

Oxetane als vielseitige Bausteine in der Wirkstoff-Forschung und Synthese

Johannes A. Burkhard, Georg Wuitschik, Mark Rogers-Evans, Klaus Müller* und Erick M. Carreira**

Heterocyclen · Oxetane · Spiroverbindungen · Wirkstoff-Forschung

Erhebliche Geld- und Personalressourcen werden jährlich für die Entwicklung neuer Medikamente aufgewendet. Doch trotz verbesserter Techniken, die den Zugang zu unerforschem chemischem Raum ermöglichen, überwinden nur wenige der neuen Verbindungen die zahlreichen physikochemischen und pharmakologischen Hürden in der Wirkstoff-Forschung und -Entwicklung. Es hat sich gezeigt, dass der Einbau einer Oxetaneinheit in das molekulare Gerüst einer Verbindung deren Eigenschaften wesentlich verbessern kann. Von besonderem Interesse sind dabei Oxetane, die nur in der 3-Position substituiert sind, da ihr Einbau in ein Molekülgerüst kein neues Stereozentrum erzeugt. Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über die jüngsten Fortschritte bei der Herstellung und Verwendung 3-substituierter Oxetane. Ebenso werden Veränderungen physiko- und biochemischer Eigenschaften bei der Einführung einer Oxetaneinheit in Abhängigkeit von der Einbauposition diskutiert.

1. Einleitung

In den mehr als 130 Jahren seit der ersten Synthese der Stammverbindung durch Reboul^[1] sind Oxetane in der Wirkstoff-Forschung weitgehend vernachlässigt geblieben. Zwar waren einzelne Verbindungen mit Oxetanmotiv bekannt, jedoch hatten Medizinalchemiker nur wenige Informationen über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen. Verschiedene Publikationen der jüngeren Zeit beschreiben die bemerkenswerte Fähigkeit Oxetan-haltiger Verbindungen, Parameter wie Löslichkeit, Basizität, Lipophilie und metabolische Stabilität in cyclischen wie acycli-

schen Systemen zu beeinflussen.^[2] In der Anfangszeit war man daran interessiert, die Eignung von Oxetaneinheiten als Surrogate für geminale Dimethylgruppen zu untersuchen; die Oxetangruppe sollte bei vergleichbarem Van-der-Waals-Volumen eine erhöhte Polarität aufweisen. Die Möglichkeit, sperrige Substituenten in ein Gerüst einzubauen, ohne dabei die Lipophilie der Verbindung zu erhöhen (also eine liponeutrale Vergrößerung des Molekülvolumens), würde die Palette der in der Wirkstoff-Forschung gebräuchlichen, sterisch anspruchsvollen Gruppen erweitern, deren Einbau unvermeidlich mit einer Erhöhung der Lipophilie einhergeht. Eine Erhöhung der Lipophilie verringert oft die Wasserlöslichkeit und beschleunigt den metabolischen Abbau. So waren die Ziele zu Beginn der Untersuchungen klar abgesteckt: Es sollte ein stabiles, kleines und liponeutrales Modul gefunden werden, das die Verquickung von Sperrigkeit und Lipophilie lösen würde. Die Entwicklung eines solchen Konzepts wäre auch auf zahlreiche andere übliche Strukturmotive wie Isopropyl-, Cyclopropyl- oder *tert*-Butylgruppen anwendbar.

Unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet waren auf 3-substituierte Oxetane gerichtet, da solche Einheiten beim Einbau in ein Molekülgerüst kein neues Stereozentrum erzeugen. Die bisherigen Resultate zeigen, dass das Oxetan eine Struktureinheit mit bemerkenswerten Eigenschaften ist. Dieser Kurzaufsatz behandelt mehrere Aspekte von 3,3-disubstituierten Oxetanen, speziell ihre Synthese und Brauchbarkeit als Bausteine sowie ihren Einsatz als Strukturelement für die Verbesserung wichtiger Eigenschaften niedermolekularer Wirkstoffe.

[*] J. A. Burkhard, Dr. G. Wuitschik, Prof. Dr. E. M. Carreira
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich, HCI H335
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1328
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch
Dr. M. Rogers-Evans, Prof. Dr. K. Müller
F. Hoffmann-La Roche AG
Pharmaceuticals Division
4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-688-6965
E-Mail: mark.rogers-evans@roche.com

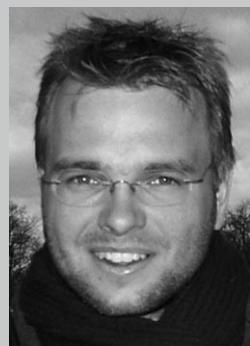
Die moderne Wirkstoff-Forschung hat ihre eigenen präparativen Gesetzmäßigkeiten: Anders als bei der Naturstoffsynthese, die auf eine einzelne, wohldefinierte Struktur abzielt, wird hier die Herstellung einer ganzen Kollektion wirkstoffartiger Verbindungen angestrebt. Diese werden einem stringenten Selektionsverfahren unter Anwendung verschiedener Bioassays sowie In-vitro- und In-vivo-Tests zur Beurteilung von Aspekten der Absorption, der Distribution, des Metabolismus und der Exkretion (ADME) sowie der pharmakologischen Unbedenklichkeit unterzogen, um die Wirkstoffattribute der Versuchsverbindungen zu ermitteln und danach gezielt verbessern zu können. Diese Testverfahren werden immer häufiger in einem sehr frühen Projektstadium durchgeführt, da in zunehmendem Maße aussagekräftige Untersuchungsmethoden verfügbar sind, durch deren Einsatz sich ein Ausschluss ungeeigneter Verbindungen in späteren (und teureren) präklinischen und klinischen Studien aufgrund von Toxizität oder mangelnder Effizienz vermeiden lässt. In der Wirkstoff-Forschung ist es üblich, typische

funktionelle Gruppen durch robuste Analoga zu ersetzen, d.h. durch Struktureinheiten, die bis zu einem gewissen Maß die Eigenschaften der ursprünglichen funktionellen Gruppen aufweisen, z.B. Acidität/Basizität, Größe und bevorzugte Konformation. Beispielsweise kommen Tetrazol (RCN_4H) und Cyclopropan häufig als Surrogate für Carbonsäuren (RCO_2H) bzw. Verbindungen mit *gem*-Dimethylgruppen zum Einsatz. Obschon in einer gewissen Phase der Wirkstoffsuche solche Analoga als auswechselbar erscheinen mögen, ist klar, dass Analogien ihre Grenzen haben, da jede funktionelle Gruppe ihre spezifischen strukturellen und elektronischen Eigenschaften hat. Gleichwohl ermöglichen diese Austauschverfahren eine Navigation durch verschiedene Strukturklassen und verknüpfen diverse Bereiche des chemischen Raums oft weit über die ursprünglichen Leitstrukturen hinaus. Die Gesamtheit an hergestellten Molekülen und ihren Eigenschaften bildet ein multidimensionales Netzwerk an Beziehungen zwischen molekularer Struktur, Eigenschaften und Aktivitäten, und damit die Basis für die Definition des Pharmakophors.

Zu Beginn unserer eigenen Arbeiten stand die Vermutung, dass eine Oxetaneinheit ein geeigneter Ersatz für eine *gem*-Dimethylgruppe sein könnte; die beiden ursprünglichen Methylgruppen würden dabei lediglich durch ein Sauerstoffatom verbrückt. Die polare Sauerstoffbrücke sollte die Lipophilie der Methylengruppen kompensieren können, sodass insgesamt keine oder nur eine geringe Veränderung der Lipophilie erfolgen sollte (Abbildung 1). Die weiteren Arbeiten über Oxetane haben zusätzliche Strukturanalogenien hervorgebracht. So kann die Oxetaneinheit als Ersatz für eine Carbonylgruppe betrachtet werden. Dieses Konzept führt zu



Johannes Burkhard wurde 1983 in Zürich (Schweiz) geboren. 2006 erhielt er den Master-Abschluss in Chemie von der ETH Zürich unter der Anleitung von François Diederich. Für seine Promotion blieb er an der ETH, wo er 2007 Mitglied der Gruppe von Erick M. Carreira wurde. Er befasst sich dort mit der Entwicklung kleiner heterocyclischer Bausteine und deren Evaluierung in der Wirkstoff-Forschung.



Georg Wuitschik, geboren 1980 in Bad Tölz (Deutschland), erhielt 2004 das Diplom in Chemie an der TU München für eine Arbeit, die er in der Gruppe von Barry M. Trost unter Aufsicht von Wolfgang A. Herrmann durchgeführt hatte. Danach promovierte er in der Gruppe von Erick M. Carreira und erhielt 2008 seinen Doktortitel. Zurzeit forscht er als Feodor-Lynen-Stipendiat in der Gruppe von Steve V. Ley auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese.



Mark Rogers-Evans wurde 1963 in London geboren. Nach seinem Doktorat und Postdoktorat in England (Brian Marples und Raymond Bonnett) bzw. Kanada (Victor Snieckus) fand er 1996 bei F. Hoffmann-La Roche (Schweiz) als Prozesschemiker an und wechselte 2001 zu „Discovery Chemistry“. 2009 wurde er Mitglied der neu gebildeten Gruppe „Roche Chemistry Technologies & Innovation“. Er ist Coautor von über 50 Patenten und Publikationen.



Klaus Müller, geboren 1944 bei Luzern (Schweiz), studierte Chemie an der ETH Zürich (Promotion bei Albert Eschenmoser). Nach mehreren Jahren in den USA (Chicago, Harvard) ging er zur ETH zurück, wo er 1977 in physikalischer und theoretischer organischer Chemie habilitierte. 1982 wechselte er zu F. Hoffmann-La Roche (Basel), wo er maßgeblich am Aufbau des computergestützten Molecular Modeling, der Strukturbioologie und der Bioinformatik beteiligt war. 1990 wurde er außerordentlicher Professor an der Universität Basel. Seit seiner Pensionierung im Frühjahr 2009 ist er als chemischer Berater von Roche tätig und hat eine Lehrposition an der ETH Zürich inne.



Erick M. Carreira wurde 1963 in Havanna (Kuba) geboren. Er erhielt seinen BSc von der Universität Urbana-Champaign bei Scott Denmark und promovierte an der Harvard University unter Anleitung von David A. Evans. Im Anschluss an ein Postdoktorat bei Peter Dervan am California Institute of Technology wurde er Mitglied der dortigen Fakultät. Seit 1998 ist er ordentlicher Professor an der ETH Zürich.

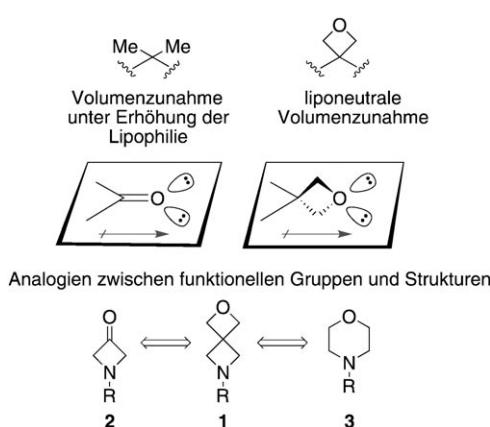


Abbildung 1. Oxetananalogen in der Wirkstoff-Forschung.

neuartigen Bausteinen, die weitere Möglichkeiten zur Erzeugung molekularer Diversität schaffen. Ein Beispiel ist **1** mit einer Oxetaneinheit als C=O-Äquivalent; interessanterweise wird das Stammketon **2** in der Wirkstoff-Forschung wegen seiner begrenzten Stabilität nicht verwendet. Der Spirocyclus **1** kann aber auch aus einem ganz anderen Blickwinkel betrachtet werden, nämlich als Analogon für das häufig gebrauchte Morphinol (3).

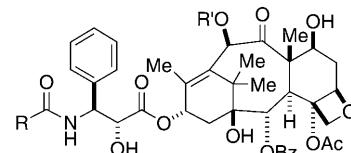
Trotz dieser vielversprechenden Ideen erschien die Verwendung von Oxetanen in der Wirkstoff-Forschung zunächst fragwürdig. Als kleine und gespannte cyclische Ether sollten Oxetane unter physiologischen Bedingungen und insbesondere im Hinblick auf eine oxidative Metabolisierung sehr labil sein. Was ihre (bio)chemischen Reaktivitäten angeht, werden Oxetane häufig mit Epoxiden assoziiert. Anders als bei Epoxiden mangelt es jedoch an leichten präparativen Zugängen zu Oxetanen. Die verfügbaren Methoden sind nicht einfach und flexibel genug für eine effiziente Wirkstoff-Forschung. Dementsprechend wurden Oxetane relativ selten als Bausteine oder Intermediate in Betracht gezogen, und bis vor kurzem lagen kaum Informationen über ihre pharmakologischen Eigenschaften vor.

Das Gebiet der Oxetane hat sich seit ihrer ersten Konzeption als Analoga für *gem*-Dimethylgruppen erheblich weiterentwickelt. Heute eröffnen vielseitige und relativ einfache Verfahren zum Einbau einer Oxetaneinheit den Zugang zu neuen Strukturbereichen des chemischen Raums. Dies hat bei Wirkstoff-Forschern weltweit ein starkes Echo ausgelöst^[3] und entsprechend zur Entwicklung neuer Methoden für die Synthese von Oxetanintermediaten sowie den Einbau der Oxetaneinheit in eine Zielstruktur geführt.

2. Oxetane in der Natur und auf dem Markt

Alle im Handel registrierten Wirkstoffe, die einen Oxetanring enthalten, leiten sich von einer einzigen Naturstoff-Familie ab.^[4] Taxol (**4**) wurde zuerst von Bristol-Myers-Squibb kommerziell hergestellt. Es wurde aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert^[5] und wird gemeinsam mit dem strukturell verwandten Docetaxel (**5**; ursprünglich durch Chugai Pharmaceuticals als Taxotere auf

den Markt gebracht) in der Krebstherapie eingesetzt (Abbildung 2). Beide Verbindungen binden an Mikrotubuli und hemmen so die Zellteilung.^[6] Gemäß Rechnungen zu den Auswirkungen der Oxetaneinheit auf die Taxolstruktur wird



4: R = Ph, R' = Ac, Paclitaxel (Taxol)
5: R = OBz, R' = H, Taxotere (Docetaxel)

Abbildung 2. Oxetan-haltige Wirkstoffe im Handel. Bz = Benzoyl.

vermutet, dass das Oxetan die Gesamtstruktur versteift^[7] und als Akzeptor einer Wasserstoffbrücke zur OH-Gruppe eines Threonins in der Bindungstasche wirkt.^[8] In Einklang mit dieser These wird die Aktivität des Taxols vermindert, wenn das Oxetan durch ein Azetidin, Thietan oder ein Selenetan ersetzt wird.^[9] Die genaue Funktion der Oxetaneinheit ist jedoch nach wie vor ungeklärt, da es kaum möglich ist, die biologische Aktivität einer derart komplexen Verbindung einzelnen Strukturelementen zuzuordnen.

Oxetaneinheiten werden nur in wenigen Naturstoffen, zumeist in Terpenoiden, vorgefunden (Abbildung 3). Oxetanocin A (**6**) wurde erstmals aus dem Erdbakterium *Bacillus megaterium* NK84-0218 isoliert.^[10] Es blockiert die reverse Transkriptase von HIV infolge seiner Ähnlichkeit zu Adenosin – eine Eigenschaft, die beträchtliches Interesse in Industrie und Forschung geweckt hat.^[11] Thromboxan A₂ (**7**) ist eine Verbindung, die vorwiegend durch Blutplättchen synthetisiert wird. Sie begünstigt die Blutgefäßverengung, Blut-

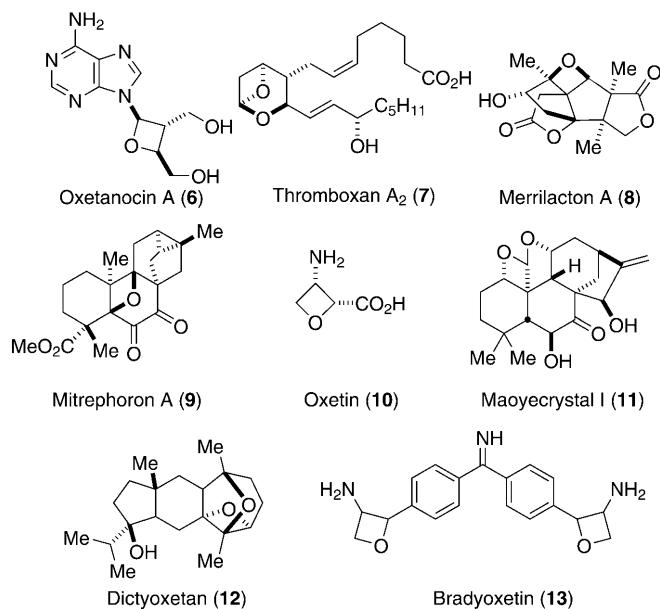


Abbildung 3. Oxetan-haltige Naturstoffe.

plättchen-Aggregation und Bronchienverengung. Im Plasma hat **7** eine Halbwertszeit von nur 30 s, da der Oxetanring, als Teil eines Acetals, hydrolysiert und so das inaktive Thromboxan B₂ gebildet wird.^[12] Merrilacton A (**8**) wurde zuerst aus *Illicium merillianum* isoliert^[13] und stimuliert das Wachstum von Rattenneuronen. Die biologische Aktivität und die Komplexität dieses Polycyclus haben in den letzten Jahren mehrere Totalsynthesen inspiriert.^[14]

Mitrephorin A (**9**) wurde aus *Mitrephora glabra* isoliert und erwies sich als zytotoxisch für mehrere Krebszellenarten.^[15] Aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces* sp. OM-2317 wurde Oxetin (**10**) isoliert, das herbizide und antibakterielle Eigenschaften aufweist; weitere Studien über seine biologischen Aktivitäten sind im Gange.^[16] Maoyecrytal I (**11**) wurde aus *Isidon japonicas* isoliert und ist zytotoxisch.^[17] Dictyoxetan (**12**), ein Diterpenoid, das zuerst aus der braunen Alge *Dictyota dichotoma* gewonnen wurde,^[18] hat wegen seiner polycyclischen Ethergrundstruktur ein beträchtliches Interesse bei Synthetikern geweckt.^[19] Bradyoxetin (**13**) ist ein wichtiger Botenstoff in *Bradyrhizobium japonicum*, einem bakteriellen Symbionten der Sojabohne, und spielt eine Rolle bei deren Genregulierung.^[20]

Es sind auch anthropogene niedermolekulare Verbindungen bekannt (Abbildung 4), die den Oxetanring entweder als Gerüst (EDO, **14**) oder als Seitenkette (Oxasulfuron, **15**) enthalten. Das Insektizid EDO (**14**) ist 25-mal potenter als

vielversprechenden Strukturmotiv für die Wirkstoff-Forschung. Dies wird beim Vergleich mit anderen häufig verwendeten alicyclischen Ethern deutlich, die allesamt eine geringere Lewis-Basizität als das Oxetan zeigen. So weist die Gleichgewichtskonstante für die Bildung eines Wasserstoffbrückenkomplexes zwischen Ethern und 4-Fluorphenol ein Maximum für Oxetan auf und ist für dieses Molekül z. B. 20 bzw. 30 % größer als für Tetrahydrofuran bzw. Tetrahydropyran.^[26] Die besonders hohe Affinität des Oxetans für Wasserstoffbrücken resultiert aus zwei gegenläufigen Effekten: Für cyclische Ether bedeutet eine Verringerung der Ringgröße zugleich eine Verringerung des endocyclischen C-O-C-Winkels, wodurch das Sauerstoffatom stärker gegenüber Wasserstoffbrückendonoren exponiert wird.^[27] Gleichzeitig führt eine Verengung des Ethervalenzwinkels zu einer Erhöhung des s-Charakters der nichtbindenden Orbitale am Sauerstoffatom, wodurch dessen Neigung zur Bildung von Wasserstoffbrücken verringert wird. Dieser Effekt kommt aber erst beim Übergang zum dreigliedrigen Oxiran wesentlich zum Vorschein, sodass die viergliedrigen Oxetane dank der signifikanten Exposition der nichtbindenden Elektronenpaare am Sauerstoffatom die besten H-Brückenakzeptoren unter den cyclischen Ethern sind.^[28] Die beiden genannten Effekte tragen zum großen Unterschied zwischen Epoxiden und Oxetanen sowie auch zur Abschwächung der Akzeptorfähigkeit größerer cyclischer Ether bei.

Oxetane bilden Komplexe mit Iod^[29] und Distickstoffpentoxid.^[30] Analysen der Bindungskonstanten in der Reihe Oxiran/Oxetan/Tetrahydrofuran zeigen, dass der Unterschied bei der Bindung zu Iod noch stärker ist als bei der H-Brückenbildung: Oxetan bindet mit einer 62 % größeren Bindungskonstante als THF. Dies ist vermutlich auf den höheren Raumbedarf im Assoziationskomplex mit Iod zurückzuführen und verdeutlicht wiederum die besonders gute Zugänglichkeit der nichtbindenden Elektronenpaare im Oxetan.

Abbildung 5 zeigt, dass die Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken bei Oxetan größer ist als bei einem aliphatischen Keton, Aldehyd oder Ester.^[29,31] nur Amide übertreffen in dieser Hinsicht den viergliedrigen cyclischen Ether. In diesem Zusammenhang ist auch der experimentelle Befund interessant, dass 3,3-Dimethyloxetan besser wasserlöslich ist als die konstitutionsisomeren Tetrahydropyran sowie 1- und 2-Methyltetrahydrofuran.^[32] Eine Sichtung von Kristallstrukturen 3-substituierter Oxetane in der Cambridge Structural Database deckt weitere Besonderheiten auf (Ab-

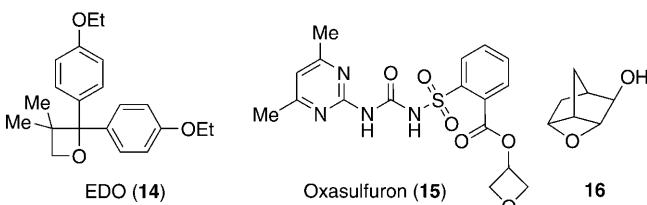


Abbildung 4. Oxetan-haltige Pestizide.

Dichlordiphenyltrichloethan (DDT) und ist sogar aktiv gegen DDT-resistente Stämme von *Musca domestica*. Im Unterschied zum berüchtigten DDT, das in der Umwelt praktisch nicht abgebaut wird, ist EDO bioabbaubar.^[21] Oxasulfuron (**15**)^[22] wirkt in den Zellen durch die Inhibition der Biosynthese von Valin und Isoleucin. Es wird beispielsweise bei der Kultivierung von Sojabohnen zur Kontrolle des Unkrautwachstums verwendet. Die Bedeutung dieser Agrochemikalie beruht darauf, dass sie in der Nutzpflanze rascher als im Unkraut metabolisiert wird.^[23] Trotz der vielversprechenden Eigenschaften von Oxasulfuron wurde seine Produktion 2007 wegen des Auftretens von Resistenzen in den anvisierten Unkräutern gestoppt.^[24] Das Norbornan **16** erwies sich als ein potentes Herbizid und pflanzlicher Wachstumsregulator.^[25]

2.1. Physikochemische Eigenschaften von Oxetanen

Außer ihrer Isosterie zur *gem*-Dimethylgruppe machen auch ihre hohe Polarität und die besondere Fähigkeit, Wasserstoffbrücken einzugehen, die Oxetaneinheit zu einem

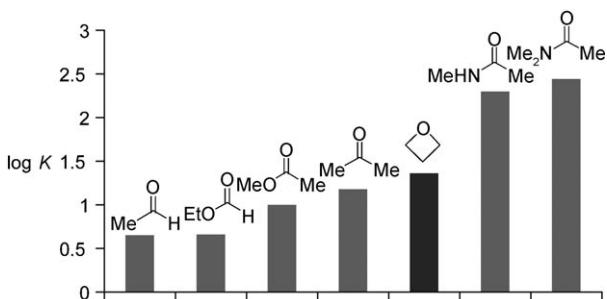


Abbildung 5. Affinität zur H-Brückeneinbildung von Oxetan und verschiedenen Carbonylverbindungen.

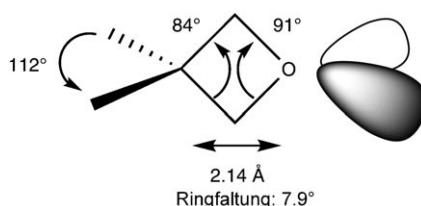


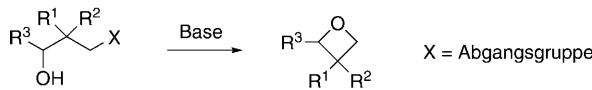
Abbildung 6. Gemittelte Strukturparameter 3-substituierter Oxetane.

bildung 6): Im Unterschied zum Cyclobutanring ist der Oxetanring nur leicht gefaltet, also im Wesentlichen planar, wie dies auch aus mikrowellenspektroskopischen Studien hervorgeht.^[33] Die Pitzer-Spannung zwischen benachbarten C-H-Bindungen im Cyclobutanring wird durch den Austausch einer Methylengruppe gegen ein Sauerstoffatom verminderd.

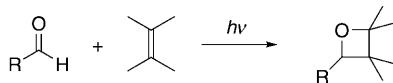
3. Oxetansynthesen

Es gibt mehrere Strategien zur Oxetansynthese, von denen zwei am häufigsten zur Anwendung kommen (Schema 1): Die erste umfasst eine intramolekulare Williamson-Ethersynthese, d.h. eine Etherbildung unter Ringschluss. Die zweite beruht auf einer [2+2]-Cycloaddition, wie in der Paternò-Büchi-Reaktion.^[34] Beide Umwandlungen wurden schon vielfach diskutiert.^[35] In diesem Kurzaufsatz sollen nur jene Synthesezugänge zu Oxetanen besprochen werden, die allgemein einsetzbar sind.

a) Williamson-Ethersynthese



b) Paternò-Büchi-Reaktion

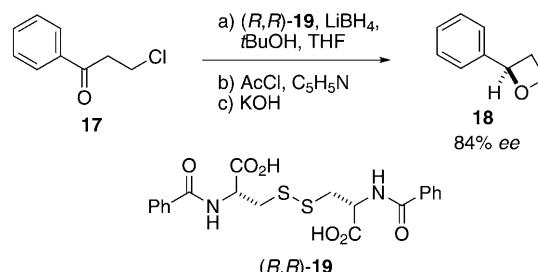


Schema 1. Grundlegende Syntheserouten zu Oxetanen.

3.1. Stereoselektive Synthesen

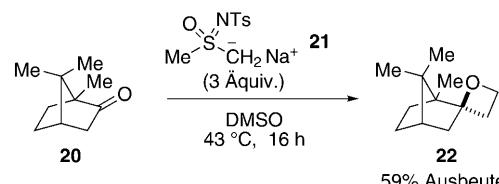
Die enantioselektive Synthese substituierter Oxetane ist eine besonders anspruchsvolle Aufgabe. Soai und Mitarbeiter^[36] beschrieben einen effizienten Ansatz zur Herstellung enantiomerenangereicherter 2-substituierter Oxetane (Schema 2). Die enantioselektive Reduktion eines β -Halogenketons mit anschließendem Ringschluss liefert den gewünschten Heterocycus. Zum Beispiel ergibt die Umsetzung von 3-Chlorpropiophenon (17) mit einem in situ hergestellten Reagens aus LiBH_4 und dem Cystin-abgeleiteten chiralen Liganden (*R,R*)-19 einen enantiomerenangereicherten sekundären Alkohol, der sich durch nachfolgende Cyclisierung in das 2-Phenylloxetan (18) mit 84 % ee überführen lässt.

Oxetane können auch direkt aus Ketonen über intermediaire Epoxide durch Anwendung einer bemerkenswerten



Schema 2. Enantioselektive Synthese von 2-Aryloxetanen nach Soai et al.^[36]

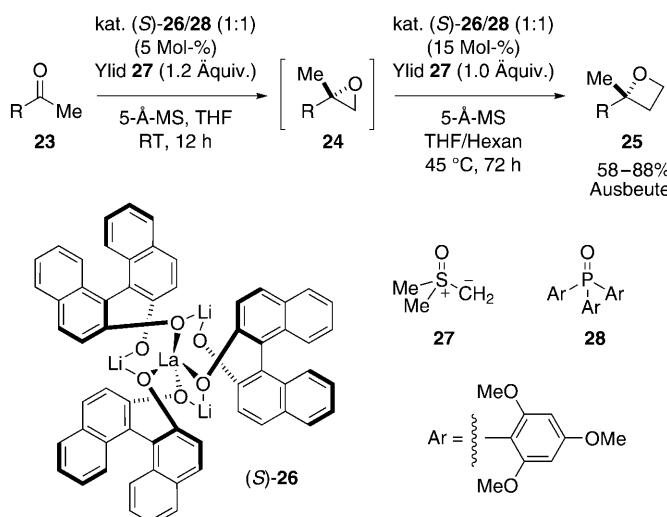
Variante der Corey-Chaykovsky-Reaktion hergestellt werden (Schema 3). Nachfolgend zur Oxiranbildung greift das überschüssige Ylid am Epoxid unter Bildung eines Oxydialkylsulfoximin-Intermediats an,^[37] das durch intramolekulare



Schema 3. Synthese 2,2-disubstituierter Oxetane durch sequenzielle Additionen von Schwefel-Yliden. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Substitution den Ringschluss ermöglicht. Auf diese Weise können 2,2-disubstituierte Oxetanprodukte in guten Ausbeuten und Selektivitäten gewonnen werden.^[38] Beispielsweise ergab die Umsetzung von Campher (20) mit drei Äquivalenten 21 in DMSO das Oxetan 22 in 59 % Ausbeute an isoliertem Produkt. Die Umsetzung von 21 mit weiteren aliphatischen Ketonen lieferte die entsprechenden Oxetane in ähnlich hohen Ausbeuten.

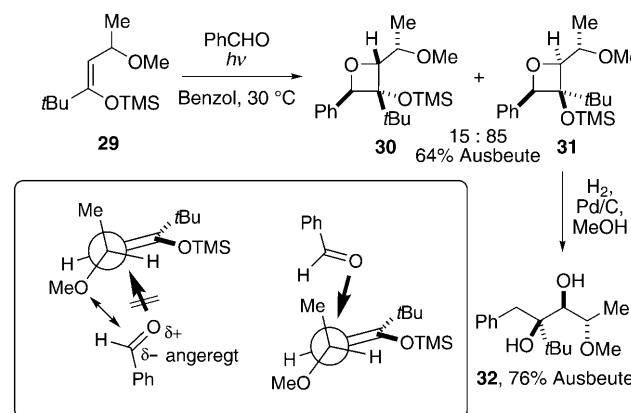
Okuma und Mitarbeiter haben gezeigt, dass Dimethyloxosulfoniummethylid (27) für die Umwandlung von Ketonen in Oxetane verwendet werden kann.^[39] Auf Basis dieser Erkenntnisse und früherer Arbeiten über die asymmetrische Corey-Chaykovsky-Reaktion haben Shibasaki und Mitarbeiter eine asymmetrische Synthese von 2,2-disubstituierten Oxetanen entwickelt (Schema 4).^[40] Ausgehend von Methylketonen 23 wurden mit Dimethyloxosulfoniummethylid (27; 1.2 Äquiv.) und katalytischen Mengen an (*S*)-26 (5 Mol-%) in Gegenwart von gleichen Mengen an $\text{Ar}_3\text{P}=\text{O}$ -Additiv (28) und Molekularsieben umgesetzt, was zunächst die Epoxide 24 ergab. Die geringe Reaktionsgeschwindigkeit im darauf folgenden Epoxidöffnungsschritt wurde durch Zugabe eines weiteren Äquivalents Ylid und 15 Mol-% Katalysator sowie durch Heizen kompensiert. Diese sequenzielle Addition eines Schwefel-Ylids an Methylketone liefert 2,2-disubstituierte Oxetane 25 in guten Ausbeuten und mit bis zu >99.5 % ee. Eine Enantiomerenreicherung wurde im zweiten Schritt der Sequenz festgestellt, da die intermediären Epoxide mit geringeren Enantiomerenüberschüssen als die isolierten Oxetane gebildet wurden. Auch eine direkte Überführung von Ketonen in Oxetane ist bei 45 °C mit



Schema 4. Sequenzielle Addition von Schwefel-Ylid an Ketone zur Bildung 2,2-disubstituierter Oxetane nach Shibasaki et al.^[40], MS = Molekularsieb.

2.2 Äquivalente Ylid, 20 Mol-% Katalysator und 20 Mol-% Additiv möglich.

Die Paternò-Büchi-Reaktion eröffnet einen schnellen Zugang zu substituierten Oxetanen, allerdings ist die faciale Selektivität bei der [2+2]-Cycloaddition schwierig zu steuern. Studien von Bach und Mitarbeitern zufolge kann die photochemische Reaktion von Benzaldehyd mit Silylenolethern zu einer diastereoselektiven Bildung eines Oxetanrings führen.^[41] Entsprechend ergeben sich aus der Cycloaddition mit Silylenoether **29** die stereoisomeren Addukte **30** und **31** in einem Verhältnis von 15:85 (Schema 5), was auf konformative Bevorzugungen zurückgeführt werden kann, die aus 1,3-allylischen Wechselwirkungen mit dem trisubstituierten Olefinpartner resultieren.

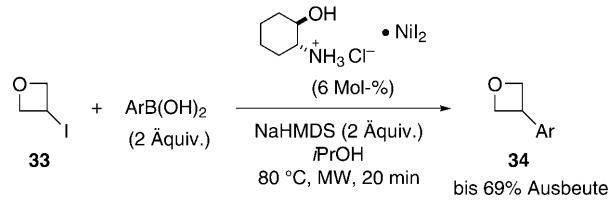


Schema 5. Paternò-Büchi-Reaktion von Benzaldehyd mit einem Silylenoether. TMS = Trimethylsilyl.

3.2. Folgereaktionen von Oxetanen

Über die Herstellung von 3-Aryl-substituierten Oxetanen mithilfe einer Nickel-vermittelten Suzuki-Kupplung wurde

kürzlich berichtet (Schema 6).^[42] Umsetzung von 3-Iodoxetan (**33**) mit Arylboronsäuren in Gegenwart von 6 Mol-% NiI₂/trans-2-Aminocyclohexanol-Hydrochlorid^[43] und NaHMDS (2 Äquiv.) bei 80 °C unter Mikrowellenbestrahlung eröffnet



Schema 6. Ni-vermittelte Suzuki-Kupplung von 3-Iodoxetan mit Arylboronsäuren. NaHMDS = Natriumhexamethyldisilazid, MW = Mikrowellen.

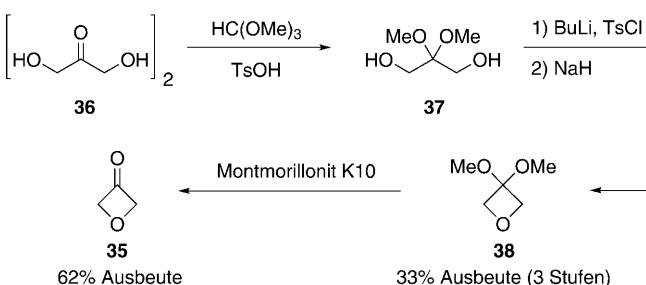
den Zugang zu einer breiten Palette monosubstituierter Oxetane **34**. In analoger Weise können 3-Arylazetidine ausgehend von *N*-*tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschütztem 3-Iodazetidin erhalten werden. Eine alternative Methode zur Herstellung ähnlicher Heteroaryloxetane und -azetidine beruht auf einer Minisci-Reaktion.^[44]

Die oben genannten Methoden ebnen den Weg zu einer Vielzahl substituierter Oxetane, die für diverse Anwendungen nützlich sein werden.

3.3. Chemie basierend auf Oxetan-3-on

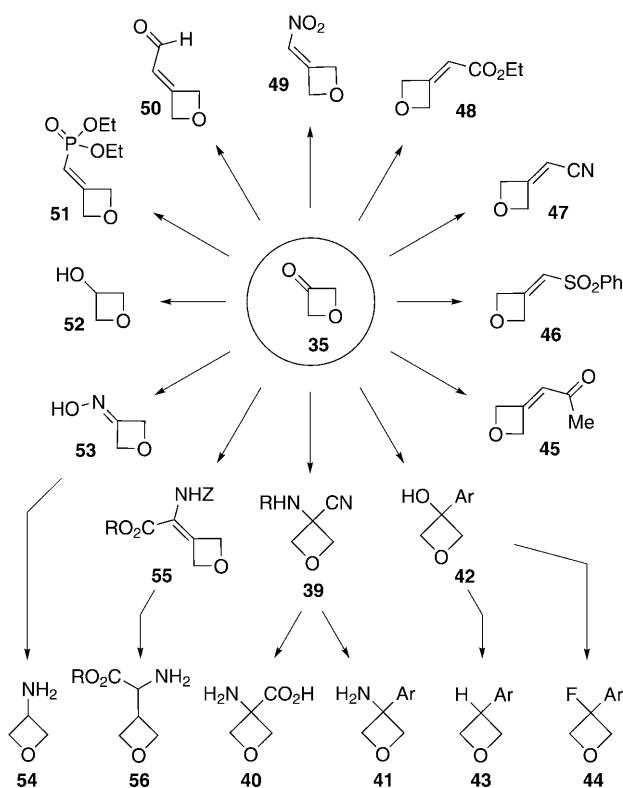
Die ersten Untersuchungen an Oxetanen als nützlichen Modulen in der Wirkstoff-Forschung waren vorab auf 3,3-disubstituierte Oxetane ausgerichtet, da deren Einführung in ein gegebenes Gerüst kein zusätzliches Stereozentrum erzeugt. Bei der Entwicklung einer breit anwendbaren Methode zum einfachen und vielseitigen Einbau 3-substituierter Oxetane haben wir uns auf Oxetan-3-on als Ausgangspunkt konzentriert.

Mehrere Synthesen von Oxetan-3-on (**35**) wurden beschrieben, alle haben jedoch praktische Nachteile, z. B. die Notwendigkeit präparativer Gaschromatographie zur Reinigung.^[45–47] Entsprechend wurde eine einfachere Route ausgehend vom Dihydroxyaceton-Dimer (**36**) entwickelt (Schema 7). Dabei wird Dihydroxyaceton in das Dimethylketal **37** überführt, das anschließend mit TsCl umgesetzt und cyclisiert wird.^[2a] Saure Spaltung des Ketals **38** mit nachfolgender Destillation liefert schließlich Oxetan-3-on (**35**).



Schema 7. Synthese von Oxetan-3-on.

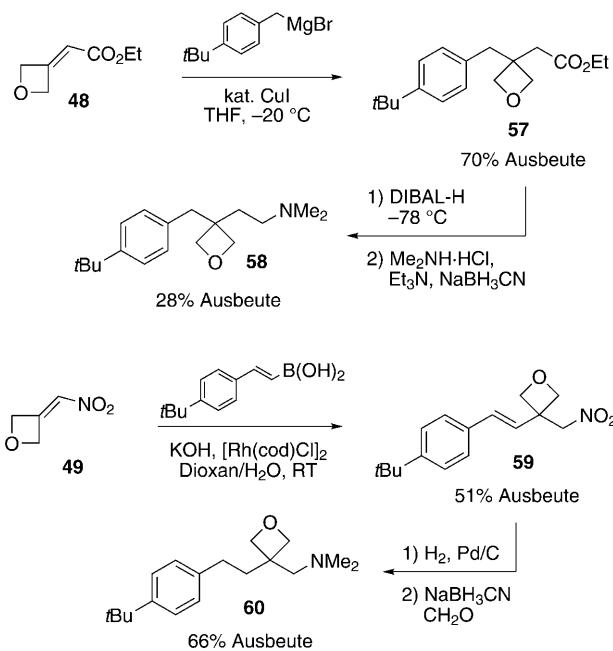
Oxetan-3-on lässt sich in vielfältiger Weise weiterverarbeiten (Schema 8).^[47b, 48] Es geht Additionsreaktionen mit metallorganischen Reagenzien unter Bildung von Oxetan-3-olen **42** ein, die weiter in die entsprechenden 3-Fluor- (**44**)



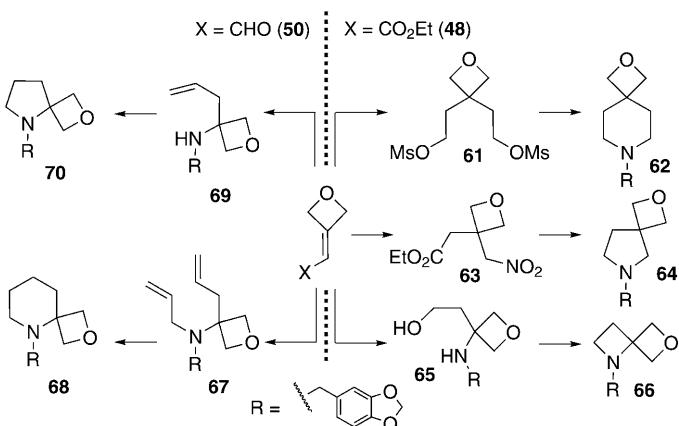
Schema 8. Reaktionen von Oxetan-3-on in der Literatur.^[47b, 48] Z = Benzyloxycarbonyl.

oder 3-Hydrooxetane (**43**) überführt werden können. Das Strecker-Addukt **39** kann mithilfe einer Brulyants-Reaktion und nachfolgenden Debenzylierung in 3-Amino-3-aryloxetane **41** überführt werden, in Analogie zu den entsprechenden Azetidinen.^[49] Für eine weitere Entwicklung der 3-Position in Oxetanen wurde eine Reihe von Akzeptoren hergestellt, die direkt aus Oxetan-3-on über Olefinierungen durch z. B. Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen zugänglich sind.

Diese konjugierten Akzeptoren sind hoch reaktiv gegen viele Heteroatom- und Kohlenstoffnucleophile sowie Hydride. Heteroatomnucleophile schließen Amine und Alkohole ein, und bei den Kohlenstoffnucleophilen ist eine breite Auswahl z. B. von Esterenolaten, Cupraten und Aryl- oder Vinylboronsäuren oder auch Cyanid denkbar. Entsprechend eröffnet die Wahl des Akzeptor- und Nucleophilpartners den Zugang zu einer Vielzahl substituierter Oxetane allein ausgehend von Oxetan-3-on. Ausgewählte Beispiele für solche Umwandlungen sind in den Schemata 9 und 10 gezeigt. Kurze Synthesesequenzen ermöglichen den Einbau von Oxetanen an bestimmten Stellen eines Kohlenstoffgerüsts. So führen konjugierte nucleophile Additionen an die Michael-Akzeptoren **48** und **49** mit nachfolgenden einfachen Umwandlungen funktioneller Gruppen in wenigen Stufen zu den Zielstrukturen.



Schema 9. Synthese offenkettiger Verbindungen mit Oxetaneinheit.
 cod = Cycloocta-1,5-dien, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.

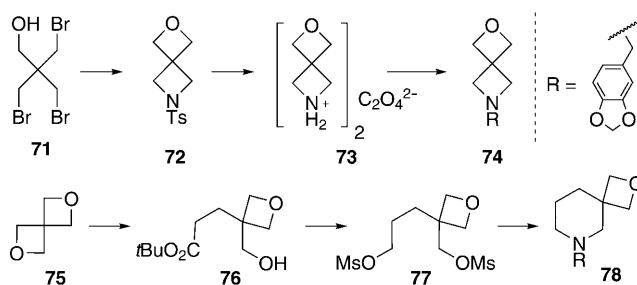


Schema 10. Synthese spirocyclischer Oxetane ausgehend von den Michael-Akzeptoren **48** und **50**. Ms = Methansulfonyl.

turen **58** und **60**. Ähnliche Umsetzungen ermöglichen die Einführung der Oxetaneinheit an anderen Kohlenstoffzentren des Gerüsts.

Die primären Additionsprodukte von Oxetan-3-on und seinen Derivaten ermöglichen die Synthese neuartiger Bausteine. Diese sind größtenteils inert gegen nucleophile Ringöffnungen unter basischen Bedingungen und gegen Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid bei tiefen Temperaturen.

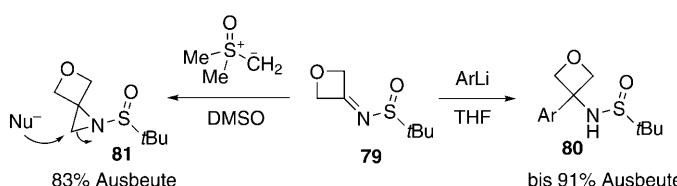
Wie in Schema 11 gezeigt, sind weitere spirocyclische Oxetane aus dem kommerziell erhältlichen Tribrompentaerythritol (**71**) und dem spirocyclischen Oxetan **75**, das in einer Stufe aus Dibrompentaerythritol erhältlich ist, zugänglich.^[50] Das spirocyclische Oxetan **75** kann selektiv durch ein



Schema 11. Syntheserouten zu Spirooxetanen ausgehend von Penterythriten.

Esterenolat unter Bildung des 3-Hydroxymethyloxetans **76** geöffnet werden.

Oxetan-3-*tert*-butylsulfinimin (**79**) wurde kürzlich als einfach zugängliches Intermediat beschrieben, das einen alternativen, praktischen Weg zur wichtigen Klasse der 3-Aryl- oder 3-Alkyl-substituierten 3-Aminooxetane ebnet (Schema 12).^[51] So addieren lithiierte Nucleophile an **79** in guten Ausbeuten unter Bildung der Produkte **80**. Der gespannte Spirocyclus **81** lässt sich aus **79** gewinnen und für nachfolgende Aziridinöffnungsreaktionen mit einer Vielzahl an Nucleophilen (Nu^-) zu homologisierten 3-Aminooxetanen einsetzen.



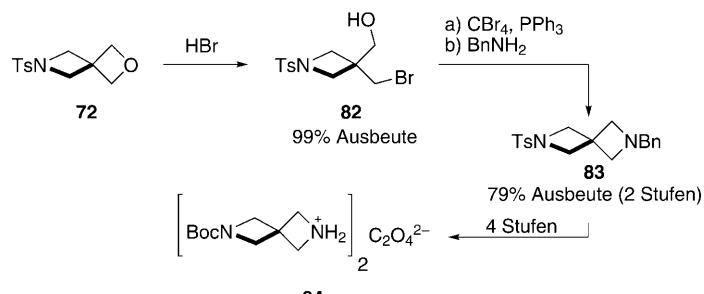
Schema 12. Bildung substituierter 3-Aminooxetane.

4. Ringöffnung von Oxetanen

Als kleine, gesättigte Heterocyclen sind Oxetane durch chemische und physikalische Eigenschaften gekennzeichnet, die sich auf ihre Ringspannung zurückführen lassen. Für Oxetan wurde eine Ringspannungsenergie von 106 kJ mol^{-1} ermittelt, 6 kJ mol^{-1} weniger als für Oxiran und 81 kJ mol^{-1} mehr als für Tetrahydrofuran.^[52] Unter Schwefelsäure- oder Perchlorsäurekatalyse wird Oxetan in wässrigem Dioxan fast so schnell wie Ethylenoxid hydrolysiert. Dagegen verläuft die Ringöffnung von Oxetan in Gegenwart von Base sehr langsam: Unter basischen Bedingungen finden Hydrolysen von Oxiranen um drei Größenordnungen schneller statt als jene von Oxetanen.^[53] Theoretische Studien zum Ursprung dieser Reaktivitätsdifferenz haben verschiedene Erklärungsansätze hervorgebracht: Laut Hoz et al. wird im Falle der dreigliedrigen Oxiranen im Übergangszustand mehr Energie frei und es resultiert eine kleinere Aktivierungsbarriere als im Falle eines Vierringes.^[54] Für den verwandten Fall des Paars Cyclopropan und Cyclobutan argumentieren Houk et al., dass bei Dreiringen der Übergangszustand einen stabilisierenden, aromatischen Charakter aufweist, während der Übergangszustand beim Vierring eher antiaromatisch ist.^[55] Wegen

dieses Unterschieds in der Reaktivität gegen Nucleophile erfordern Ringöffnungen von Oxetanen häufig die Verwendung starker Brønsted- oder Lewis-Säuren oder erhöhte Temperaturen. Oxetane mit Substituenten in der 3-Position neigen noch weniger zur Ringöffnung, da eine Ringspaltung unter nucleophilem Angriff durch ungünstige sterische Wechselwirkungen behindert wird, wie sie etwa bei Reaktionen an einem Neopentylzentrum auftreten.^[56]

Inspiriert durch die Analogie zwischen dem Spirocyclus **1** und Morpholin interessierten wir uns für 2,6-Diazaspiro[3.3]heptane als strukturelle Analoga für Piperazine, welche in pharmazeutisch aktiven Substanzen häufig vorkommen. Im Gegensatz zu Piperazin ist das spirocyclische Gegenstück als Strukturmotiv in der Wirkstoff-Forschung kaum vertreten, hauptsächlich weil keine effiziente Synthesemethode vorhanden ist. Im Laufe unserer Arbeiten fanden wir, dass das spirocyclische Oxetan **72** sich hervorragend als Vorstufe zur Herstellung von „Homospiropiperazinen“ eignet (Schema 13).^[57] Selektive Öffnung des Oxetanrings mit wasserfreiem HBr liefert den Bromalkohol **82**, der sich nach der

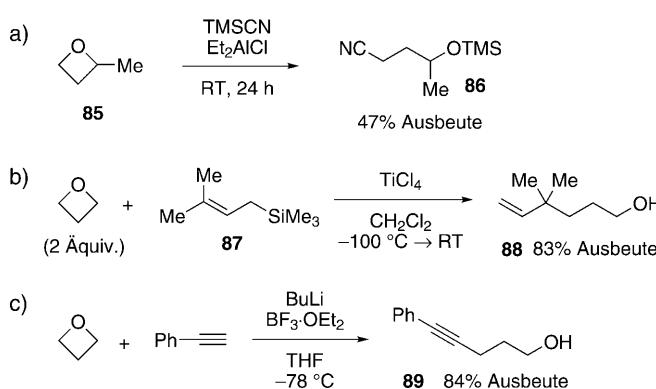


Schema 13. Synthese von 2,6-Diazaspiro[3.3]heptanen aus dem spirocyclischen Oxetan **72**. Bn = Benzyl.

Umwandlung in das Dibromid einfach mit Benzylamin zum Azetidin cyclisieren lässt. Dieses dreistufige Verfahren liefert das 2,6-Diazaspiro[3.3]heptan **83** mit unterschiedlich geschützten Aminogruppen in einer Gesamtausbeute von 76% im Gramm-Maßstab. Ein besonders nützlicher Synthesebaustein, das einfach Boc-geschützte Oxaalatsalz **84**, ist über vier weitere, effiziente Stufen zugänglich.

4.1. Lewis-Säure-vermittelte intermolekulare Reaktionen

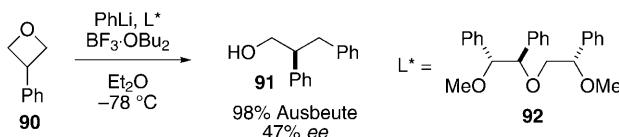
In den 1980er Jahren stellten die Gruppen von Weber und Yamaguchi weitere Untersuchungen zu Oxetanöffnungen an (Schema 14). Mullis und Weber entdeckten die regioselektive Öffnung von 2-Methyloxetan (**85**) mittels einer Kombination von TMSCN und Et_2AlCl .^[58] Das entstehende Nitril **86** wurde in 47% Ausbeute als einziges Regioisomer isoliert (Schema 14a). Carr und Weber berichteten über die Öffnung von Oxetan und 2-Methyloxetan mit Allyltrimethylsilanen (**87**) in Gegenwart von TiCl_4 (Schema 14b).^[59] Yamaguchi und Mitarbeiter entwickelten eine Alkinierung von Oxetan und einigen seiner Derivate, um γ -Hydroxyacetylene (**89**) zu erhalten (Schema 14c).^[60] Die Produkte wurden typischerweise



Schema 14. Lewis-Säure-vermittelte Oxetanöffnungen.

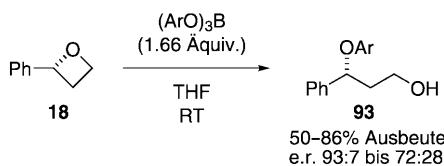
in guten Ausbeuten isoliert, wobei sich $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ als am besten geeignete Lewis-Säure erwies.

In letzter Zeit hat die enantioselektive Ringöffnung von Oxetanen an Bedeutung gewonnen. Zu den ersten Berichten zählte die enantioselektive Öffnung von 3-Phenyloxetan (**90**) mit PhLi und einem chiralen dreizähnigen Liganden **92** (Schema 15).^[61] Mit der optimalen Lewis-Säure $\text{BF}_3\text{-OBu}_2$ wurde das Produkt **91** in hervorragender Ausbeute (98%) und befriedigenden 47% *ee* erhalten. Butyllithium und lithiertes Phenylacetylen konnten ebenfalls verwendet werden, ergaben allerdings geringere Ausbeuten und Selektivitäten.



Schema 15. Enantioselektive Öffnung von 3-Phenyloxetan.

Enantiomer angereichertes 2-Phenyloxetan (**18**) kann regio- und stereoselektiv mit verschiedenen Arylboraten geöffnet werden, wobei β -Aryloxyalkohole **93** erhalten werden (Schema 16).^[62] Hierbei erfolgt die Ringöffnung größtenteils unter Retention der Konfiguration.

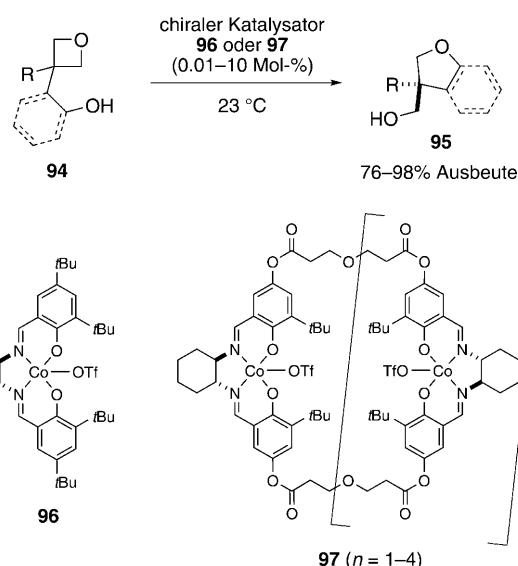


Schema 16. Selektive Öffnung von 2-Phenyloxetan mit Arylboraten.

4.2. Intramolekulare Ringöffnungen

Bach und Mitarbeiter untersuchten die intramolekulare Öffnung 2,3,3-trisubstituierter Oxetane zu ringerweiterten Ethern, Thioethern und Carbonaten.^[63] Loy und Jacobsen dokumentierten die Lewis-Säure-vermittelte, enantioselekti-

ve intramolekulare Ringöffnung von Oxetanen.^[64] Achirale 3,3-disubstituierte Oxetane mit einer distalen Hydroxygruppe wurden bei Raumtemperatur entweder ohne Lösungsmittel oder bei hohen Konzentrationen (z.B. 6 M in CH_3CN) mit katalytischen Mengen eines Cobalt(III)-Salen-Komplexes umgesetzt. Die Ringöffnungsreaktionen führten zu verschiedenen Tetrahydrofuranen **95** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 17). Wie auch bei Epoxidöff-

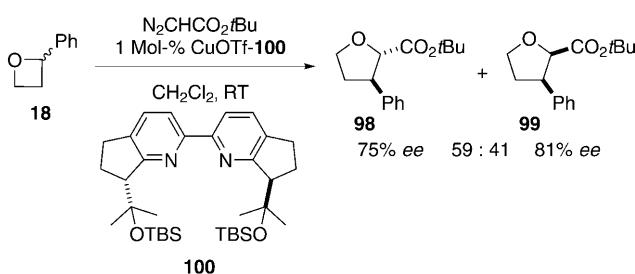


Schema 17. Cobalt(III)-katalysierte enantioselektive intramolekulare Öffnung von Oxetanen nach Jacobsen und Loy.^[64] OTf = Trifluormethansulfonat.

nungsreaktionen beobachtet,^[65] war der dimere Komplex **97** ($n=1$) wirksamer als der monomere Cobalt(III)-Salen-Komplex **96**. So ließ sich mit Katalysatoren vom Typ **97** die Katalysatormenge auf 0.01 Mol-% reduzieren, wobei die umgelagerten Produkte in bis zu 98% Ausbeute und 99% *ee* erhalten wurden. Die erhöhte Reaktivität des Katalysators **97** ($n=1$) kann mit einem kooperativen Dimetallmechanismus gedeutet werden, bei dem gleichzeitig das Nucleophil und, durch Lewis-Säure, das Oxetan aktiviert werden.

4.3. Ringerweiterungen von Oxetanen

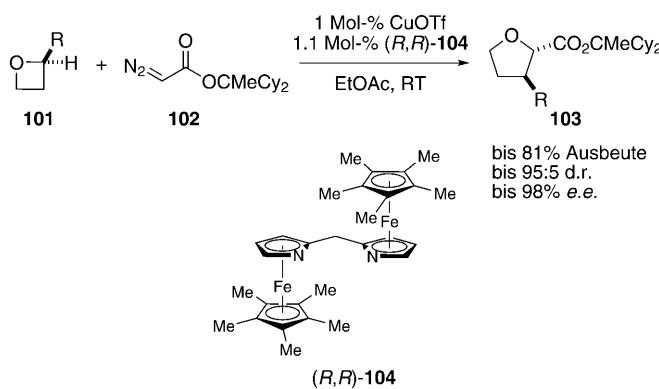
Im Rahmen ihrer Studien zu Übergangsmetall-katalysierten enantioselektiven Reaktionen haben Noyori und Mitarbeiter die Kupfer-katalysierte asymmetrische Ringerweiterung von Oxetanen zu Tetrahydrofuranen beschrieben.^[66] Die Insertion eines Salicylaldimin-chelatisierten Kupfercarbenoids in die C-O-Bindung ermöglicht hierbei die Bildung von substituierten Tetrahydrofuranen in enantiomer angereicherter Form. In der Folge suchten Katsuki und Mitarbeiter nach Verbesserungen dieser Umwandlung. Vorteilhaft für die Generierung enantiomerenangereicherter Produkte war die Verwendung C_2 -symmetrischer Bipyridin-liganden am Kupfer(I)-Zentrum (Schema 18).^[67] Racemisches 2-Phenyloxetan (**18**) wurde mit *tert*-Butyldiazoacetat



Schema 18. Asymmetrische Ringerweiterung eines Oxetans nach Katsumi et al.^[67] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

und einer Mischung aus 1 Mol-% CuOTf und dem Bipyridinliganden **100** umgesetzt, wobei die Produkte **98** und **99** in einem Diastereomerenverhältnis von 59:41, mit dem *trans*-Isomer als Hauptprodukt, erhalten wurden.^[67a,b] Die Umwandlung von 2-Alkinyloxetanen in Tetrahydrofurane erwies sich als noch effizienter, denn die Produkte wurden in 88% Ausbeute an isoliertem Produkt (als *cis/trans*-Gemisch) gebildet. Diese Umwandlung fand Anwendung in der Totalsynthese des *trans*-Whiskylactons und in den formalen Totalsynthesen von (–)-Avenaciolid und (–)-Isoavenaciolid.^[67c–e]

Lo und Fu beschrieben den Einsatz eines Kupfer(I)-Bis(azaferrocen)-Komplexes bei einer Oxetanringerweiterung.^[68] Unter Verwendung von enantiomer stark angereicherten 2-substituierten Oxetanen, einem Diazoacetat und katalytischen Mengen (1 Mol-%) eines Kupfer(I)-Komplexes konnten die ringerweiterten Produkte in guten Ausbeuten sowie guten Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnissen gewonnen werden (Schema 19). Für gute *trans/cis*-Ver-



Schema 19. Ringerweiterung von Oxetanen nach Fu und Lo.^[68] Cy = Cyclohexyl.

hältnisse war der Einsatz sperriger Carbenvorstufen unumgänglich. Die besten Resultate wurden mit dem 1,1-Dicyclohexyl-substituierten Ethyldiazoacetat **102** erzielt. Das Diastereomerenverhältnis der Produkte wurde vorwiegend durch die Art des Kupferkomplexes bestimmt: Verwendung des (R,R)-Bis(azaferrocen)-Liganden **104** lieferte Tetrahydrofurane mit *trans*-konfigurierten Substituenten, die gleiche Umsetzung mit dem enantiomeren Liganden vorwiegend *cis*-konfigurierte Produkte.

5. Eigenschaftsveränderungen durch Oxetane

Wie in der Einleitung skizziert, können Oxetane eine wesentliche Rolle bei der Optimierung wichtiger pharmakokinetischer Eigenschaften von Wirkstoff-Kandidaten spielen. Dieser Abschnitt konzentriert sich auf den Einbau von Oxetanen in für die Wirkstoff-Forschung typische Molekülgerüste und beschreibt die dabei beobachteten Veränderungen der Verbindungseigenschaften.

5.1. Analogie von Oxetaneinheiten zu *gem*-Dimethylgruppen

Die Einführung von sterischer Hinderung verringert oft eine lokale chemische^[69] oder metabolische^[70] Empfindlichkeit von funktionellen Gruppen in der Nachbarschaft. Besonders im Falle von metabolisch labilen Methylengruppen, z. B. in einer Benzylposition, ist es gängige Praxis, den metabolischen Angriff durch Einführung einer *gem*-Dimethyleinheit zu blockieren.^[71] Mehr als 10 % aller Wirkstoffe auf dem Markt enthalten mindestens eine *gem*-Dimethylgruppe, was deren Relevanz in der Wirkstoff-Forschung verdeutlicht.^[4] Der Ersatz von H-Atomen durch Methylgruppen in einem kleinen Molekül bedingt jedoch im Allgemeinen eine signifikante Erhöhung der Lipophilie, was wiederum die physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften der Verbindung ungünstig beeinflussen kann.^[72] Außerdem kann die *gem*-Dimethylgruppe selbst zum Ziel eines metabolischen Angriffs werden.^[73] Die *gem*-Dimethylgruppe ist falltypisch für verschiedene andere Substituenten, die ebenfalls eine in der Wirkstoff-Forschung meist unerwünschte, hohe Lipophilie aufweisen.^[71] Daher sind kleine, stabile Module mit reduzierter Lipophilie und metabolischer Empfindlichkeit erwünscht. Das durch Sauerstoffverbrückung der beiden Methylgruppen einer *gem*-Dimethyleinheit gebildete Oxetan erfüllt genau diese Ansprüche. Der Vierring hat ein ähnliches oder sogar noch etwas kleineres Volumen als die *gem*-Dimethylgruppe, wie aus dem Vergleich der partiellen Molvolumina von Oxetan ($61.4 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) und Propan ($70.7 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) in Wasser hervorgeht. Das etwas kleinere Volumen des Oxetans dürfte auf seine Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken zurückzuführen sein.^[74]

5.2. Oxetane – sperrig und polar

Ursprünglich wurden Oxetane wegen der Möglichkeit untersucht, sterische Hinderung ohne gleichzeitige Erhöhung der Lipophilie einzubauen. Bald aber wurden Oxetaneinheiten auch als Surrogate für Carbonylgruppen angesehen. Die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms im Oxetanring und in einer Carbonylgruppe sind räumlich ähnlich angeordnet, und beide Struktureinheiten sind ähnlich polarisiert; daher liegt eine gewisse Analogie auf der Hand (Abbildung 7, links). Der Ersatz einer Carbonylgruppe durch eine Oxetaneinheit könnte vorteilhaft sein, da Carbonylgruppen, wie sie in Aldehyden, Ketonen und Michael-Akzeptoren vorkommen,^[4] in der Wirkstoff-Forschung wegen ihrer chemischen und metabolischen Anfälligkeit meist gemieden werden. In-

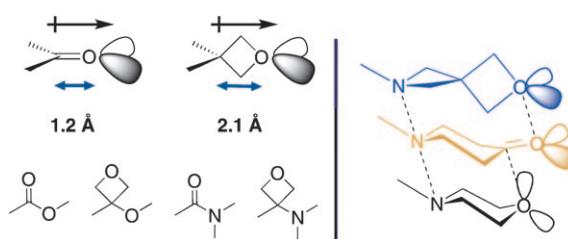


Abbildung 7. Vergleich von Oxetaneinheiten mit anderen polaren Funktionen.^[2b]

folge der leichten Deprotonierbarkeit der α -Stellung von Carbonylgruppen sind Stereozentren an solchen Positionen empfindlich für Epimerisierungen. Carbonsäurederivate wie Ester und Amide, obwohl chemisch relativ stabil, können in einem Organismus enzymatisch leicht gespalten werden. Wirkstoffe mit Oxetaneinheiten anstelle von Carbonylgruppen könnten deshalb interessante Alternativen sein.

Wie in Abbildung 7 (rechts) gezeigt, erscheint ein spirocyclics Oxetan als ein brauchbarer Ersatz für Morphin, eine viel verwendete Struktureinheit in der pharmazeutischen Forschung. Eine Morpholineinheit wird häufig als hydrophiler Rest zur Verbesserung der Löslichkeit lipophiler Verbindungen eingesetzt – zugleich ist sie aber oft das Ziel oxidativer metabolischer Angriffe.

5.3. Einfluss auf die Basizität benachbarter Aminogruppen

Während das Sauerstoffatom eines Oxetans als Lewis-Base eine hohe Elektronendichte anbietet, ist das Oxetanmotiv als Ganzes eine elektronenziehende Gruppe für nahe gelegene funktionelle Gruppen. Dieser abstandsabhängige induktive Effekt der Oxetaneinheit kann genutzt werden, um die Basizität einer nahen Aminogruppe zu verringern. Daten für die Oxetane **58**, **60**, **106** und **107** sowie die Vergleichsverbindung **105** zeigen ein ausgeprägtes Muster in den Aminbasizitäten (Abbildung 8).^[2a] Die Verminderung der Basizität kann annähernd drei pK_a -Einheiten betragen, wenn sich der Oxetanring in α -Stellung zu einer Aminogruppe befindet. Die Abschwächung verringert sich kontinuierlich, je weiter die Oxetaneinheit entfernt ist. Aber selbst bei relativ großem

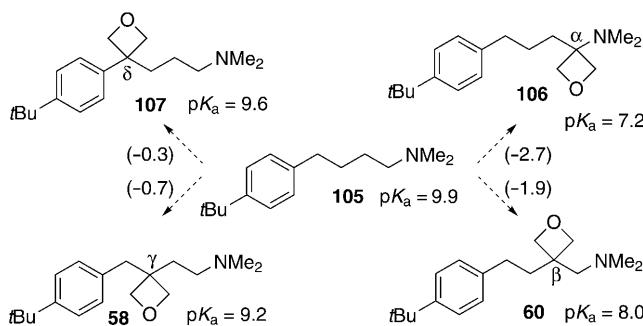


Abbildung 8. Veränderung des pK_a -Wertes eines Amins beim Ersatz einer Methylengruppe durch einen Oxetanring (pK_a -Differenzen in Klammern). pK_a -Werte sind spektrophotometrisch in H_2O bei $24^\circ C$ gemessene Aminbasizitäten.

Abstand, z. B. in δ -Position zur Aminogruppe, wie in **107**, wird noch eine Herabsetzung um 0.3 pK_a -Einheiten beobachtet.

5.4. Lipophilie und Wasserlöslichkeit

Da die Einführung einer Oxetaneinheit die Basizität einer proximalen Aminogruppe markant beeinflussen kann, ist es wesentlich, den Einfluss des Oxetanrings auf die Lipophilie des Molekülgerüsts zu kennen. Für einen Vergleich mit neutralen Verbindungen (z. B. Lactamderivaten) und zur Vermeidung von Komplikationen infolge einer Micellbildung basischer lipophiler Moleküle bei neutralem pH-Wert wurden intrinsische Löslichkeiten bei hohem pH-Wert und die Lipophilien ($\log P$) der neutralen Amine bestimmt.^[2a,b] Wie Abbildung 9 zeigt, wird die Lipophilie drastisch gesenkt,

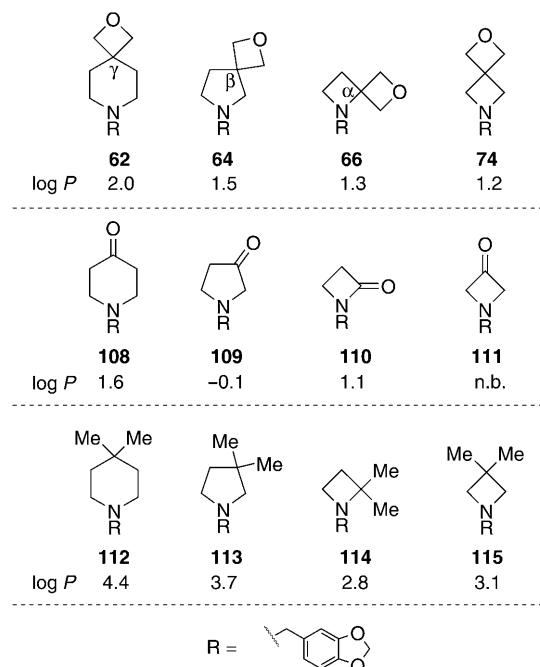


Abbildung 9. Veränderung der Lipophilie beim Austausch einer Carbonyl- oder *gem*-Dimethylgruppe gegen eine Oxetaneinheit. $\log P$ = Lipophilie der neutralen Base; n.b. = nicht bestimmt wegen chemischer Instabilität der Verbindung unter den Messbedingungen.

wenn eine *gem*-Dimethylgruppe durch eine Oxetaneinheit ersetzt wird, z. B. beim Übergang von **112** zu **62** ($\Delta \log P = -2.4$); das entsprechende Aminoketon **108** ist allerdings sogar noch um 0.4 logarithmische Einheiten weniger lipophil als **62**. Während man für **64** und **109** eine Differenz von mehr als einer $\log P$ -Einheit findet, unterscheiden sich die Lipophilien des Oxetans **66** und des β -Lactas **110** nur wenig.

Insgesamt lässt sich schließen, dass Oxetan-haltige Moleküle typischerweise weniger lipophil sind als die entsprechenden *gem*-Dimethyl-substituierten Verbindungen, dass aber die entsprechenden Carbonylverbindungen noch etwas hydrophiler sind. So positioniert sich das Oxetan zwischen einer Carbonyl- und einer *gem*-Dimethylgruppe, wobei es näher bei der Carbonylgruppe liegt.

Der beobachtete Trend in der Lipophilie äußert sich auch in der intrinsischen Wasserlöslichkeit.^[2a,b] Unter den gleichen experimentellen Bedingungen ist eine Carbonylverbindung meist besser löslich als die entsprechenden Oxetan- oder *gem*-Dimethylanaloge. Die Veränderungen in der Reihe **58**, **60**, **105–107** und **116** unterstreichen den Effekt, den die Einführung eines polaren Ethersauerstoffatoms haben kann. Ist ein Oxetanring nahe einer basischen Aminogruppe positioniert, kann der Gewinn an Wasserlöslichkeit moderat sein, da mit einer verringerten Basizität eine Erhöhung der Lipophilie einhergeht (Abbildung 10; **60** und **106**). Wenn die Oxetaneinheit jedoch weiter entfernt eingeführt wird, kann sie die Löslichkeit um mehrere Größenordnungen erhöhen (siehe **116**). Interessanterweise besteht keine lineare Beziehung zwischen dem Abstand zur basischen Aminogruppe und der Löslichkeit: Die Einführung eines Oxetanrings in γ -Position (**58**) führt zu einer höheren Löslichkeit als ein Einbau in β - oder δ -Position.

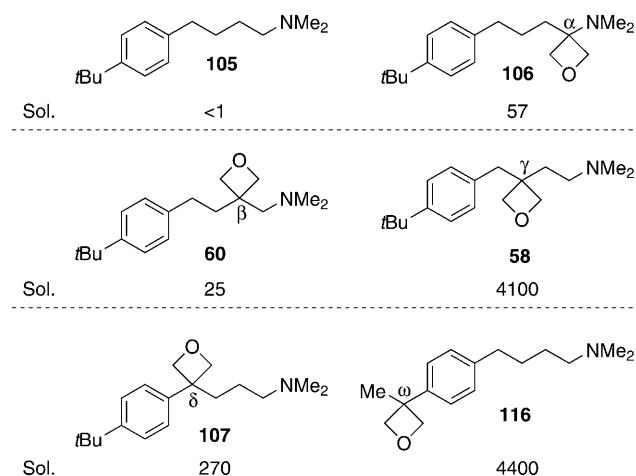


Abbildung 10. Veränderung der Wasserlöslichkeit bei Einführung einer Oxetaneinheit. Sol. = intrinsische thermodynamische Löslichkeit [mg mL^{-1}] in 50 mM Phosphatpuffer bei pH 9.9 und $(22.5 \pm 1)^\circ\text{C}$.

5.5 Metabolische und chemische Stabilität

Viele Leitstrukturen gelangen wegen ihrer metabolischen Instabilität nicht in eine erste klinische Phase. Verschiedene biologische Prozesse werden unter dem Begriff „metabolischer Abbau“ zusammengefasst.^[75] Der Einfluss eines Oxetans auf den oxidativen Phase-I-Metabolismus wurde untersucht und mit dem von Verbindungen verglichen, die anstelle eines Oxetanrings eine Carbonyl- oder eine *gem*-Dimethylgruppe tragen.^[2a,b] Aus diesen Studien ging hervor, dass Verbindungen mit einer Oxetaneinheit zumeist eine geringe oder moderate Neigung zu oxidativem metabolischem Abbau zeigen, wogegen die entsprechenden *gem*-Dimethyl- oder Carbonylverbindungen in menschlichen Lebermikrosomen oft wesentlich schneller abgebaut werden. Wird die Oxetaneinheit in der β - oder γ -Stellung zur Aminogruppe des Pipridinrings positioniert, ist das Ausmaß des metabolischen Abbaus signifikant geringer als bei den entsprechenden Aminoketonen oder *gem*-Dimethyl-substituierten Verbin-

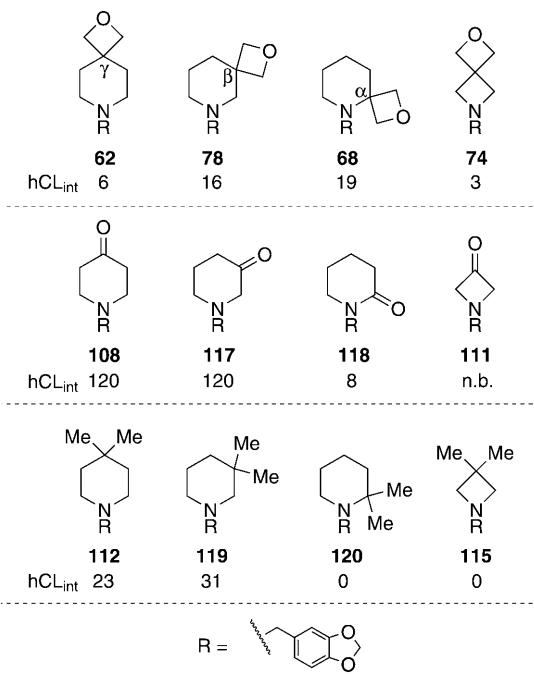


Abbildung 11. Intrinsische Geschwindigkeitskonstanten für den metabolischen Abbau in humanen Lebermikrosomen für eine Auswahl an Oxetan-, Carbonyl- und *gem*-Dimethylverbindungen. hCL_{int} = Intrinsische Geschwindigkeitskonstanten für den metabolischen Abbau [$\text{min}^{-1}/(\text{mg Protein } \mu\text{L}^{-1})$]; n.b. = nicht bestimmt wegen chemischer Instabilität der Verbindung unter den Messbedingungen.

dungen (Abbildung 11). Befindet sich der Oxetanring jedoch in α -Stellung zu einer Aminogruppe, zeigt die Verbindung eine stärkere metabolische Empfindlichkeit – nicht erstaunlich, wenn man die markante Basizitätsvermindernde Wirkung eines α -Oxetanrings und die damit verbundene Erhöhung der Lipophilie bedenkt. Das bemerkenswerte Morphinanalogen **74** zeigt hervorragende metabolische und chemische Stabilitäten, während das metabolische Profil der entsprechenden Carbonylverbindung **111** wegen deren chemischer Instabilität nicht bestimmt werden konnte. Zwar hängt die Empfindlichkeit gegenüber metabolischem Abbau von allen Strukturelementen eines Moleküls ab, weshalb gewisse Trends aufgrund von ausgewählten Untereinheiten nicht verallgemeinert werden sollten – es ist aber bemerkenswert, dass ähnliche Resultate auch bei anderen Oxetanhaltigen basischen Aminen erhalten wurden.

3,3-Disubstituierte Oxetane sind normalerweise chemisch stabil, wie routinemäßig durch zweistündiges Behandeln der Verbindungen mit gepufferten wässrigen Lösungen bei pH 1–10 und 37 °C ermittelt wurde. Diese Stabilität wird auch unter Reaktionsbedingungen beobachtet, die starke Säuren oder eine Kombination von starken Lewis-Säuren und reaktiven Nucleophilen bei erhöhten Temperaturen vermeiden. So kann die Oxetaneinheit oft früh in einer Synthesesequenz eingeführt werden, und Oxetan-haltige Bausteine können einer Vielzahl an Umwandlungen ausgesetzt werden, ohne dass die Oxetaneinheit gefährdet ist. Monosubstituierte Oxetane sind dagegen im Allgemeinen chemisch weniger stabil. So wurde in wässrigen Lösungen bei pH 1 (nicht aber bei höheren pH-Werten) eine gewisse Zersetzung monosub-

stituierter Oxetane beobachtet. Dies sollte bei der Planung chemischer Reaktionen monosubstituierter Oxetane berücksichtigt werden.

5.6. Oxetane in der Wirkstoff-Forschung

1958 haben Gier und Searles über die betäubende, beruhigende und krampflösende Wirkung einfacher Oxetane wie des 3,3-Diethyloxetans auf Ratten berichtet.^[76] Eine jüngere Studie befasste sich mit der betäubenden Wirkung einiger fluorierter Oxetane, doch konnten keine Vorteile gegenüber bereits allgemein verwendeten Anästhetika erkannt werden.^[77] Eine Suche in Strukturdatenbanken zeigt, dass Oxetane vor allem als Oligonucleotidanaloga Verwendung finden. Konformativ eingeschränkte Oxetanderivate von Cytidin (**121**) und Thymidin (**122**) wurden auf ihre Einsetzbarkeit in Antisense-Oligonucleotiden (AON) untersucht (Abbildung 12). Die resultierenden AON-RNA-Hybridisierungsprodukte waren stabiler gegen einen Abbau durch Nukleaseen.

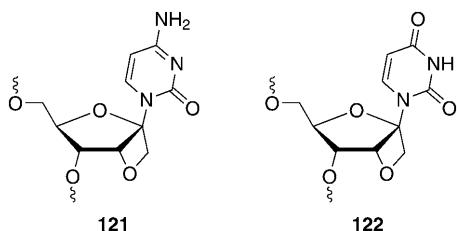


Abbildung 12. Oxetananaloga von Cytidin und Thymidin, eingesetzt in neuartigen Antisense-Oligonucleotiden.^[78]

als ihre natürlichen Gegenstücke.^[78] Es ist jedoch nicht klar, ob diese Stabilität direkt mit der Einführung einer Oxetaneinheit zu tun hat oder ob sie grundsätzlich eine Folge der Gerüstversteifung durch die *cis*-Anellierung mit einem Vierring ist.

Zur Anwendung kamen Oxetane auch bei als Übergangszustandsmimetika entworfenen Inhibitoren gegen Renin, ein Enzym, das von Bedeutung für die Blutdruckregulierung ist (Abbildung 13).^[79] Im Falle des Dihydroxyisosters **123** wird angenommen, dass das Diol Wechselwirkungen mit beiden Aspartaten im aktiven Zentrum eingeht.^[80] Unklar

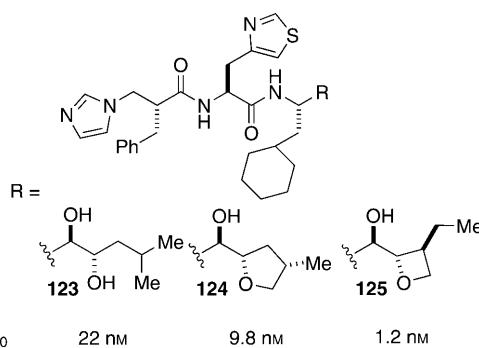


Abbildung 13. Übergangszustandsmimetika für Renin mit gemessenen IC₅₀-Werten als qualitativem Maß für die relativen Bindungsaffinitäten.

bleibt, warum die Bindungsaffinität des Oxetans **125** höher ist als jene des Tetrahydrofurans **124**.

Diederich et al. beschrieben den Einbau eines Oxetans zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit eines Wirkstoff-Kandidaten (Abbildung 14).^[81] In dieser Studie wurde eine mit zwei

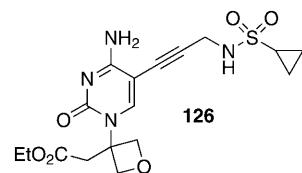


Abbildung 14. Ein Oxetan-haltiger Cytosin-Inhibitor von IspE.

exocyclischen Gruppen dekorierte Cytosingrundstruktur für die Inhibition des Proteins IspE (4-Diphosphocytidyl-2C-methyl-D-erythritol-Kinase; ein Enzym in der nicht über Mevalonat verlaufenden Isoprenoidbiosynthese) optimiert. Da dieses Enzym im Menschen nicht vorkommt, liefert es einen interessanten Angriffspunkt zur Bekämpfung von Pathogenen wie den Erregern der Malaria oder Tuberkulose. Das Nucleosid **126** zeigte eine hemmende Wirkung gegen IspE aus *E. coli* ($K_i = 28.7 \mu\text{M}$). Zwar wiesen mehrere andere Verbindungen dieser Reihe eine verbesserte Aktivität auf, allerdings war Cytosin **126** die einzige vollständig wasserlösliche Verbindung und benötigte keine zusätzlichen Lösungsmittel wie DMSO oder EtOH in einer In-vitro-Bindungsprüfung. Zusätzlich konnte eine Kristallstruktur von IspE aus *A. aeolicus* im Komplex mit **126** bei einer Auflösung von 2.2 Å erhalten werden.

In den letzten Jahren ist das Interesse von Pharmazeuten an „kompakten Modulen“ wieder aufgelebt, d.h. an niedermolekularen mono- und diheterocyclischen oder anellierten Grundgerüsten, die leicht derivatisiert werden können, um Surrogate für bewährte wirkstoffartige Elemente oder Bausteine zu erhalten. In dieser Renaissance bilden Oxetane ein mögliches Standbein, wie aus Publikationen und Patenten ersichtlich ist, die den potenziellen Wert der Modulierung der physikalischen, chemischen und pharmakologischen Eigenschaften mithilfe von Oxetaneinheiten aufzeigen. Es ist offensichtlich, dass Firmen hier einen patentrechtlichen Vorteil erkannt haben und daher Oxetane routinemäßig in ihren Ansprüchen aufführen. Darüber hinaus zeigt das aktuelle Novartis-Patent zu „phenyl-oxetanyl derivatives“^[31] das therapeutische Potenzial von Aryloxetanen auf. Das Interesse an Oxetan wird auch durch den erleichterten Zugang zu neuen und mittlerweile von verschiedenen asiatischen, europäischen und amerikanischen Anbietern erhältlichen (Amino-)Oxetan-Bausteinen gefördert. Eine Nachforschung über die Verwendung von Oxetanen bei Roche ergab allein für das Jahr 2009 sechs Patentschriften auf den Gebieten der Amyloid-Beta-Modulatoren, antiviralen Mittel, purinergischen Rezeptorantagonisten, Phosphoinositid-3-Kinase-Hemmer, NK3-Rezeptorantagonisten, Orexin-Rezeptor-Antagonisten und GABA-A-inversen Antagonisten. In demselben Zeitraum wurden im gesamten pharmazeutischen Sektor Patente für ca. 800 Verbindungen mit einer Oxetaneinheit eingereicht. Bemerkenswert ist, dass durch die Produktion der

Syngenta-Agrochemikalie Oxasulfuron (**15**) die Möglichkeit zur Herstellung einer Oxetanverbindung in industriellem Maßstab demonstriert wurde. Angesichts der steigenden Zahl an zuverlässigen Synthesemethoden für den Einbau von Oxetan darf man davon ausgehen, dass dieser viergliedrige Heterocycles in Zukunft noch häufiger Verwendung finden wird.

6. Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben Oxetane viel Aufmerksamkeit sowohl bei Synthesechemikern als auch in verschiedenen Bereichen der chemischen Industrie erregt. Es wurden neue Methoden zur Synthese von Oxetan-haltigen Verbindungen entwickelt. Unter den entsprechenden Arbeiten finden sich sowohl die Ausarbeitung geeigneter Synthesebausteine, die leicht weiter modifiziert werden können, als auch stereoselektive Transformationen wie diastereoselektive Cycloadditionen und enantioselektive Methyleninsertionen. Darüber hinaus wurden Ringöffnungsreaktionen an Oxetanen erarbeitet, um nützliche Verbindungen herzustellen, die sonst nur schwer zugänglich sind.

Der einfache präparative Zugang hat zu einem verstärkten Einsatz von Oxetanbausteinen in der Wirkstoff-Forschung geführt. Es zeigte sich, dass dieser viergliedrige Heterocycles als polareres Surrogat für stark lipophile Einheiten wie die *gem*-Dimethylgruppe oder als Ersatz für metabolisch und chemisch labile Carbonylgruppen eingesetzt werden kann. Die beachtliche Stabilität von 3,3-disubstituierten Oxetanen und deren bemerkenswerter Einfluss auf Verbindungseigenschaften werden die Verwendung von Oxetanen nicht nur in der pharmazeutischen Industrie fördern, sondern auch in anderen industriellen Bereichen wie der Material- und agrochemischen Forschung.

Die Neuentdeckung des Oxetans in der organischen Synthese und die Prüfung seiner Eigenschaften in der pharmazeutischen Industrie haben gerade erst begonnen. Es ist zu erwarten, dass man noch weitere Methoden für den leichten Einbau in Zielstrukturen finden wird und dass neue Studien unsere Kenntnisse über den Einfluss von Oxetanen auf Verbindungseigenschaften weiter vertiefen werden. Eine Tür hat sich geöffnet für ein breites Spektrum an Anwendungen innerhalb und außerhalb der Wirkstoff-Forschung.

Wir danken F. Hoffmann-La Roche für großzügige finanzielle Unterstützung. J.A.B. dankt Novartis und der Roche Research Foundation für Doktoratsstipendien. Diese Forschung wurde außerdem teilweise mit einem Zuschuss der ETH Zürich unterstützt.

Eingegangen am 18. Dezember 2009
Online veröffentlicht am 28. Oktober 2010

[1] M. Reboul, *Ann. Chim.* **1878**, *14*, 496.

[2] a) G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, H. Fischer, B. Wagner, F. Schuler, L. Polonchuk, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7900–7903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7736–7739; b) G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, A. Buckl, M. Bernas-

coni, M. Märki, T. Godel, H. Fischer, B. Wagner, I. Parrilla, F. Schuler, J. Schneider, A. Alker, W. B. Schweizer, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4588–4591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512–4515; c) G. Wuitschik, E. M. Carreira, M. Rogers-Evans, K. Müller in *Process Chem. Pharm. Ind.* (Hrsg.: K. Gadamasetti, T. Braish), CRC, Boca Raton, **2008**, S. 217–229; d) Details siehe: G. Wuitschik, Dissertation, ETH Zürich, **2008**, DOI: 10.3929/ethz-a-005697432; e) G. Wuitschik, E. M. Carreira, B. Wagner, H. Fischer, I. Parrilla, F. Schuler, M. Rogers-Evans, K. Müller, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227–3246.

[3] Ausgewählte Beispiele aus der neueren Patentliteratur: a) T. Siu, J. Young, M. Altman, A. Northrup, M. Katcher, E. Satyajith, E. Peterson, M. Childers (Merck), US 20100197634, **2010**; b) W. A. Carroll, M. J. Dart, J. M. Frost, S. P. Latshaw, T. Kolas, T. Li, S. Peddi, B. Liu, A. Perez-Medrano, M. Patel, X. Wang, D. W. Nelson (Abbott Laboratories), WO 2010033543, **2010**; c) H. Suzuki, T. Fujimoto, T. Yamamoto (Takeda), WO 2010087467, **2010**; d) D. Kadereit, M. Schaefer, W. Czechitzky (Sanofi-Aventis), WO 2010006704, **2010**; e) P. Bergeron, F. Cohen, A. Estrada, M. F. T. Koehler, K. H. L. Lau, C. Ly, J. P. Lyssikatos, D. F. Ortwine, Z. Pei, X. Zhao, (Genentech), WO 2010014939, **2010**; f) R. Albert, N. G. Cooke, F. Zecri, I. Lewis (Novartis), WO 2009068682, **2009**, g) B. C. Barlaam, C. E. Chuaqui, B. Delouvie, G. Ouvry, T. Wang, J. J. G. Winter (As-trazeneca), WO 2009024825, **2009**; h) H. Knust, M. Nettekoven, E. Pinard, O. Roche, M. Rogers-Evans, (Hoffmann-La Roche), WO 2009016087, **2009**.

[4] Prous Science Integrity, Suche im Mai 2008.

[5] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.

[6] *The Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivatives* (Hrsg.: V. Farina), Pharmacochem. Libr., **1995**, S. 22.

[7] T. C. Boge, M. Hepperle, D. G. Vander Velde, C. W. Gunn, G. L. Grunewald, G. I. Georg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3041–3046.

[8] M. Wang, B. Cornett, J. Nettles, D. C. Liotta, J. P. Snyder, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1059–1068.

[9] a) A. A. L. Gunatilaka, F. D. Ramdayal, M. H. Sarragiotti, D. G. I. Kingston, D. L. Sackett, E. Hamel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2694–2703; b) R. Marder-Karsenti, J. Dubois, L. Bricard, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6631–6637.

[10] N. Shimada, S. Hasegawa, T. Harada, T. Tomisawa, A. Fujii, T. Takita, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1623–1625.

[11] Aufsatz über die biologische Aktivität: a) H. Hoshino, N. Shimizu, N. Shimada, T. Takita, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1077–1078; b) J. Seki, N. Shimada, K. Takahashi, T. Takita, T. Takeuchi, H. Hoshino, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 773–775. Norbeck und Kramer publizierten 1988 die erste Totalsynthese von (–)-Oxetanocin A: D. W. Norbeck, J. B. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7217–7218.

[12] *New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes* (Hrsg.: S. M. Roberts, F. Scheimann), Academic Press, London, **1982**.

[13] J. M. Huang, R. Yokoyama, C. S. Yang, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6111–6114.

[14] a) V. B. Birman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080–2081; b) G. Mehta, S. R. Singh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 967–969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 953–955; c) S. J. Danishefsky, *Asymm. Synth.* **2007**, 251–255; d) M. Inoue, N. Lee, S. Kasuya, T. Sato, M. Hirama, M. Moriyama, Y. Fukuyama, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3065–3075; e) W. He, J. Huang, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 300–308.

[15] C. Li, D. Lee, T. N. Graf, S. S. Phifer, Y. Nakanishi, J. P. Burgess, S. Riswan, F. M. Setyowati, A. M. Saribi, D. D. Soejarto, N. R. Farnsworth, J. O. Falkingham, D. J. Kroll, A. D. Kinghorn, M. C. Wani, N. H. Oberlies, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5709–5712.

[16] S. Omura, M. Murata, N. Imamura, Y. Iwai, H. Tanaka, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1324–1332.

[17] Q. B. Han, J. X. Zhang, Y. Lu, Y. S. Wu, Q. T. Zheng, H. D. Sun, *Planta Med.* **2004**, *70*, 581–584. Ein Derivat, in dem der Oxetanring methanolytisch gespalten wurde, zeigt keine Zytotoxizität.

[18] K. C. Pullaiah, R. K. Surapaneni, C. B. Rao, K. F. Albizati, B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, C. H. He, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3665–3666.

[19] a) J. Reinecke, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368–373; b) K. A. Marshall, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9135–9145; c) J. Wittenberg, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259–8262; d) S. Proemmel, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6199–6206.

[20] J. Loh, R. W. Carlson, W. S. York, G. Stacey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14446–14451.

[21] G. Holan, *Nature* **1971**, *232*, 644–647.

[22] W. Meyer (Ciba-Geigy AG), EP 92-810027, **1992**.

[23] M. K. Koeppe, H. M. Brown, *Agro Food Ind. Hi-Tech* **1995**, *6*, 9–14.

[24] Persönliche Mitteilung, Syngenta AG, **2008**.

[25] S. B. Soloway, P. Vogel, C. H. Aubin le Drian, J. E. Powell (Du Pont de Nemours, E. I., and Co.), US 86–916334, **1986**.

[26] M. Berthelot, F. Besseau, C. Laurence, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 925–931. Die Gleichgewichtskonstanten wurden anhand der Absorption der O-H-Streckschwingung von 4-Fluorphenol bei verschiedenen Basenkonzentrationen ermittelt.

[27] L. Bellon, R. W. Taft, J. L. M. Abboud, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1166–1168.

[28] a) R. West, L. S. Whatley, M. K. T. Lee, D. L. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3227–3229; b) E. Lippert, H. Prigge, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *659*, 81–89.

[29] M. Brandon, M. Tamres, S. Searles, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2129–2134.

[30] H. H. Sisler, P. E. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1135–1136.

[31] Verwandte Studien mit verschiedenen Carbonylverbindungen: a) F. Besseau, M. Lucon, C. Laurence, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 101–107; b) F. Besseau, C. Laurence, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 485–489; c) J. Y. Le Questel, C. Laurence, A. Lachkar, M. Helbert, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 2091–2094.

[32] G. M. Bennett, W. G. Philip, *J. Chem. Soc.* **1928**, 1937–1942.

[33] a) W. D. Gwinn, *Discuss. Faraday Soc.* **1955**, *19*, 43–51; b) J. Fernandez, R. J. Myers, W. D. Gwinn, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 758–759. Die Obergrenze für die Faltung des Oxetanrings wurde bei Raumtemperatur zu 0°20' bestimmt.

[34] Ausgewählte Aufsätze: a) J. A. Porco, S. L. Schreiber in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 151–192; b) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703.

[35] Frühere Aufsätze über Oxetane: a) S. Searles in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19-2 (Hrsg.: A. Weissberger), Wiley-Interscience, New York, **1964**, S. 983–1068; b) S. Searles in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, Oxford, **1984**, S. 363–402.

[36] K. Soai, S. Niwa, T. Yamanoi, H. Hikima, M. Ishizaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1018–1019.

[37] J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410–6424.

[38] a) S. C. Welch, A. S. C. P. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6135–6136; b) S. C. Welch, A. S. C. P. Rao, J. T. Lyon, J. M. Assercq, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 252–257.

[39] K. Okuma, Y. Tanaka, S. Kaji, H. Ohta, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5133–5134; Erweiterung des Substratbereichs: A. O. Fitton, J. Hill, D. E. Jane, R. Millar, *Synthesis* **1987**, 1140–1142.

[40] T. Sone, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1705–1708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1677–1680.

[41] a) T. Bach, K. Jödicke, K. Kather, J. Hecht, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2455–2457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2271–2273; b) T. Bach, K. Jödicke, K. Kather, R. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2437–2445.

[42] M. A. J. Dunstan, M. A. Estiarte, D. Tan, C. Kaub, D. J. R. O'Mahony, R. J. Johnson, M. Cox, W. T. Edwards, M. Wan, J. Kincaid, M. G. Kelly, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3259–3262.

[43] F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360–5361.

[44] M. A. J. Dunstan, M. A. Estiarte, R. J. Johnson, M. Cox, D. J. R. O'Mahony, W. T. Edwards, M. G. Kelly, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6354–6357.

[45] G. H. Berezin (Du Pont de Nemours, E.I., and Co.), US 3297719, **1967**.

[46] J. R. Marshall, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1952**, 467–475.

[47] a) J. A. Wojtowicz, R. J. Polak, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2061–2066; b) A. P. Kozikowski, A. H. Fauq, *Synlett* **1991**, 783–784.

[48] a) P. Yates, A. G. Szabo, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 485–488; b) G. H. Berezin (Du Pont de Nemours, E. I., and Co.), US 3449369, **1969**; c) M. D. T. Moldes, G. Costantino, M. Maranozzi, R. Pellicciari, *Farmaco* **2001**, *56*, 609–613. Aufsatz über Herstellung und Reaktion von Oxetan-3-onen: Y. Dejaeger, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 29–60.

[49] E. Bacqué, J. M. Paris, S. Le Bitoux, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 803–812.

[50] A. R. Abdun-Nur, C. H. Issidorides, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 67–70.

[51] P. J. Hamzik, J. D. Brubaker, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1116–1119.

[52] B. Ringnér, S. Sunner, H. Watanabe, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 141; H. K. Eigenmann, D. M. Golden, S. W. Benson, *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1687–1691.

[53] J. G. Pritchard, F. A. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4162–4165. Kinetische Studien zum Mechanismus der säurekatalysierten Ringöffnung von Oxetanen: M. Lajunen, J.-M. Koskinen, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 788–791.

[54] a) J. L. Wolk, M. Sprecher, H. Basch, S. Hoz, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1065–1069; b) J. L. Wolk, T. Hoz, H. Basch, S. Hoz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 915–918; c) A. Sella, H. Basch, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 416–420. Hoz et al. weisen frühere Behauptungen (H. D. Banks, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2639–2644) zurück, dass die Reaktivitätsdifferenz auf verschiedenen starke Stabilisierungen der positiven Partialladung am reagierenden Zentrum durch das abgehende Alkoxid zurückzuführen sei.

[55] D. Sawicka, K. N. Houk, *J. Mol. Model.* **2000**, *6*, 158–165.

[56] C. G. Derick, D. W. Bissell, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 2478–2486.

[57] a) J. Burkhard, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3525–3526; b) J. A. Burkhard, B. Wagner, H. Fischer, F. Schuler, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3603–3606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3524–3527.

[58] J. C. Mullis, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2873–2875.

[59] S. A. Carr, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2782–2785.

[60] a) M. Yamaguchi, Y. Nobayashi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5121–5122; b) M. Yamaguchi, Y. Nobayashi, I. Hirao, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4261–4266.

[61] a) M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2483–2484; b) M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10699–10708.

[62] F. Bertolini, S. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, M. Pineschi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8998–9007.

[63] T. Bach, K. Kather, O. Kramer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1910–1918, zit. Lit.

[64] R. N. Loy, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786–2787.

[65] L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360–1362.

[66] a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239–5244; b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655–3669.

[67] a) K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **1994**, 1857–1860; b) K. Ito, M. Yoshitake, T. Katsuki, *Heterocycles* **1996**, *42*, 305–317; c) K. Ito, M. Yoshitake, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **1995**, 1027–1028; d) K. Ito, T. Fukuda, T. Katsuki, *Synlett* **1997**, 387–389; e) K. Ito, T. Fukuda, T. Katsuki, *Heterocycles* **1997**, *46*, 401–411.

[68] M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2621–2634.

[69] a) Magnin et al. beschreiben den Schutz eines α -(Acylamino)nitrils vor Hydrolyse durch Einführung von sterischer Hinderung im Aminonitrilteil: D. R. Magnin, J. A. Robl, R. B. Sulsky, D. J. Augeri, Y. T. Huang, L. M. Simpkins, P. C. Taunk, D. A. Betebennner, J. G. Robertson, B. E. Abbo-Offei, A. Y. Wang, M. Cap, L. Xin, L. Tao, D. F. Sitkoff, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, A. Khanna, Q. Huang, S. P. Han, R. A. Parker, L. G. Hamann, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2587–2598; b) Schutz eines Imidazolins vor Hydrolyse mithilfe spezifischer Substituenten: M. von Rauch, M. Schlenk, R. Gust, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 915–927.

[70] a) P. M. Manoury, J. L. Binet, J. Rousseau, F. M. Lefevreborg, I. G. Caverio, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1003–1011; b) Verringerung der Neigung zur Imidspaltung durch sterische Hinderung: A. D. Borthwick, D. E. Davies, P. F. Ertl, A. M. Exall, T. M. Haley, G. J. Hart, D. L. Jackson, N. R. Parry, A. Patikis, N. Trivedi, G. G. Weingarten, J. M. Woolven, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4428–4449; c) Einbau von sterischer Hinderung kann die Glucuronierung reduzieren (Phase-II-Metabolismus): P. Madsen, A. Ling, M. Plewe, C. K. Sams, L. B. Knudsen, U. G. Sidelmann, L. Ynddal, C. L. Brand, B. Andersen, D. Murphy, M. Teng, L. Truesdale, D. Kiel, J. May, A. Kuki, S. H. Shi, M. D. Johnson, K. A. Teston, J. Feng, J. Lakis, K. Anderes, V. Gregor, J. Lau, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5755–5775.

[71] Beispiele: a) J. L. Duffy, T. A. Rano, N. J. Kevin, K. T. Chapman, W. A. Schleif, D. B. Olsen, M. Stahlhut, C. A. Rutkowski, L. C. Kuo, L. X. Jin, J. H. Lin, E. A. Emini, J. R. Tata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2569–2572; b) S. Ahmad, L. M. Doweyko, S. Dugar, N. Grazier, K. Ngu, S. C. Wu, K. J. Yost, B. C. Chen, J. Z. Gougoutas, J. D. DiMarco, S. J. Lan, B. J. Gavin, A. Y. Chen, C. R. Dorso, R. Serafino, M. Kirby, K. S. Atwal, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3302–3310.

[72] Postulierte evolutionsbedingte Präferenz der P450-Enzyme für lipophile Moleküle: F. J. Gonzalez, D. W. Nebert, *Trends Genet.* **1990**, *6*, 182–186. Quantitative Korrelation zwischen metabolischer Stabilität und Lipophilie: a) B. Testa, P. Crivori, M. Reist, P. A. Carrupt, *Perspect. Drug Discovery Des.* **2000**, *19*, 179–211; b) K. A. S. Algailany, J. B. Houston, J. W. Bridges, *Biochem. Pharmacol.* **1978**, *27*, 783–788; c) A. L. Upthagrove, W. L. Nelson, *Drug Metab. Dispos.* **2001**, *29*, 1377–1388.

[73] R. B. Bambal, R. P. Hanzlik, *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *334*, 59–66.

[74] a) J. C. Moore, R. Battino, T. R. Rettich, Y. P. Handa, E. Wilhelm, *J. Chem. Eng. Data* **1982**, *27*, 22–24; b) J. T. Edward, P. G. Farrell, F. Shahidi, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1977**, *73*, 705–714.

[75] Eine breitere Diskussion von Biotransformationen: J. Magdalou, S. Fournel-Gigleux, B. Testa, M. Ouzzine, M. Nencki in *Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, London, 2. Aufl., **2003**, S. 517–543.

[76] a) H. T. Gier, S. Searles, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 355–363; b) Zarudii et al. fanden, dass verschiedene 3,3-disubstituierte Oxetane broncholytische Aktivität bei Katzen zeigen: F. S. Zarudii, D. N. Lazareva, E. S. Kurmaeva, O. B. Chalova, T. K. Kiladze, E. A. Kantor, D. L. Rakhmankulov, *Pharm. Chem. J.* **1985**, *19*, 108–111.

[77] E. I. Eger, II, D. Lemal, M. J. Laster, M. Liao, K. Jankowska, A. Raghavanpillai, A. V. Popov, Y. Gan, Y. Lou, *Anesth. Analg.* **2007**, *104*, 1090–1097.

[78] a) P. I. Pradeepkumar, J. Chattopadhyaya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 2074–2083; b) P. I. Pradeepkumar, N. V. Amirkhanov, J. Chattopadhyaya, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 81–92.

[79] S. H. Rosenberg, K. P. Spina, H. Stein, J. Cohen, W. R. Baker, H. D. Kleinert, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 927–937. Laut den Autoren sind trotz der hohen Bindungsaffinität wegen der mangelnden oralen Verfügbarkeit und des hohen Molekulargewichts noch weitere Verbesserungen notwendig. Im Fall der Carbapanem-Antibiotika brachte der Ersatz einer THF- durch eine Oxetaneinheit keine Verbesserung der Aktivität (S. M. Sakya, T. W. Strohmeyer, P. Bitha, S. A. Lang, Y. I. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1805–1810).

[80] S. Thaisirivongs, D. T. Pals, L. T. Kroll, S. R. Turner, F. S. Han, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 976–982. Aufsatz über Mimetika des Übergangszustands von Renin: W. J. Greenlee, *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 173–236.

[81] A. K. H. Hirsch, M. S. Alphey, S. Lauw, M. Seet, L. Barandun, W. Eisenreich, F. Rohdich, W. N. Hunter, A. Bacher, F. Diegedrich, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2719–2730.