, Nr. 11), und mit *p*-Toluolsulfinsäure (TsOH) fand die übliche, langsame Zersetzung des Furans statt (Tabelle 1, Nr. 12).

Man könnte nun erwarten, dass Benzofuran sei das Produkt einer normalen Hydroarylierung des Furanrings an der 3-Position,^[3b] gefolgt von einer Aromatisierung von Silanol.^[11] Dies würde die 2,4-disubstituierten Benzofurane **6a** liefern. In anellierten, disubstituierten Benzofuranen ist eine sichere Strukturzuordnung durch NMR-Spektroskopie schwierig, viel verlässlichere Ergebnisse wurden hingegen durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse des Benzofurans erhalten.^[12] Damit war die 2,7-disubstituierte Struktur von **5a** zweifelsfrei bewiesen (Abbildung 2).

Die Konnektivität von **5a** kann leicht durch den in Schema 3 gezeigten Mechanismus^[13] erklärt werden. Nach Koordination an die Dreifachbindung (**A**)^[14] induziert der Katalysator einen elektrophilen Angriff an der nukleophilsten Position des Furanrings, der 2-Position (**B**). Nach dieser 5-endo-dig-Cyclisierung liefert eine Wagner-Meerwein-Umlagerung die Zwischenstufe **C** mit einem stabileren Carboxoniumion. Rearomatisierung des Furans durch Depro-

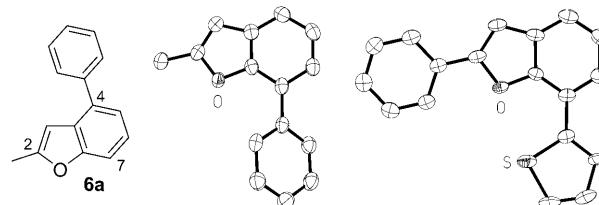
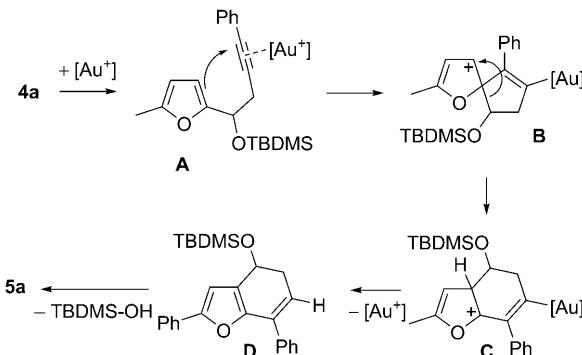


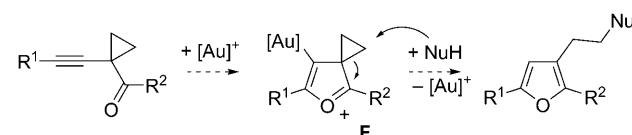
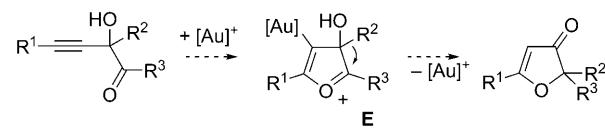
Abbildung 2. Links: vorstellbare Struktur als Benzofuran **6a**. Mitte: Molekülstruktur von **5a** im Festkörper. Rechts: Molekülstruktur des schwefelhaltigen **5i** im Festkörper. Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die Au^I-katalysierte Umlagerung des Substrats **4a** zum 2,7-disubstituierten Benzofuran **5a**.

nierung und Protodesaurierung ergibt **D** und eine Aromatisierung durch Eliminierung von Silanol schließlich das Endprodukt **5a**.

Entscheidend für die Substituenten-, „Rochade“ ist die selektive Wanderung des sp³- und nicht des sp²-Kohlenstoffatoms im Spirointermediat **B**, die vermutlich auf der Stabilisierung der positiven Ladung im Übergangszustand der 1,2-Verschiebung von der 2-Position zur 3-Position durch das Sauerstoffatom beruht (eine Carboxonium-ähnliche Stabilisierung). Andere goldkatalysierte Umwandlungen, die über vom Furan abgeleitete Areniumzwischenstufen verlaufen, haben bislang nur zu einer 1,2-Verschiebung von der 3- zur 2-Position in **E**^[15] oder zu einer Rearomatisierung durch Öffnung eines dreigliedrigen Ringes in Spirointermediaten **F** geführt (Schema 4).^[16]



Schema 4. Von Furan abgeleitete Wheland-Intermediate von Kirsch et al. und Schmalz et al. Oben: R¹ = Aryl, Alkyl; R² = Alkyl; R³ = Aryl, Alkyl. Unten: R¹ = Aryl, Alkyl; R² = Aryl, Alkyl; Nu = R³O.

Außer am Mechanismus waren wir auch an der Anwendungsbreite dieser Umwandlung interessiert. Eine Serie von Substraten **4a–4i** war bequem über die Reaktion von Furfuralen mit Propargylbromid und Zink, Silylgruppenschutz des Alkohols und eine nachfolgende Sonogashira-Kupplung der terminalen Alkine mit einem Aryliodid herstellbar. Unter den optimierten Bedingungen erforschten wir nun die allgemeine Anwendbarkeit der Umlagerung der 3-Silyloxy-1,5-

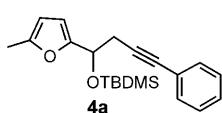
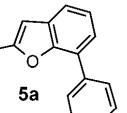
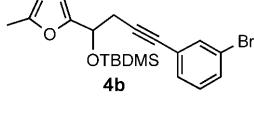
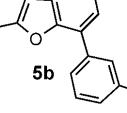
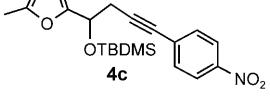
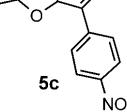
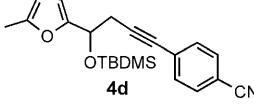
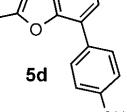
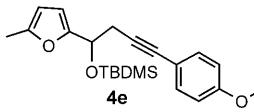
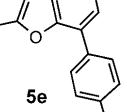
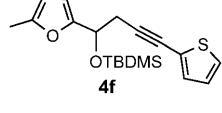
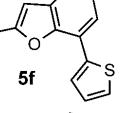
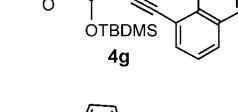
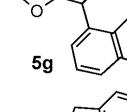
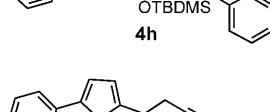
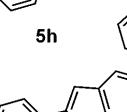
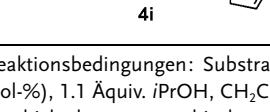
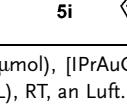
enine durch $[{\text{IPrAuNTf}}_2]$ in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt. Die Reaktion ist verträglich mit verschiedenen Substituenten sowohl an der Dreifachbindung als auch an der 2-Position des Furanrings. So reagierten Substrate mit elektronenreichen oder -armen Arylgruppen an der Dreifachbindung leicht und lieferten die Produkte in hohen Ausbeuten (Tabelle 2, Nr. 1–5). Bemerkenswerterweise konnte selbst die Verbindung mit dem schwefelhaltigen Thiophensubstituenten an der Dreifachbindung in nur 12 min perfekt umgesetzt werden, ohne Anzeichen einer Katalysator-Desaktivierung (Tabelle 2, Nr. 6 und 9). Dies ist eine der wenigen Umsetzungen von niedervalenten Schwefelverbindungen in der Goldkatalyse.^[5a,17] Die Röntgenein-kristallstrukturanalyse von **5i** bestätigt einmal mehr die Wanderung des Substituenten am Furanring von Position 2 nach 3 (Abbildung 2).^[12] Auch ausgedehnte π -Systeme wie der Naphthalenylsubstituent werden toleriert und beeinflussen nicht die relative Wanderungstendenz (Tabelle 2, Nr. 7). Die beiden Beispiele mit Bromarenen (Tabelle 2, Nr. 2 und 8) zeigen die hohe Verträglichkeit der Goldkatalysatoren mit funktionellen Gruppen und die Orthogonalität zu Palladiumkatalysatoren.^[18]

Zusammenfassend haben wir eine neue Au^{I} -katalysierte Umlagerung entwickelt, die unter milden Bedingungen abläuft und einen raschen und effizienten Zugang zu Benzo[b]furanen aus den einfachen, leicht zugänglichen 3-Silyloxy-1,5-eninen eröffnet. Weitere Studien zum Beweis des Mechanismus dieser Umsetzung und Ausweitungen dieser Chemie auf Thiophen und andere Heterocyclen sind vorstellbar und werden derzeit in unserem Labor untersucht.

Eingegangen am 9. Februar 2011
Online veröffentlicht am 9. Mai 2011

Stichwörter: Alkine · Carbene · Furane · Gold · Heterocyclen

Tabelle 2: Anwendungsbreite und Limitierungen der Au^{I} -katalysierten Umlagerung von 3-Silyloxy-1,5-eninen.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	t [min]	Ausb. [%]
1			60	91
2			40	92
3			120	93
4			240	91
5			180	81
6			12	95
7			180	86
8			60	94
9			12	95

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat (200 μmol), $[\text{IPrAuCl}]$ (2 Mol-%), $[\text{AgNTf}_2]$ (2 Mol-%), 1.1 Äquiv. $i\text{PrOH}$, CH_2Cl_2 (3 mL), RT, an Luft. Die Umsetzung wurde dünnsschichtchromatographisch verfolgt.

- [1] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4407–4409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; c) A. S. K. Hashmi, G. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; d) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; e) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; f) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; g) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echaravarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; h) Z. G. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265; i) A. S. K. Hashmi, M. Bührle, *Alrdichim. Acta* **2010**, *43*, 27–33.
- [2] a) S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2360–2363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310–2313; b) H. Menz, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, S. F. Kirsch, P. Klahn, C. Liébert, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1880–1888.

- [3] a) A. S. K. Hashmi, L. Grundl, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231–6236; b) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, E. Kurpejovic, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709–713; c) A. S. K. Hashmi, E. Kurpejovic, M. Wölfle, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1743–1750.
- [4] a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553–11554; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, H.-U. Siehl, M. Tanaka, J. W. Bats, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3703–3708; c) A. S. K. Hashmi, M. Wölfle, F. Ata, M. Hamzic, R. Salathé, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2501–2508.
- [5] a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. Huck, W. Frey, J. W. Bats, M. Hamzic, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5962–5966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848–5852; b) A. S. K. Hashmi, S. Pankajakshan, M. Rudolph, E. Enns, T. Bander, F. Rominger, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2855–2875.
- [6] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosc, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
- [7] a) W. Friedrichsen, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 2, (Hrsg.: C. W. Bird, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, London, **1996**, Kap. 2.7, S. 368–378; b) L. De Luca, G. Nieddu, A. Porcheddu, G. Giacomelli, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1–20.
- [8] a) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309; b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3159.
- [9] a) M. Paal, G. Rüther, T. Schotten (Eli Lilly Co.), WO 2000078726 A1 **2000**; b) K. Tagami, H. Yoshimura, M. Nagai, S. Hibi, K. Kikuchi, T. Sato, M. Okita, Y. Okamoto, Y. Nagasaka, N. Kobayashi, T. Hida, K. Tai, N. Tokuhara, S. Kobayashi (Eisai Co., Ltd.) WO 9734869 A1 **1997**; c) S. Masaki, K. Mitsunori, M. Yuhei, K. Masakuni (Takeda Pharmaceutical), WO 2010018874 A1 **2010**.
- [10] a) C. Bartolomé, Z. Ramiro, P. Pérez-Galán, C. Bour, M. Raducan, A. M. Echavarren, P. Espinet, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11391–11397; b) C. Bartolomé, Z. Ramiro, D. García-Cuadrado, P. Pérez-Galán, M. Raducan, C. Bour, A. M. Echavarren, P. Espinet, *Organometallics* **2010**, *29*, 951–956; c) A. S. K. Hashmi, T. Hengst, C. Lothschütz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1315–1337; d) C. Bartolomé, D. García-Cuadrado, Z. Ramiro, P. Espinet, *Organometallics* **2010**, *29*, 3589–3592; e) A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhling, T. Hengst, C. Hubbert, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3001–3012; f) A. S. K. Hashmi, T. Häffner, M. Rudolph, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 667–671; g) A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhling, F. Rominger, *Organometallics* **2011**, *30*, 2411–2417.
- [11] Verwandte Eliminierungen von Wasser wurden bereits in der Goldkatalyse beobachtet: a) C. M. Grisé, L. Barriault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5905–5908; b) C. M. Grisé, E. M. Rodrigue, L. Barriault, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 797–808; c) A. S. K. Hashmi, M. Wölfle, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9021–9029.
- [12] CCDC 812053 (**5a**) und CCDC 812054 (**5i**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [13] Übersicht über Mechanismen in der Goldkatalyse: A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360–5369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.
- [14] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3–9.
- [15] S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liebert, H. Menz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6010–6013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5878–5880.
- [16] a) J. Zhang, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6856–6859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704–6707; b) S. Labsch, S. Ye, A. Adler, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1745–1751.
- [17] a) A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, *Green Chem.* **2003**, *5*, 64–67; b) I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4585–4587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473–4475; c) N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930–1933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897–1899; d) L. Peng, X. Zhang, S. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1192–1197; e) G. Li, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5248–5251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156–5159; f) P. W. Davies, S. J.-C. Albrecht, *Chem. Commun.* **2008**, 238–240; g) A. S. K. Hashmi, S. Schäfer, J. W. Bats, W. Frey, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4891–4899.
- [18] a) A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, R. Döpp, M. Rudolph, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8392–8395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8243–8246; b) Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18022–18023; c) A. S. K. Hashmi, R. Döpp, C. Lothschütz, M. Rudolph, D. Riedel, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1307–1314; d) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, M. H. Todd, A. S.-K. Tsang, K. Graf, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 1619–1626.