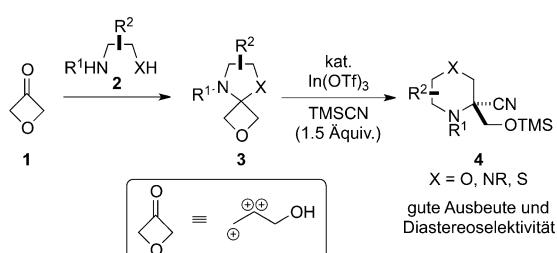


Ringerweiterung von Oxetan-3-on-abgeleiteten Spirocyclen: ein praktischer Zugang zu gesättigten Stickstoffheterocyclen**

Stefan A. Ruider, Steffen Müller und Erick M. Carreira*

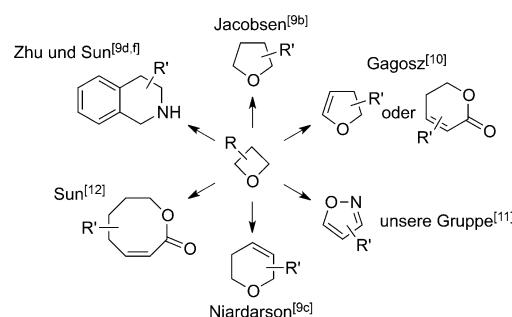
Oxetane fanden in den letzten Jahren vermehrt Einzug in die Medizinalchemie. Sie werden von Pharmachemikern gerne verwendet, um entscheidende physikochemische und metabolische Eigenschaften von potenziellen Wirkstoffen zu modulieren.^[1] Im Zuge dieser Entwicklung wurden neue Synthesewege für den Einbau von Oxetanen in biologisch aktive Verbindungen beschrieben,^[2] und mittlerweile ist eine beträchtliche Zahl an Oxetanbausteinen kommerziell erhältlich.^[3] Das Potenzial dieser neuartigen Strukturen, auch als Ausgangsverbindungen für die chemische Synthese zu dienen, ist jedoch weit weniger umfassend erforscht. Hier berichten wir über eine neuartige Strategie, welche einen einfachen und praktischen Zugang zu biologisch wichtigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclen ermöglicht. Diese Methode beruht auf dem einzigartigen Reaktivitätsprofil von Aminalen, Halbaminalethern und -thioethern **3**, die sich von 3-Oxetanon (**1**) ableiten (Schema 1). Eine Vielzahl an hochfunktionalisierten Morpholinen ($X = O$), Thiomorpholinen ($X = S$), und Piperazinen ($X = NR$) sind somit stereoselektiv und in guter Ausbeute zugänglich.



Schema 1. Die katalytische Ringerweiterung von 3-Oxetanon-abgeleiteten Spirocyclen **3** zu biologisch wichtigen Heterocyclen **4**.

Oxetan-3-on (**1**) ist eine der wichtigsten Ausgangsverbindungen zur Synthese von Oxetan-enthaltenden Molekülen.^[1a,c,2,4] Hierbei wird insbesondere die Elektrophilie von Keton **1** ausgenutzt. Außerdem können Oxetanringe unter

Brönsted-Säure-Katalyse^[5] und Lewis-Säure-Katalyse, zum Beispiel mit Et_2AlCl ,^[6] TiCl_4 ,^[7] und $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$,^[8] inter- und intramolekular nukleophil geöffnet werden. Über elegante enantioselektive Oxetanringöffnungsreaktionen basierend auf diesen Aktivierungsmodi wurde ebenso berichtet. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Oxetanöffnungsreaktionen zur Synthese von nützlichen Heterocyclen, unter anderem von Tetrahydrofuranen,^[9b] Dihydrofuranen und Dihydropyranen,^[10] Isooxazolen,^[11] Dihydropyranen,^[9c] ζ -Lactonen^[12] und Tetrahydroisochinolinen^[9d,f] beschrieben (Schema 2). Der Ringöffnungsreaktion geht jedoch oftmals eine mehrstufige Synthese der entsprechenden Ausgangsmaterialien voraus, was die Effizienz dieser Methoden begrenzt.



Schema 2. Aktuelle Beispiele für die Öffnung von Oxetanen zur Synthese von Heterocyclen.

Obwohl 3-Oxetanon (**1**) inzwischen relativ günstig im Handel erhältlich ist,^[3] wurde es bisher hauptsächlich für den Einbau von Oxetanen in größere Moleküle genutzt. Beachtet man jedoch das Keton **1** als ein hydroxysubstituiertes C_3 -Synthon mit zwei vicinalen elektrophilen Kohlenstoffatomen, ergeben sich interessante Ansatzpunkte für eine anderweitige Verwendung von Oxetan-3-on (**1**) in der organischen Synthese (Schema 1). Zum Beispiel könnte das gleichzeitige Ansprechen beider elektrophiler Reaktivitätszentren – unter Einbezug der Ringspannung und der ausgeprägten Lewis-Basizität des Oxacyclobutans^[13] – zu der Entwicklung einer neuartigen Reaktionskaskade genutzt werden.

Wir haben beobachtet, dass Kondensation von Keton **1** mit β -Heteroatom-substituierten Aminen **2** Spirocyclen **3** in guter Ausbeute liefert. Es erschien uns plausibel, dass die Oxetane **3** unter Säurekatalyse und nach Zugabe eines externen Nukleophils gesättigte N-Heterocyclen **4** liefern könnten. Ausgehend von **1** und einfach erhältlichen β -Heteroatom-substituierten Aminen **2** könnten somit biologisch wichtige Morpholine, Thiomorpholine und Piperazine mit einem neuartigen und bisher schwer zugänglichen Substitu-

[*] S. A. Ruider,^[+] Dr. S. Müller,^[+] Prof. Dr. E. M. Carreira
ETH Zürich, HCl H335, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.
[**] Wir danken der ETH Zürich und dem Schweizer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die großzügige finanzielle Unterstützung. S.M. dankt dem Postdoktorandenprogramm der ETH Zürich und dem Marie-Curie-Maßnahmen-COFUND-Programm für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201306563> zu finden.

tionsmuster schnell aufgebaut werden.^[14] Außerdem würde eine solche Reaktion ein seltenes Beispiel für eine Ringerweiterung von Oxazolidinen darstellen,^[15] und somit die Nützlichkeit von **1** als ein vielseitig verwendbares Reagens in der organischen Synthese unterstreichen.

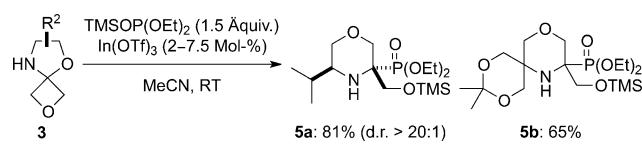
Unsere Studien begannen mit dem Oxazolidin **3a** ($R^1 = H$, $R^2 = iPr$, $X = O$), einfach zugänglich aus 3-Oxetanon (**1**) und Valinol. Zur Bestimmung der optimalen Versuchsbedingungen wurden verschiedene Lewis- und Brønsted-Säuren in Gegenwart von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) getestet (für eine ausführliche Beschreibung der Optimierungsstudien,

siehe die Hintergrundinformationen). Letztlich konnte das Morpholin **4a** in 92 % Ausbeute und mit einer exzellenten Diastereoselektivität von >20:1 isoliert werden, wenn die Reaktion mit Indium(III)-triflat (2 Mol-%) im Beisein von TMSCN in Acetonitril durchgeführt wurde (Schema 3). Die Methode konnte auf eine Vielzahl von Oxazolidinen ange- wendet werden. Substrate mit sekundären, alkylierten, aryl- lierten und benzylisierten Aminen lieferten die entsprechen- den Morpholine **4b–j** in guter Ausbeute und hoher Diaste- reoselektivität.

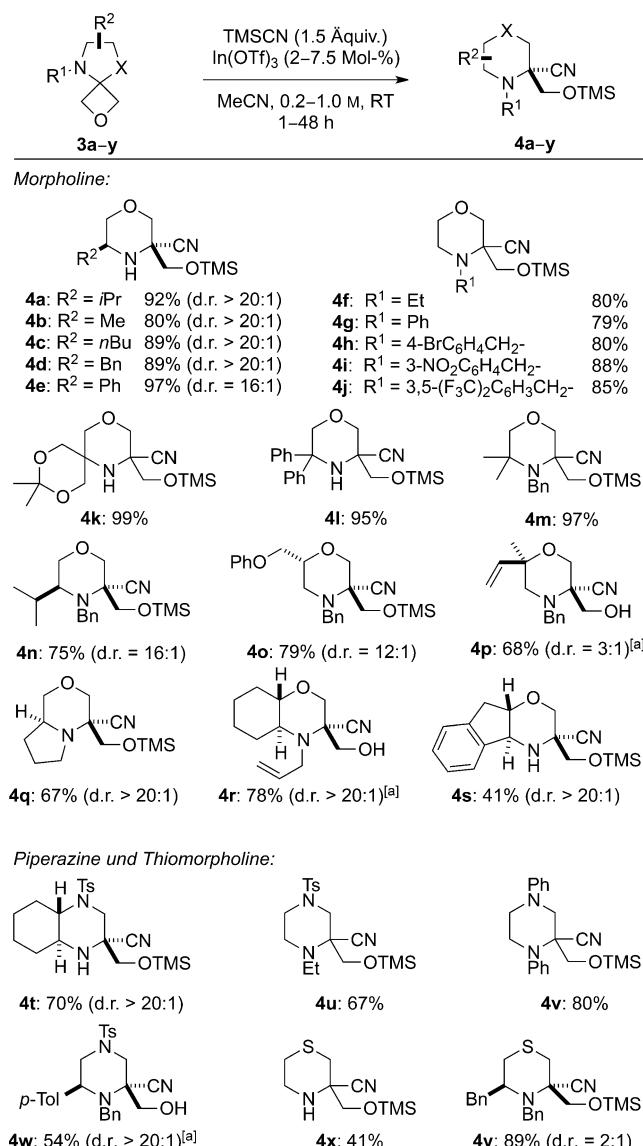
Die Anwesenheit eines säurelabilen Acetonids hatte keinen negativen Einfluss auf die Reaktionskaskade, und das Morpholin **4k** wurde in quantitativer Ausbeute isoliert. Unterschiedliche Substitutionsmuster an den Oxazolidinringen wurden im Hinblick auf Ausbeute und Diastereoselektivität gleichermaßen gut toleriert und führten zu den Morpholinen **4l–p** (Schema 3). Tricyclische Systeme lieferten die anellierten Morpholine **4q–s**. Die Ringerweiterung von Imidazolidi- nen und Thiazolidinen mit cyclischem, mono- oder nicht- substituiertem Rückgrat lieferte die Piperazine **4t–w** sowie die Thiomorpholine **4x** und **4y**. Die Bildung von **4p**, **4r**, und **4w** erforderte die Zugabe einer stöchiometrischen Menge an $BF_3 \cdot OEt_2$, um die Umlagerung der Strecker-Intermediate herbeizuführen. Die Ringerweiterungsreaktion lief mit Aus- nahme von **4p** und **4y** (d.r. = 3:1 bzw. d.r. = 2:1) stets mit hoher Diastereoselektivität ab (d.r. = 12:1 bis >20:1).

Das ungewöhnliche Substitutionsmuster der Produkte resultiert aus dem einzigartigem inhärentem Reaktivitäts- profils von 3-Oxetanon (**1**), und keine allgemeinen Protokolle für die Synthese von ähnlichen Morpholinen, Thiomorpholi- nen und Piperazinen sind uns bekannt.^[16] Eine SciFinder- Datenbanksuche ergab weiterhin, dass 68 % aller Morpholine nur am Ring-Stickstoffatom substituiert sind, wohingegen weniger als 1 % eine geminale C-Substitution neben dem Ring-Stickstoffatom aufweisen (für weitere Einzelheiten, siehe die Hintergrundinformationen). Unsere Methode bietet somit einen einfachen und praktischen Zugang zu neuartigen gesättigten N-Heterocyclen.

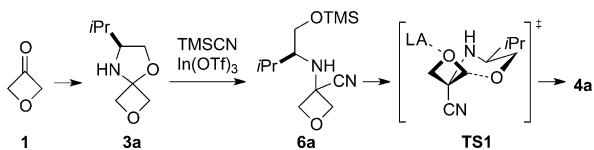
Die Ringerweiterung gelingt auch mit anderen Nukleo- philen. Wenn anstelle von TMSCN beispielsweise Diethyl- trimethylsilylphosphit verwendet wird, werden Phosphonate **5a** und **5b** erhalten (Schema 4).



Schema 4. Synthese von Phosphonaten **5**.



Schema 3. Substratspektrum der katalytischen Ringerweiterung von **3**. Die Reaktionen wurden mit **3** (0.50 mmol), TMSCN (0.75 mmol), und $In(OTf)_3$ (2–7.5 Mol-%) in MeCN (0.2–1.0 M) bei RT durchgeführt. Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Produkte nach säulenchromatographischer Aufreinigung. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch 1H -NMR-spektroskopische Analyse der nichtaufgereinigten Reaktionsmischung bestimmt. [a] Die Mischung wurde nach vollständigem Umsatz des Startmaterials mit MeCN auf eine Konzentration von 0.1 M verdünnt und mit $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.75 mmol) versetzt.



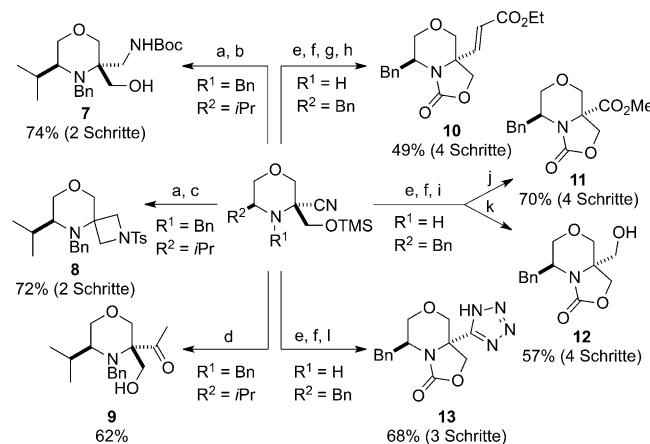
Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung von Morpholin **4a**.

nimmt das Nitril (A-Wert: 0.21)^[17] eine axiale und die Seitenkette (Isopropyl) eine äquatoriale Position ein. Dieses Szenario wird auch durch Röntgenstrukturanalysen gestützt, welche die angenommene relative Konfiguration der Produkte bestätigen (siehe die Hintergrundinformationen).^[18]

Zusätzliche Experimente lieferten Ergebnisse, die eine ungewöhnliche Rolle für In^{III} als Lewis-Säure implizieren. Wird das Strecker-Produkt **6a** auf anderem Wege hergestellt und mit In(OTf)₃ (2 Mol-%) versetzt, wurde anstelle der Ringerweiterung von **6a** nur dessen langsame Zersetzung beobachtet. **4a** konnte hingegen in sehr guter Ausbeute von 91 % und d.r. > 20:1 isoliert werden, wenn dem gleichen Reaktionsansatz katalytische Mengen von TMSCN (20 Mol-%) zugeführt wurde. Dieselben Ergebnisse lieferten Versuche, bei denen als Lewis-Säure InCl₃ (3 Mol-%) verwendet wurde; allerdings verlangsamt sich die Reaktion in diesem Fall. Des Weiteren konnte TMSOTf, welches sich unter den Reaktionsbedingungen möglicherweise *in situ* bildet, als aktiver Katalysator ausgeschlossen werden. Das Nitril **6a** ergab in Gegenwart von TMSOTf (10 Mol-%) nur ein komplexes Gemisch verschiedener Produkte. Im Beisein katalytischer Mengen von TMSCN (20 Mol-%) ergab sich wieder ein geordneter Reaktionsverlauf, jedoch konnte das Morphinol **4a** zusammen mit seinem O-desilyliertem Derivat nur in einer verminderten Ausbeute von insgesamt 58 % isoliert werden. Auch TMSCN alleine erwies sich als katalytisch inaktiv. Aus diesen Experimenten ergibt sich die Frage nach der tatsächlichen Art der katalytisch aktiven Spezies, welche während des Reaktionsverlaufes gebildet wird. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um einen genaueren Einblick in den Mechanismus dieses Prozesses zu gewinnen.

Unsere Produkte sind hochfunktionalisiert, wodurch sich viele Ansatzpunkte für weitere Derivatisierungen zu wertvollen Bausteinen für die Medizinalchemie ergeben. Das Morphinol **4n** dient zum Beispiel als Ausgangspunkt für die Synthese des Amins **7** und des Azetidins **8** über Nitrilreduktion und Boc-Schützung bzw. N-Tosylierung und anschließenden Ringschluss. Wenn **4n** mit Methylolithium versetzt wird, erhält man das Methylketon **9**. Ausgehend von dem Morphinol **4d** konnten auch die anellierten Derivate **10–13** erhalten werden. Desilylierung von **4d**, Bildung des entsprechenden Oxazolidinons, Überführung des Nitrils in einen Aldehyd und abschließende Wittig-Olefinition liefern den α,β -ungesättigten Ester **10**. Hydrolyse des Nitrils des intermediären Oxazolidinons führt nach Veresterung zu Ester **11** bzw. nach Reduktion zum Alkohol **12**, während Cycloaddition des Oxazolidinons mit Natriumazid das Tetrazol **13** lieferte (Schema 6).

Zusammenfassend haben wir eine effiziente Methode für die katalytische Ringerweiterung von 3-Oxetanon-abgeleiteten



Schema 6. Derivatisierungsbeispiele der Morphinolprodukte. Reagenzien und Bedingungen: a) LiAlH₄, THF, 0 °C; dann 70 °C. b) Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂/MeOH, 0 °C auf RT. c) TsCl, NEt₃, DMAP, THF, 0 °C auf RT; dann KOH, TsCl, THF, 75 °C. d) MeLi, THF, 0 °C auf RT; dann 2 M HCl. e) TBAF, THF, 0 °C. f) COCl₂, Toluol, 0 °C. g) Raney-Ni, NaH₂PO₂·H₂O, py/H₂O/AcOH, 50 °C. h) Ph₃PCHCO₂Et, CH₂Cl₂, RT. i) 6 M HCl, AcOH, 80 °C. j) TMSCHN₂, Benzol, MeOH, RT. k) iBuO-C(O)Cl, N-Methylmorpholin, THF; dann NaBH₄, H₂O, 0 °C. l) NaN₃, ZnBr₂, H₂O/iPrOH, 110 °C.

ten Spirocyclen zu neuartigen N-Heterocyclen beschrieben. Die Reaktionskaskade zeichnet sich durch ein breites Substratspektrum, einfach zugängliche Startmaterialien und eine hohe Diastereoselektivität aus. Die einzigartige inhärente Reaktivität von 3-Oxetanon ermöglicht einen schnellen und einfachen Zugang zu Morphininen, Piperazinen und Thiomorpholinen mit einem ungewöhnlichen, und bisher schwer zugänglichen Substitutionsmuster. Angesichts der Tatsache, dass gesättigte N-Heterocyclen wichtige Substrukturen vieler biologisch aktiver Verbindungen sind, sollten die Neuartigkeit sowie die hohe Funktionalisierung unserer Produkte von großem Wert für Medizinalchemiker in der Wirkstoffentwicklung sein. Lag der Fokus in der Vergangenheit noch primär auf der Entwicklung von neuen Synthesewegen für Oxetanmodule, könnte in Zukunft die Erforschung des ungenutzten Reaktionspotenzials von Oxetanen an Bedeutung gewinnen. Mit der von uns beschriebenen Ringerweiterungsreaktion von 3-Oxetanon-abgeleiteten Spirocyclen zeigen wir neue Ansatzpunkte für die Verwendung von 3-Oxetanon als ein vielseitig verwendbares C₃-Synthon auf. Während laufend neue Arbeiten das Reaktivitätsprofil von Oxetan weiter erforschen, könnten Oxetane als Epoxidhomologe in Zukunft eine ähnliche Rolle in der organischen Synthese einnehmen wie Epoxide.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In(OTf)₃ (5.6 mg, 0.01 mmol, 2 Mol-%) und TMSCN (101 μ L, 0.75 mmol, 1.5 Äquiv.) wurden zu einer Lösung aus Oxazolidin **3a** (79 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeCN (1.2 mL) gegeben und die Mischung wurde anschließend 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde in eine gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen, und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und dann im Vakuum eingeengt. Der

Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel (Hexan/Essigsäureethylester 4:1) aufgereinigt. Das Morpholin **4a** (119 mg, 0.46 mmol, 92 %) wurde als ein farbloses Öl erhalten.

Eingegangen am 27. Juli 2013
Online veröffentlicht am 23. September 2013

Stichwörter: Heterocyclen · Homogene Katalyse · Oxetane · Reaktionskaskaden · Ringerweiterung

- [1] 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. 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, B. Wagner, H. Fischer, I. Parrilla, F. Schuler, M. Rogers-Evans, K. Müller, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227–3246.
- [2] Übersichtsartikel: J. A. Burkhardt, G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. 2010, 122*, 9236–9251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052–9067.
- [3] Oxetanbausteine sind kommerziell erhältlich. Wir danken SpiroChem. AG für die großzügige Spende von 3-Oxetanon.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) A. P. Kozikowski, A. H. Fauq, *Synlett 1991*, 783–784; b) P. J. Hamzik, J. D. Brubaker, *Org. Lett. 2010, 12*, 1116–1119; c) B. O. Beasley, G. J. Clarkson, M. Shipman, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2951–2953.
- [5] a) L. Smith, G. Wode, T. Widhe, *Z. Phys. Chem. 1927, 130*, 154–166; b) J. Hoste, F. Govaert, *Bull. Soc. Chim. Belg. 1949, 58*, 157–166.
- [6] J. C. Mullis, W. P. Weber, *J. Org. Chem. 1982, 47*, 2873–2875.
- [7] S. A. Carr, W. P. Weber, *J. Org. Chem. 1985, 50*, 2782–2785.
- [8] 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; c) A. Kurek-Tyrlik, J. Wicha, *Tetrahedron Lett. 1988, 29*, 4001–4004.
- [9] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *Tetrahedron 2001, 57*, 2621–2634; b) R. N. Loy, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc. 2009, 131*, 2786–2787; c) B. Guo, G. Schwarzwälder, J. T. Njardarson, *Angew. Chem. 2012, 124*, 5773–5776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5675–5678; d) Z. Chen, B. Wang, Z. Wang, G. Zhu, J. Sun, *Angew. Chem. 2013, 125*, 2081–2085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2027–2031; e) Z. Wang, Z. Chen, J. Sun, *Angew. Chem. 2013, 125*, 6817–6820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6685–6688; f) Z. Chen, Z. Wang, J. Sun, *Chem. Eur. J. 2013, 19*, 8426–8430.
- [10] C. Grönner, S. Kramer, Y. Odabachian, F. Gagasz, *J. Am. Chem. Soc. 2012, 134*, 828–831.
- [11] J. A. Burkhardt, B. H. Tchitchanov, E. M. Carreira, *Angew. Chem. 2011, 123*, 5491–5494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5379–5382.
- [12] W. Zhao, Z. Wang, J. Sun, *Angew. Chem. 2012, 124*, 6313–6317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6209–6213.
- [13] Im Vergleich zu Epoxiden haben Oxetane eine nur leicht verringerte Ringspannung, aber gleichzeitig eine höhere Lewis-Basizität: a) T. Dudev, C. Lim, *J. Am. Chem. Soc. 1998, 120*, 4450–4458; b) M. Berthelot, F. Besseau, C. Laurence, *Eur. J. Org. Chem. 1998*, 925–931.
- [14] Ein Übersichtsartikel zur biologischen Bedeutung von C-substituierten Morpholinen: R. Wijtmans, M. K. S. Vink, H. E. Schoemaker, F. L. van Delft, R. H. Blauuw, F. P. J. T. Rutjes, *Synthesis 2004*, 641–662.
- [15] a) M. Vasylyev, H. Alper, *Org. Lett. 2008, 10*, 1357–1359; b) R. B. Waller, L. J. Diorazio, B. A. Taylor, W. B. Motherwell, T. D. Sheppard, *Tetrahedron 2010, 66*, 6496–6507.
- [16] Eine gleichermaßen allgemeine Methode zur Herstellung von weniger substituierten Morpholinen, Thiomorpholinen und Piperazinen mit Vinylsulfoniumsalzen: M. Yar, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. 2008, 120*, 3844–3846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3784–3786.
- [17] H.-J. Schneider, V. Hoppen, *J. Org. Chem. 1978, 43*, 3866–3873.
- [18] CCDC-951984 (**14a**, siehe die Hintergrundinformationen) und -952032 (**4n**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.