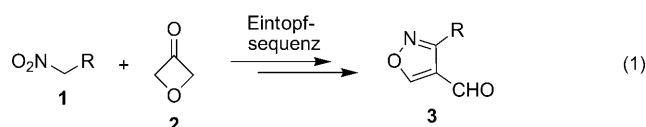


Eine Reaktionskaskade zur Gewinnung von Isoxazolen durch einfache basenvermittelte Umlagerung substituierter Oxetane**

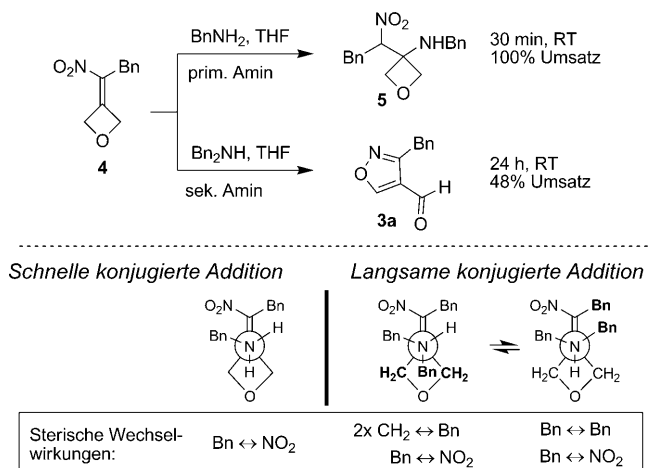
*Johannes A. Burkhard, Boris H. Tchitchanov und Erick M. Carreira**

Heterocyclen spielen in den pharmazeutischen Wissenschaften und in vielen Gebieten der organischen Chemie eine wichtige Rolle. Isoxazole gehören zu den am häufigsten verwendeten stickstoffhaltigen fünfgliedrigen Ringen. Ihre Herstellung ist bereits ausführlich in der Literatur beschrieben, und gewöhnliche Zugangswege umfassen Kondensationen mit Hydroxylamin, Cyclisierungen von Ketoximindianionen und Propargyloximen, und vornehmlich 1,3-dipolare Cycloadditionen.^[1–3] Erstaunlicherweise sind nur wenige der beschriebenen Methoden generell anwendbar, da viele eine geringe Toleranz für funktionelle Gruppen zeigen und bescheidene Regioselektivitäten und Ausbeuten ergeben. Hier berichten wir über einen neuartigen Ansatz zur Herstellung 3,4-disubstituierter Isoxazole **3** durch Kondensation von Nitroalkanen **1** mit 3-Oxetanon (**2**) [Gl (1)].^[4] Dieser Prozess verkörpert nicht nur eine mechanistisch faszinierende Reaktionskaskade, sondern eröffnet auch den präparativen Zugang zu 3,4-disubstituierten Isoxazolen, die im Prozess der Wirkstoffentwicklung deutlich unterrepräsentiert sind. Weil Oxetanon mittlerweile kommerziell verfügbar ist,^[5,6] und weil 3,4-disubstituierte Isoxazole in der Literatur wenig ausführlich beschrieben sind, haben wir den Rahmen dieses fesselnden Prozesses erkundet.



Eines unserer Forschungsprogramme zielt auf die Entwicklung und Untersuchung substituierter Oxetane und Azetidine als niedermolekulare Modulatoren von biophysikalischen und chemischen Schlüsseleigenschaften von pharmazeutisch relevanten Verbindungsklassen.^[7] In diesem Zusammenhang haben wir darüber berichtet, dass 3-(Nitromethylen)oxetan im Allgemeinen ein guter Akzeptor ist, eine

Eigenschaft, die in der Herstellung von oxetanhaltigen Verbindungen von großem Nutzen ist.^[7a,8] So liefert die Behandlung von **4** mit Benzylamin das Produkt **5** der konjugierten Addition binnen 30 min bei RT. Oxetanbausteine sind erst seit kurzem kommerziell erhältlich, doch sie haben bereits beträchtliches Interesse im pharmazeutischen Sektor geweckt (z. B. bei Abbott, AstraZeneca, Genentech, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Takeda).^[8,9] Infolgedessen ist es auch wichtig, ihr Reaktivitätsprofil zu definieren. Bei einer weiteren Betrachtung der Reaktivität haben wir beobachtet, dass die Behandlung von **4** mit Dibenzylamin zu einer unerwarteten Umlagerung und schließlich zur Bildung von Isoxazolcarbaldehyd **3a** führte (Schema 1). Wir vermuten,




Schema 1. Unterschiedliche Reaktivität von Nitromethylenoxetanen gegenüber Benzyl- und Dibenzylamin.

dass der Hauptunterschied zwischen diesen zwei Reaktionsprozessen durch sterische Ansprüche des Nucleophils zustande kommt. Daher ist die Geschwindigkeitskonstante der konjugierten Addition an das Nitromethylenoxetan **4** für Dibenzylamin signifikant kleiner als für BnNH_2 , und statt dieses Prozesses wird durch Deprotonierung eine Reaktionskaskade eingeleitet.

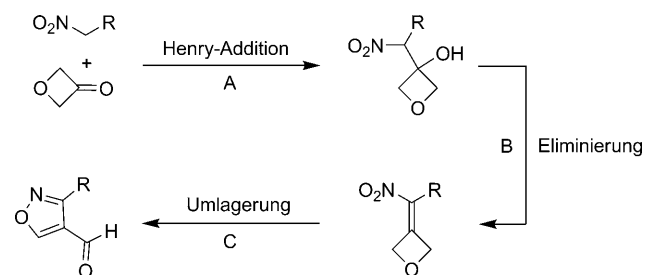
Das Prüfen einer Vielzahl an Basen und Lösungsmitteln ergab, dass im Allgemeinen tertiäre Amine (vor allem *i*Pr₂NEt) für die Bildung der Isoxazole effektiver als andere Basen waren (z. B. Cs₂CO₃, LiHMDS, NaOMe oder Pyridin). Wurde die Reaktion in THF durchgeführt, so wurde eine glatte Bildung der Produkte beobachtet; dagegen wurden in CH₃CN, Pyridin oder MeOH beträchtliche Mengen an oligomeren Nebenprodukten festgestellt.

[*] J. A. Burkhard, B. H. Tchitchanov, 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
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

[*] Wir danken Fabienne Felder für die Herstellung einiger Ausgangsmaterialien und Pablo Rivera Fuentes für die Durchführung von Berechnungen. J.A.B. ist dankbar für Doktoratsstipendien von Novartis und der Roche Research Foundation. Diese Arbeit wurde außerdem mit einem Zuschuss der ETH-Z (0-20449-07) unterstützt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201100260> zu finden.

Die Synthese des Nitroalkenakzeptors erfolgt durch die Kondensation von Oxetan-3-on mit Nitroalkanen. Unsere ersten Erkenntnisse deuteten darauf hin, dass eine Eintopfoperation wie in Schema 2 gezeigt möglich wäre, da Amin-



Schema 2. Zugang zu Isoxazol-4-carbaldehyden über eine Reaktionskaskade.

basen für alle Schritte verwendet werden können, nämlich für die Henry-Addition (Schritt A), die Eliminierung/Kondensation (Schritt B) und, wie oben erwähnt, für die Umlagerung zu Isoxazolen (Schritt C).

Die Henry-Addition gelang am effektivsten mit katalytischen Mengen an Et_3N (typischerweise etwa 0.2 Äquiv.), entweder ohne zusätzliche Lösungsmittel oder bei hohen Konzentrationen in CH_2Cl_2 , und die nachfolgende Eliminierung zum entsprechenden Nitroalken wurde vorzugsweise bei 0.1 M Konzentration mit MsCl und Et_3N bei tiefen Temperaturen durchgeführt. Die besten Resultate wurden erzielt, wenn die Henry-Addition ohne Lösungsmittel getätigt wurde, dann der entstandene Oxetanylkohol in THF gelöst wurde, nach Kühlen auf -78°C Et_3N und MsCl dazugegeben wurden und die Mischung langsam auf RT gebracht wurde. Anschließende Zugabe von $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ und Rühren der Reaktionsmischung für 12 h bei RT führten zur Isolierung des Isoxazols **3a** als Testverbindung in einer Gesamtausbeute von 70%. Nach sorgfältiger Optimierung der individuellen Mengen an Reagentien gelang es uns, das gewünschte Isoxazol **3a** nach den drei Schritten in 82% Ausbeute zu isolieren (Tabelle 1, Nr. 1).

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen waren wir bemüht, den Einsatzbereich der Eintopfsequenz zu ermitteln. Dabei führte der Austausch der Phenylgruppe gegen elektronenreiche und -arme aromatische und heteroaromatische Gruppen zu Produkten in ähnlich hohen Ausbeuten (Tabelle 1, Nr. 2–7). Neben aliphatischen Gruppen (Nr. 8) wurden auch zahlreiche funktionelle Gruppen wie entfernt positionierte Estergruppen, terminale Alkene oder geschützte Amin- und Alkoholfunktionen toleriert (Nr. 9–14). Darüber hinaus wurden Arylnitromethane erfolgreich in die entsprechenden 3-Arylisoxazol-4-carbaldehyde umgesetzt (Nr. 15 und 16). Anhand dieser Vorschrift sind 3,4-disubstituierte Isoxazole, deren selektive Herstellung sonst relativ mühsam ist,^[10] leicht aus kommerziell erhältlichen oder einfach erzeugten Nitroalkanen zugänglich. Die Aldehydfunktion der Produkte bietet einen geeigneten Ausgangspunkt für weitere Funktionalisierungen.^[11]

Um den letzten Schritt der Kaskade zu verstehen, wurden mechanistische Studien durchgeführt. Die Sequenz beginnt

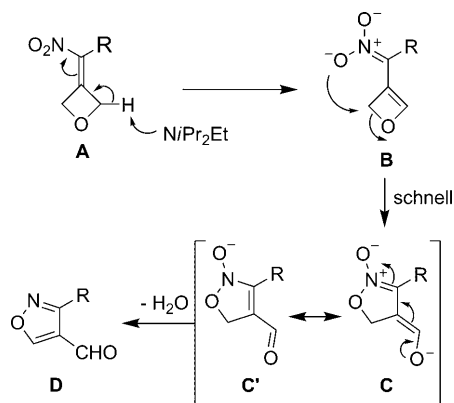
Tabelle 1: Substratbreite der Eintopfsequenz von Isoxazolen.^[a,b]

| | | 1) Et_3N (0.2 Äquiv.) 2) MsCl (1.1 Äquiv.), Et_3N (2.0 Äquiv.), THF 3) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.0 Äquiv.) | | |
|-----|--|--|--------------------------|---------------------|
| Nr. | Substrat, R | Produkt | Ausb. ^[b] [%] | |
| 1 | 1a , Bn | | 3a | 82 |
| 2 | 1b , Piperonyl | | 3b | 75 |
| 3 | 1c , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$ | | 3c | 74 |
| 4 | 1d , CH_2 (3-Pyridyl) | | 3d | 86 |
| 5 | 1e , CH_2 (<i>p</i> - $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) | | 3e | 71 |
| 6 | 1f , CH_2 (<i>p</i> - $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) | | 3f | 60 |
| 7 | 1g , CH_2 (3-Indolyl) | | 3g | 60 |
| 8 | 1h , CH_2Cy | | 3h | 86 |
| 9 | 1i , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ | | 3i | 91 |
| 10 | 1j , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | | 3j | 73 |
| 11 | 1k , $(\text{CH}_2)_3\text{OAc}$ | | 3k | 65 |
| 12 | 1l , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ | | 3l | 85 ^[c] |
| 13 | 1m , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ | | 3m | 65 |
| 14 | 1n , CH_2OTBS | | 3n | 60 |
| 15 | 1o , Ph | | 3o | 62 ^[c] |
| 16 | 1p , <i>p</i> - $t\text{BuC}_6\text{H}_4$ | | 3p | 58 ^[c,d] |

[a] Allgemeine Arbeitsvorschrift: Nitroverbindung (0.75 mmol, 1.0 Äquiv.), Oxetan-3-on (0.98 mmol, 1.3 Äquiv.), THF (0.1 M). [b] Ausbeuten der isolierten Produkte werden angegeben. [c] Die Umlagerung benötigte 48 h. [d] 0.65 mmol des Substrats wurden eingesetzt. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Cy = *c*- C_6H_{11} , TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

beim Nitroalken-Intermediat, das auch beobachtet werden kann, wenn Aliquote der Reaktionsmischung zu verschiedenen Zeitpunkten mit ^1H -NMR-Spektroskopie analysiert

werden. Wird isoliertes Nitroalkan **4** mit $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ in $[\text{D}_8]\text{THF}$ bei RT umgesetzt, so bildet sich binnen 24 h glatt der Isoxazol-4-carbaldehyd **3a**. Außer Ausgangsmaterial und Produkt konnten bei einer ^1H -NMR-spektroskopischen Analyse keinerlei Intermediate festgestellt werden. Interessanterweise konnte in zwei separaten Experimenten, einmal in $\text{CD}_3\text{OD}/[\text{D}_8]\text{THF}$ (1:1) und mit $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, und einmal in THF und einer Mischung aus $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ und $i\text{Pr}_2\text{NEt}\cdot\text{DCl}$ (1:1), keine Eingliederung von Deuterium in das Produkt festgestellt werden. Daraus schließen wir, dass der erste Schritt der Sequenz geschwindigkeitsbestimmend ist und eine Deprotonierung des Oxetans **A** beinhaltet, die zu einem gespannten Oxeten-Intermediat **B** führt (Schema 3). Nachfolgend kann das Nitro-



Schema 3. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

natanion eine Ringöffnung verursachen, wobei vermutlich **C**/**C'** entsteht. Die Dehydratisierung dieses Intermediats würde dann **D** ergeben.

Ein alternativer mechanistischer Weg wäre denkbar, in dem eine elektrocyclische Ringöffnung des Oxetenrings von **B** und eine anschließende konjugierte Addition unter 5-exo-trig-Cyclisierung^[12] zu den Isoxazol-Produkten führen. Die Tatsache, dass 2-unsubstituierte Oxete bei Raumtemperatur Halbwertszeiten von mehreren Stunden in Lösung haben,^[13] spricht jedoch gegen diese Alternative, da wir in ^1H -NMR-spektroskopischen Analysen keine Anhäufung des Intermediats **B** feststellen konnten. Wie bereits diskutiert, bevorzugen wir daher einen Prozess, bei dem nach der Deprotonierung ein schneller intramolekularer Angriff auf den Oxetenring erfolgt, wie dies in Schema 3 gezeigt wird. Energieberechnungen zufolge ist dieser Prozess beträchtlich bevorzugt, da das Intermediat **C** um $24.29\text{ kcal mol}^{-1}$ energieärmer ist als das gespannte Oxet **B**.^[14]

Zusammenfassend haben wir eine neuartige Zugangsroute zu Isoxazolen ausgehend von Nitroalkanen und Oxetan-3-on entwickelt. Diese Eintopfvorschrift ist allgemein anwendbar und ergibt die gewünschten Produkte in hohen Gesamtausbeuten. Die Aldehydprodukte eröffnen darüber hinaus verschiedene Möglichkeiten für weitere Umsetzungen und sind daher vielseitige Heterocyclen für Anwendungen in Synthesen und in der Wirkstoff-Forschung. Das von uns beschriebene Verfahren zeigt eine unübliche und unerwartete Reaktivität von Nitromethyloxetanen auf. Zuvor haben wir

dokumentiert, wie Oxetane für die Regulierung von pharmakokinetischen Eigenschaften von relevanten Strukturen in der Wirkstoff-Forschung gebraucht werden können. Die hier präsentierten Resultate erweitern das Potenzial von Oxetanen als Ausgangspunkt für die Herstellung weiterer Bausteine beträchtlich. Epoxide haben einen gewaltigen Einfluss als Bausteine in der chemischen Synthese gehabt. Jüngste Vorstöße in der Synthese^[15] und der Chemie von Oxetanen lassen darauf schließen, dass diese Homologen der Epoxide ein eigenes Reaktivitätsprofil aufweisen, das ebenso für die Synthese neuer Bausteine herangezogen werden kann.^[16] Daher gehen wir davon aus, dass die Bedeutung von Oxetanen auch in Zukunft wachsen wird.^[17]

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Eintopfreaktionssequenz: In einem 10-mL-Kolben wurden unter Argon die Nitroverbindung (0.75 mmol, 1.0 Äquiv.) und Oxetan-3-on (0.98 mmol, 1.3 Äquiv.) gemischt, und die Mischung wurde auf 0°C gekühlt. Et_3N (0.15 mmol, 0.2 Äquiv.) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 10 min bei 0°C gerührt, danach auf RT erwärmt und weitere 90 min gerührt. In den meisten Fällen bildete sich dabei ein Feststoff. Die Reaktionsmischung wurde mit THF (7.5 mL) verdünnt. Et_3N (1.5 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde zugegeben, und die Lösung wurde auf -78°C gekühlt. MsCl (0.83 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung wurde 30 min bei -78°C gerührt und anschließend über 60 min langsam auf RT erwärmt. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.75 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 12 h bei RT gerührt. Dann wurde sie mit CH_2Cl_2 (15 mL) verdünnt und mit H_2O (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wurde nach Reinigung mit Säulenchromatographie auf Silicagel erhalten.

Eingegangen am 12. Januar 2011

Online veröffentlicht am 28. April 2011

Stichwörter: Aldehyde · Heterocyclen · Nitroverbindungen · Oxetane · Umlagerungen

- [1] Aufsätze: a) B. J. Wakefield in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Band 11 (Hrsg.: E. Schaumann), Georg Thieme, Stuttgart, **2001**, S. 229–288; b) L. Carlsen, D. Döpp, H. Döpp, F. Duus, H. Hartmann, S. Lang-Fugmann, B. Schulze, R. K. Smalley, B. J. Wakefield in *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*, Band E8a (Hrsg.: E. Schaumann), Georg Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 45–204; c) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 925–958.
- [2] a) T. V. Hansen, P. Wu, V. V. Fokin, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7761–7764; b) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210–216; c) S. Grecian, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8409–8411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8285–8287.
- [3] Die Herstellung der verwandten Isoxazoline wurde in unserem Laboratorium untersucht: a) P. Aschwanden, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2331–2333; b) J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2128–2131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2082–2085.
- [4] Übersichten zur Chemie der Nitrogruppe: a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**;

- b) *Nitro Compounds—Recent Advances in Synthesis and Chemistry: Organic Nitro Chemistry Series* (Hrsg.: H. Feuer, A. T. Nielsen), VCH, Weinheim, **1990**; zur Chemie von Oxetan-3-on und verwandten Ketonen: c) Y. Dejaegher, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 29–60.
- [5] Oxetan-3-on ist von mehr als 50 Anbietern kommerziell erhältlich, beispielsweise von Synthony und Aldrich. Ein aktueller Beicht zur Au-katalysierten Bildung von Oxetan-3-onen: L. Ye, W. He, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550–8551.
- [6] Oxetan-3-on ist auch der Ausgangspunkt für die Herstellung von 3-Aminooxetanen: P. J. Hamzik, J. D. Brubaker, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1116–1119.
- [7] Oxetane: 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. Bernasconi, M. Marki, 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, B. Wagner, H. Fischer, I. Parrilla, F. Schuler, M. Rogers-Evans, K. Müller, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227–3246; Azetidine: d) 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; e) J. Burkhard, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3525–3526; f) J. A. Burkhard, C. Guérot, H. Knust, M. Rogers-Evans, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1944–1947.
- [8] H. Knust, M. Nettekoven, E. Pinard, O. Roche, M. Rogers-Evans (F. Hoffmann-La Roche AG), WO 2009153180, **2009**.
- [9] Ausgewählte Beispiele aus der neuesten Patentliteratur: a) T. Siu, J. Young, M. Altman, A. Northrup, M. Katcher, E. Satthyajith, E. Peterson, M. Childers (Merck), US 20100197634, **2010**; b) W. A. Carroll, M. J. Dart, J. M. Frost, S. P. Latshaw, T. Kolasa, 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. Czechtizky (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 (Astrazeneca), WO 2009024825, **2009**; h) H. Knust, M. Nettekoven, E. Pinard, O. Roche, M. Rogers-Evans (Hoffmann-La Roche), WO 2009016087, **2009**.
- [10] Selektive Synthesen durch dipolare Cycloadditionen beinhalten oft eine intramolekulare Variante. Siehe z. B.: a) A. Hassner, K. S. K. Murthy, A. Padwa, U. Chiacchio, D. C. Dean, A. M. Schoffstall, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5277–5286; b) J. L. Duffy, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3783–3785. Intermolekulare Cycloadditionen ergeben häufig Isomerengemische: c) M. W. Davies, R. A. J. Wybrow, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *Chem. Commun.* **2001**, 1558–1559; d) C. K. Y. Lee, C. J. Easton, M. Gebara-Coghlan, L. Radom, A. P. Scott, G. W. Simpson, A. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 2031–2038.
- [11] Diese Art von Isoxazol-4-carbaldehyden wurde früher nur in geringen Ausbeuten hergestellt: a) P. Caramella, E. Cereda, *Synthesis* **1971**, 433–434; b) L. Toma, P. Quadrelli, G. Perrini, R. Gandolfi, C. Di Valentin, A. Corsaro, P. Caramella, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4299–4309; c) A. Balsamo, I. Coletta, A. Guglielmotti, C. Landolfi, F. Mancini, A. Martinelli, C. Milanese, F. Minutolo, S. Nencetti, E. Orlandini, M. Pinza, S. Rapposelli, A. Rossello, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 157–168; d) W. Zheng, A. Degterev, E. Hsu, J. Yuan, C. Yuan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4932–4935; e) W. R. Ewing, J. Li, R. B. Sulsky, A. S. Hernandez (Bristol-Myers Squibb), US 20060079562, **2006**.
- [12] W. M. Best, E. L. Ghisalbert, M. Powell, *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 388–389.
- [13] a) L. E. Friedrich, P. Y.-S. Lam, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 306–311; b) P. C. Martino, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5429–5430.
- [14] Die Berechnung der Strukturen erfolgte durch Energieminimierung auf dem B3LYP/6-311G(d,p)-Niveau mit Gaussian09: Gaussian09, Revision A.1, M. J. Frisch, et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [15] T. Sone, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1705–1708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1677–1680.
- [16] R. N. Loy, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786–2787. Siehe auch Lit. [5].
- [17] Ein Aufsatz über Oxetane: J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9236–9251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052–9067.