

Übersichtsartikel • Review Article

Isothiazol-1,1-dioxide – vom Süßstoff zum chiralen Auxiliar in der stereoselektiven Synthese

Bärbel Schulze und Katrin Illgen

Leipzig, Institut für Organische Chemie, Universität

Eingegangen am 15. Mai bzw. 11. September 1996

Herrn Professor Dr. Siegfried Hauptmann zum 65. Geburtstag gewidmet

Isothiazole 1,1-dioxides – From Sweeter to Chiral Auxiliar in the Stereoselective Synthesis

Abstract. This review gives a report of the last ten years on the new synthetic methods, reactions and biological applications of isothiazole 1,1-dioxide derivatives. The formation of monocyclic and heterocyclic annelated isothiazole 1,1-dioxides by oxidation of isothiazoles, cyclocondensation of sulfonamides and cycloaddition of isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides are discussed in more detail. Furthermore, the prepa-

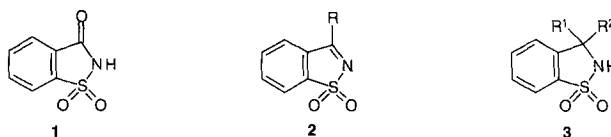
ration of pharmacologically important *N*-substituted saccharines is reported. New saccharine-derived chiral *N*-enoyl- and *N*-acyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxides serve as advantageous stereoface-directing dienophile and dipolarophile auxiliaries in Diels-Alder-reactions and 1,3-dipolar cycloadditions. Asymmetric alkylations, acylations and aldolizations are also described.

1. Einleitung
2. 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide und ihre 2,3-Dihydro-Derivate
 - 2.1. 1,2-Benzisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide (substituierte Saccharine)
 - 2.2. 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide
 - 2.3. 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide (Toluol-2, α -sultame)
 - 2.4. Biologisch aktive 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxid-Derivate
3. Mono- und bicyclische Isothiazol-1,1-dioxide
4. Heterocyclisch anellierte Isothiazol-1,1-dioxide
5. Ringerweiterungen der Isothiazol-1,1-dioxide
6. *N*-Funktionalisierte chirale 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide als Auxiliare in der asymmetrischen Synthese
 - 6.1. Asymmetrische Reaktionen mit chiralen 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxiden
 - 6.2. Cyclische *N*-Sulfonyloxaziridine zur asymmetrischen Oxidation

1 Einleitung

Isothiazol-1,1-dioxide sind fünfgliedrige, oxidierte *S*, *N*-Heterocyclen, deren bekanntester Vertreter das Saccharin **1** ist. Es wurde 1878 zufällig von Fahlberg entdeckt, 1879 von Rem-

sen und Fahlberg publiziert [1, 2] und bereits kurze Zeit nach seiner Entdeckung ein industrielles Produkt als erster Süßstoff (1887), der kein Kohlenhydrat darstellte und 550mal süßer als Saccharose war [3].



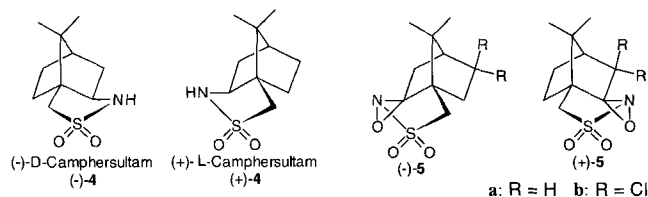
Die Chemie des Saccharins **1**, das nach der Fahlberg-Synthese durch oxidativen Ringschluß von *o*-Toluolsulfonamid hergestellt wurde, fand schnell wachsende Bedeutung. *O*- und *N*-Funktionalisierung, Substitution in 3-Position zu sogenannten „Pseudosaccharinen“ **2**, 3-Thiolierung und Ringspaltung/Recyclisierung wurden untersucht und neue synthetische Zugänge erschlossen, u.a. zu 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxiden **3** (R¹ = R² = H, Alkyl, Aryl). Zusammenfassend ist darüber bereits mehrere Male berichtet worden [4, 5, 6], zuletzt von M. Davis 1985 [7].

Zur molekularen Basis der Geschmacksempfindung, d.h. der Beschreibung topochemischer Anforderungen, die süß schmeckende Verbindungen erfüllen müssen, gibt es mehrere Modelle. Die Ermittlung detaillierter Struktur-Geschmacks-Beziehungen für Saccharin und andere Süßstoffe ist in [8–

10] beschrieben. Die Kristallstruktur von vier bitter schmeckenden substituierten Saccharinen (4-OMe, 5-Cl, 5-NO₂, 6-NO₂) wurde untersucht [11, 12]. Über biologisch aktive Saccharin-Derivate mit bakteriziden, fungiziden und herbiziden Eigenschaften als Agrochemikalien und Veterinärpharmaka wurde 1981 berichtet [13].

Die qualitative Bestimmung von Saccharin **1** in Lebensmitteln erfolgt z.B. durch DC und IR-Spektroskopie, die quantitative Erfassung mit Hilfe der GC oder HPLC [14–16]. Eine immunchemische Bestimmungsmethode, bei der Saccharin unter Einbau eines Spacers sowohl über den 5-Ring als auch den 6-Ring an Rinderserumalbumin gebunden wird, ist vor kurzem entwickelt worden [17].

Neue interessante synthetische Aspekte bei cyclischen Sulfonamiden brachte im Jahre 1984 die Entdeckung von Oppolzer's Camphersultam **4** [18], einem Bornan-10,2-sultam, das in den vergangenen Jahren zu einem oft angewandten chiralen Auxiliär für stereoselektive Synthesen entwickelt wurde [19]. Große Aktualität hat auch der Einsatz von chiralen Camphersulfonyl-oxaziridin **5** für reagens-kontrollierte asymmetrische Oxidationen erlangt [20].



Die Entwicklung der Isothiazol-1,1-dioxid-Derivate basiert im wesentlichen auf drei Strukturvariationen: 1. der Ableitung chiraler Toluol-2,α-sultam-Auxiliäre **3** (R¹ ≠ R²) sowie *N*-Sulfonyloxaziridine aus prochiralen 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxiden **2** für stereoselektive Synthesen und Oxidationen; 2. der *O*- und *N*-Funktionalisierung von Saccharin **1** und heterocyclisch-anellierten Isothiazol-1,1-dioxiden zur Herstellung potentieller Wirkstoffe sowie der Ringerweiterung zu Piroxicamen (s. S. 9); 3. dem einfachen, neuen Zugang zu mono- und bicyclischen Isothiazol-1,1-dioxiden aus 3-unsubstituierten Isothiazolen und deren Salzen sowie durch basekatalysierte Cyclokondensation von Sulfonamiden.

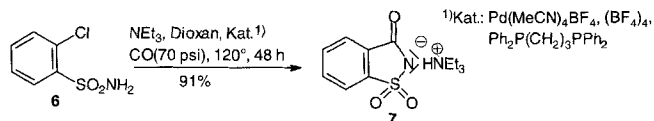
Aufgabe dieser Übersicht ist es, neue Synthese- und Struktur Aspekte sowie auch aktuelle Anwendungsbeispiele für funktionalisierte monocyclische, heterocyclisch-anellierte und 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide und deren 2,3-Dihydro-Derivate der letzten Dekade aufzuzeigen.

2 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide und ihre 2,3-Dihydro-Derivate

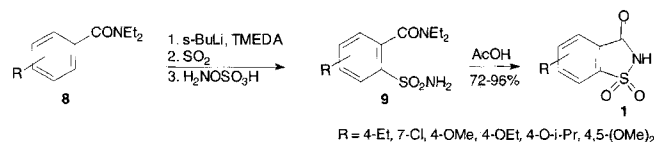
2.1 1,2-Benzisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide (substituierte Saccharine)

In den neunziger Jahren wurden einige Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2-Benzisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden **1** beschrieben [21–25], da aus diesen neue Leitstrukturen für Pharmaka entwickelt werden konnten [s. Kap. 2.4.]. Weitere Verfahrens-

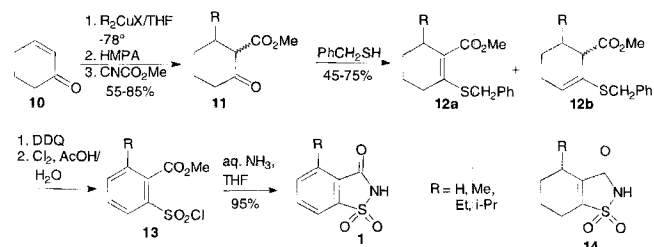
besserungen für die klassische Saccharin-Synthese durch katalytische Oxidation des Toluolsulfonamids in flüssiger Phase unter Normaldruck sind erst vor kurzem bekannt geworden (Ausbeute 95%) [26], zur Reinigung des industriell hergestellten Saccharins s. [27]. Ein neuer katalytischer Prozeß für die Herstellung von Saccharin-Salzen **7** bedient sich der Carbonylierung von 2-Chlor- bzw. 2-Tosylbenzolsulfonamid **6** [21].



Ein sehr effizienter Zwei-Stufen-Prozeß, speziell auch für substituierte Saccharine, ausgehend von der *o*-Lithierung von *N,N*-Diethylbenzamid **8** ist beschrieben worden [22]. Hierbei entstehen nach Sulfonierung des *o*-lithiierten Benzamides und anschließender oxidativer Aminierung des intermediären Li-Sulfonates mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure die Sulfonamide **9**, die in siedendem Eisessig zu den Saccharinen **1** cyclisieren [22].

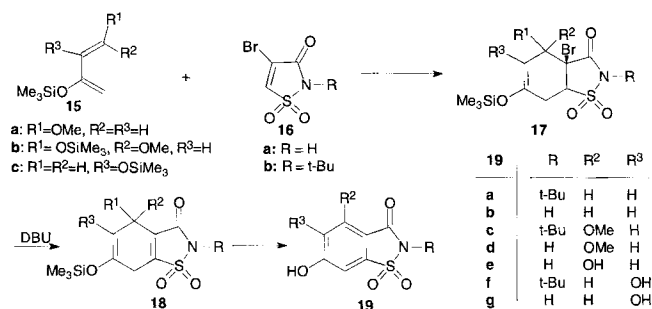


Eine weitere Methode für 4-alkyl(aryl)-substituierte Saccharine geht von Cyclohex-2-en-1-on **10** aus. Durch 1,4-Addition von Organo-Cuprat-Reagenzien und Abfangen des intermediären Enolates mit Cyanoameisenern entsteht der β-Ketoester **11**, der mit Benzylmercaptan in die isomeren Vinylsulfide **12a,b** überführbar ist. Durch Aromatisierung des Gemisches **12a,b** mit DDQ, oxidative Debenzylierung und Ringschluß mit wäßrigem Ammoniak entstehen die Saccharine **1** [23]. 4-Substituierte 4,5,6,7-Tetrahyrosaccharine **14** sind aus **12a,b** durch Reaktion nur mit Chlor und Ammoniak zugänglich [24]; s.a. Kap. 3.



Die erste Synthese von Saccharin-Derivaten **19** durch Anellierung des Benzolringes an ein Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid **16b** gelang Burri [25] mittels Diels-Alder-Reaktion mit donor-substituierten Butadienen **15a**–

c. Hierbei wird die Dehydrobromierung des [4+2]-Addukts **17** mit DBU durchgeführt. Die Cycloaromatisierung von **18** nach **19a,c** erfolgt spontan. Die Saccharine **19b,d,e,g** werden aus den 2-*t*-Butyl-Derivaten **19a,c,f** mit Trifluoressigsäure erhalten. Süß schmeckende 6-Hydroxy-saccharine **19b,e** sind bequem herstellbar.



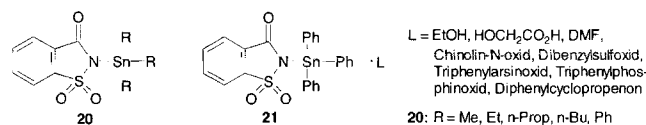
Früher nicht bekanntes *N*-Propargylsaccharin wurde aus Saccharin und Propargylbromid (K_2CO_3 , 70%) synthetisiert und der Hydrosilylierung zu *N*-(2(bzw. 3)-Triethylsilylallyl)-saccharin (3:1) unterzogen. Triethylgerman reagiert analog (5:1) [28].

Weitere neue leistungsfähige Synthesevarianten zur *N*-Funktionalisierung von Saccharin **1** wurden in den letzten Jahren besonders im Hinblick auf die Herstellung von Wirkstoffen (s. Kap. 2.4.) aufgezeigt [29–35]. So erwiesen sich zur *N*-Alkylierung von **1** die Phasentransfer-Katalyse [29], der Festphasen-Anionenaustausch [30], die Umsetzung mit Alkylhalogeniden an Silikagel oder Aluminium unter Mikrowelleneinwirkung [31] und die Umsetzung des Na-Salzes von **1** mit Alkyl- und Arylhalogeniden in DMSO bei 100 °C als geeignet [32]. Ein neues Aminal, 2-(*N*-Methyl-*N*-*p*-tolyl)amino-methyl-saccharin, bildet Metallchelate und ist ein sehr gutes Reduktionsmittel für Metallionen [33]. Durch Umsetzung von *N*-Hydroxy-methyl-saccharin mit Carbonsäurechloriden bzw. -anhydriden können in Gegenwart von Pyridin oder Kaliumcarbonat *N*-Acylsaccharine, mit Alkylhalogeniden aber *N*-Alkylsaccharine gebildet werden [34]; zur *N*-Arylierung mit *p*-Tolylbleitriacetat [35] bzw. zur Herstellung von *N*-Arylderivaten aus 2-Sulfobenzoesäureanhydrid und Arylaminen s. [36]. Neue *S*-funktionalisierte Derivate sind Bis[*N*-saccharinyl]sulfid [37] und [1,1,3-Trioxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl]keten-*S,S*-acetale [38]. Die Reihe der effektiven Dehydratisierungsreagenzien wurde z.B. durch Diethyl-*N*-saccharinyl-phosphonat sowie *N*-(2-Nitrophenylsulfenyl)-saccharin für die Peptidsynthese bereichert [39–41].

Als synthetisch nutzbare Ringöffnungsreaktion wird die Umsetzung von Saccharin mit Phosphor(V)chlorid bei 120 °C zu 2-Cyanobenzolsulfochlorid (92%) beschrieben, das nachfolgend mit Kaliumfluorid zu 2-Fluorbenzonnitril umgesetzt wird [42]. Saccharin-Na

reagiert mit $POCl_3$ unter Rückfluß dagegen zu *N*-Chlor-saccharin (75%) [43]. *N*-Fluorsaccharin wurde aus **1** durch Fluorierung mit Caesiumfluoroxysulfat erstmalig synthetisiert [44]. Die Anwendung von *N*-Brom- und *N*-Chlorsaccharinen als analytische Reagenzien [45a,b] und für die Oxidation von α -Hydroxycarbonsäuren wird in [46] beschrieben. Bis[*N*-saccharinyl]iodbenzol ist aus dem Na-Salz des Saccharins mit Phenyljodonium(III)-bis-trifluoacetat darstellbar und wird als trivalente Iodverbindung synthetisch angewandt [47].

Zahlreiche 2-Trialkyl(aryl)-stannyl-Derivate **20** des Saccharins werden in Gegenwart mit Triorganozinn(IV)-hydroxid bzw. -chlorid hergestellt [48–50]. 2-Triphenylstannyl-Derivate bilden stabile Addukte **21** mit schwachen *O*-Donor-Liganden (L), deren Kristallstrukturanalyse eine trigonale Bipyramide mit 5-fach-Koordination am Zinn zeigt [51–53]. Mössbauer- [53a] sowie ^{13}C - und ^{119}Sn -NMR-Spektren [54] bestätigen in allen 1:1-Addukten die *N*-Triarylstannyl-Struktur. Nur im Falle des Diphenylcyclopropenon-Liganden wird in der Kristallstrukturanalyse ein 3-Stannyloxy-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid-Addukt nachgewiesen [53b].

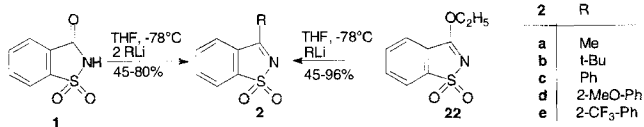


Saccharin **1** fungiert als Ligand in Übergangsmetallkomplexen [55–60]. Hierbei kann das Saccharinat-Ion als nichtkoordinierter [55,56a,b] und koordinierter Ligand auftreten, z.B. als monodentates Anion, koordiniert über das Stickstoffatom in linearen Au-Komplexen [57,58], trigonal-bipyramidalen Cu-[55,56a,c,e] und tetrahedralen Hg-Chelatkomplexen [59] oder über das Carbonylsauerstoff-Atom [60a,b] in Vanadium- und Neodymkomplexen bzw. als bidentater Ligand unter Beteiligung beider Donoratome [56d,59b,c,60c]. Die Komplexe sind, wie die Kristallstrukturanalysen zeigen, häufig mononuclear, können aber auch in Saccharin-Imidazol-Komplexen als Dimere mit zwei trigonal-bipyramidal koordinierten Cu-Atomen unter Ausbildung eines achtgliedrigen Ringes auftreten [56d,60c].

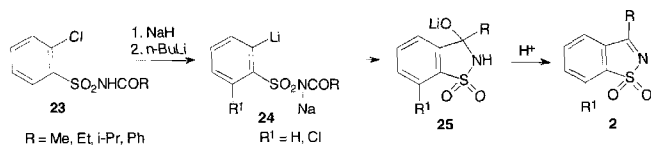
2.2 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide

Früher beschriebene Synthesen für 3-Alkyl- und 3-Aryl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide **2** erfolgten durch Cyclokondensation von *o*-Acylbenzolsulfonamiden bzw. durch Reaktion von 2 Mol Organo-Lithium-Reagenzien mit Saccharin **1** [5–7]. Letztere Reaktion ist auch heute noch die Methode der Wahl zur Herstellung von 3-Alkyl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxiden **2** [61], obwohl bessere Ausbeuten bei der Umsetzung von 3-Ethoxy-

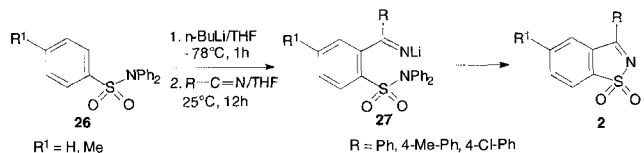
1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid **22** mit äquimolaren Mengen Organo-Lithium-Reagens erhalten werden [61].



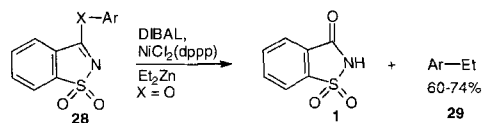
Zwei weitere Methoden für 3-Alkyl(Aryl)-1,1-dioxide **2** wurden *via* *o*-Lithiierung von Benzolsulfonamiden entwickelt [62, 63]. Die Sulfonamide **23** werden durch *o*- oder/und- α -Deprotonierung bei successiver Behandlung mit Natriumhydrid und *n*-Butyllithium in **24** übergeführt. Es entsteht *via* **25** ein schwer trennbares Gemisch von **2** ($R^1 = H$ und $R^1 = Cl$). Im Gegensatz dazu können bei der Reaktion von **23** mit 2 Mol LDA nur die 1,1-Dioxide **2** ($R^1 = Cl$) in guten Ausbeuten (65–86%) erhalten werden [62].



Ein Eintopfverfahren zur Synthese von 3-Aryl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxiden **2** aus *o*-lithiertem *N,N*-Diphenylbenzolsulfonamid **26** und aromatischen Nitrilen als dipolaren Partnern wurde vorgestellt (31–75%) [63].



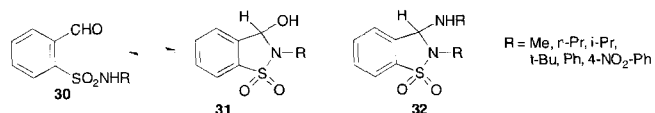
Mit kristallinen Pseudo-Saccharinyl-*O*-ethern **28** von Phenolen können in Cross-Kupplungs-Reaktionen mit Organo-Zink-Verbindungen unter *ipso*-Substitution der phenolischen C–O-Bindung und Saccharin als Abgangsgruppe Ethylarene **29** erhalten werden [64a,b].



Weitere Derivate **28** ($X = O$ oder S , $Ar = \text{Hetaryl}$) wurden als Kondensationsreagenzien verwendet [65a–d]. Die Palette der *N*-substituierten 3-Amino-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide ist im Hinblick auf ihre therapeutischen Eigenschaften umfangreich erweitert worden [66, 67]; s. Kap. 2.4.

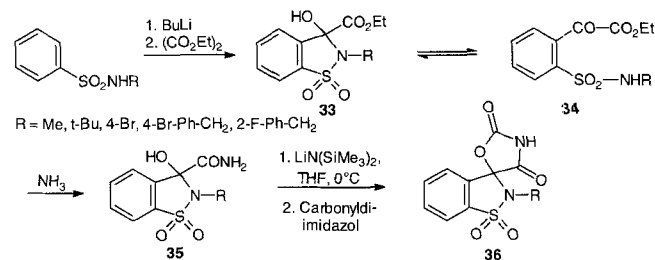
2.3 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide (Toluol-2, α -sultame)

Toluol-2, α -sultame **3** sind eine seit langem bekannte Substanzklasse [4, 6] und können mit Amino- und Hydroxy-Funktion in 3-Position durch Grignard-Reaktion von Saccharin **1** oder durch Cyclokondensation von *o*-Acylbenzolsulfonamiden erhalten werden [4,6,68]. Kürzlich wurde gefunden [69], daß auch aus 2-Formylbenzolsulfochlorid in Abhängigkeit von der Konzentration des Amins *via* 2-Formylbenzolsulfonamide **30** und/oder deren Schiffsche Basen 3-Hydroxy- **31** oder 3-Amino-sultame **32** entstehen können.

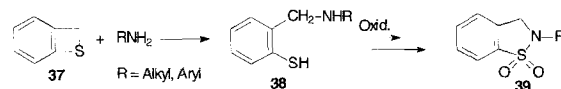


Spektroskopische Befunde zeigen, daß die 2-Formylbenzolsulfonamide zwar im festen Zustand in der cyclischen Form **31**, in Lösung aber als Mischung von **30** und **31** vorliegen. Diese Ring-Ketten-Tautomerie bei **30** und **31** ist stark vom Lösungsmittel, von der Temperatur und der Größe von R abhängig, z.B. **31** (100%) bei $R = \text{Me}$, (13%) bei $R = t\text{-Bu}$ [69].

Aus 2,3-Dihydro-3-hydroxy-1,2-benzisothiazol-3-carboxamiden **35** wurden neue Spiro-Saccharine **36** synthetisiert. Das Gleichgewicht der Precursor **33** und **34** wird ebenfalls durch die Größe des Restes R bestimmt [70].

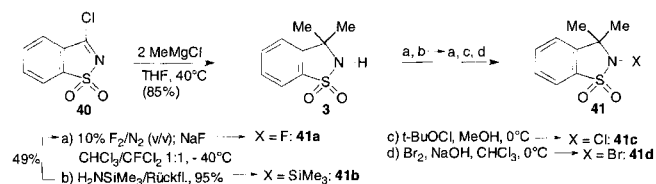


In 3-Position unsubstituierte Sultame **39** wurden als Intermediate bei der katalytischen Oxidation von *o*-Toluolsulfonamiden zu Saccharin nachgewiesen [26c] und bei der komplexen Reaktion von Benzothiet **37** mit Aminen und nachfolgender Oxidation erhalten [71].



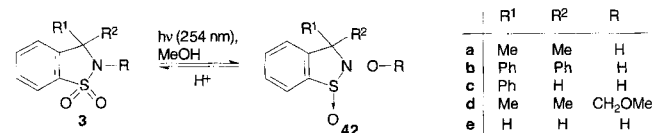
Ein elektrophiles Fluorierungsreagens **41a** für mono- und besonders disubstituierte Enolate zur Synthese von α -Fluorcarbonylverbindungen wurde ausgehend von Saccharin nach Chlorierung zu **40** und Dimethylierung

der 3-Position zu **3** mit elementarem Fluor entwickelt [72–74].



Durch Halogenierung von **3** mit $t\text{-BuOCl}$ bzw. mit Br_2/NaOH entstehen die N -Chlor- und N -Bromsulfamide **41c,d** [75]. Die elektrochemische reduktive Spaltung der Stickstoff-Halogen-Bindung in N -Halosulfamiden **41a,c,d** wurde durch Cyclovoltammetrie untersucht [72b, 75].

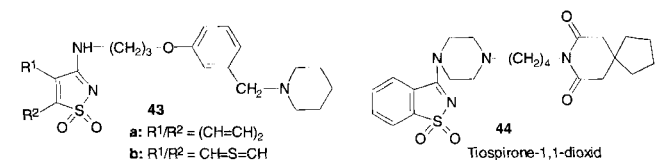
Eine ungewöhnliche Photoisomerisierung von **3a–d** zu **42a–d**, den ersten Sulfinylhydroxamsäuren, wird beschrieben [76, 77]. Die S -Oxide **42** sind kristallin gut lagerfähig, reisomerisieren aber in Lösung merklich wieder zu **3**. Nur **3e** reagiert nicht zu **42e**, sondern dimerisiert unter Eliminierung von Ammoniak zu 6H,12H-Dibenzo[*b,f*][1,5]dithiocin-5,11-diooxid [77].



Die Synthese der enantiomerenreinen N -unsubstituierten (**124**) und N -Acyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide **128, 129** ist im Kap. 6.1. beschrieben.

2.4 Biologisch aktive 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxid-Derivate

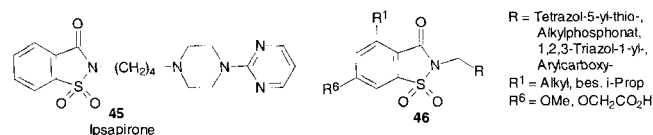
Neue 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide haben im vergangenen Jahrzehnt als Arzneimittel für unterschiedliche Indikationen zunehmend Bedeutung erlangt. So sind die therapeutischen Eigenschaften von benzo- [66] und thieno[3,4-*d*]anellierten 3-Amino-isothiazol-1,1-dioxiden [78–80] als H_2 -Rezeptor-Antagonisten wie z.B. **43**, Analgetika [80] und atypische Antipsychotika wie Tiospirone-1,1-diooxid **44** entdeckt worden [67].



Wesentlich größer ist die Palette der 2-substituierten Saccharine in Kombination mit speziellen Substituentenvariationen in 4- und 6-Position. Ipsapirone **45** [81]

sowie entsprechende Tetrahydro- und Hexahydro-Derivate [81] sind Verbindungen mit hoher Serotonin-Rezeptoraffinität, die anxiolytisch und antidepressiv wirken, aber durch die labile n -Alkylpiperazin-Bindung stark metabolisiert werden. Bei *trans*-Cyclopropanierung in der n -Butylseitenkette von Ipsapirone **45** wird jedoch die Metabolisierung stark gesenkt [82]. Im Hetaryl-Teil substituierte Derivate von **45** [83–85], substituierte Naphthosulfamide [86] und Isothiazolo[5,4-*b*]pyridin-3(2*H*)-on-1,1-dioxide [87] zeigen ähnliche Eigenschaften mit 5-HT_{1a}- und 5-HT₂-antagonistischer Aktivität. Chirale 5-HT₁-Rezeptor-Liganden mit Saccharin-Funktion wurden entwickelt [88].

N -Substituierte Alkylether und -thioether sowie die entsprechenden Sulfoxide, Sulfone und Carbonsäuren von Saccharin **1** haben hypolipidemische Aktivität [89]. Durch O -Funktionalisierung von 17 β -Estradiol als (Saccharinyl- N -methyl)-Derivat steigt die orale Bioverfügbarkeit bei Vorliegen des Prodrugs [90]. 1,4-Dihydropyridin-3-carbonsäureester mit 1,2-Benzisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-diooxid-Gruppe agieren als Ca²⁺-Agonisten und -Antagonisten [91].



N -Substituierte Saccharin-Derivate **46** stellen wirksame Inhibitoren für die menschliche Leukozytenelastase (HLE), eine Serinprotease, die u.a. als Mediator des Lungenemphysems gilt [92–99], dar. Es begann eine rege Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet, die noch nicht abgeschlossen ist. Sie hat zu zahlreichen neuen Inhibitoren wie N -Aryl(Hetaryl)-Derivaten [100] und zu HLE-Inhibitoren **46** mit variablen Abgangsgruppen R geführt [92–99]. Kleine lipophile Substituenten R¹ in 4-Position, wie z.B. die Isopropylgruppe in **46** verstärken die positive hydrophobe Wechselwirkung und führen zu sehr aktiven *in-vivo*-Inhibitoren [94,96,97b], 6-Alkoxy-Substituenten erhöhen die Stabilität [97a,98].

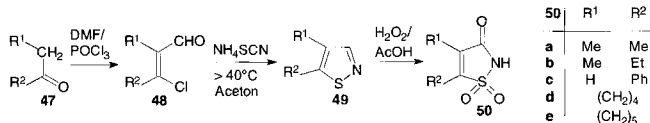
N -Acylsaccharine langkettiger Fettsäuren [101] zeigen ähnliche Wirkungen bei der Inhibierung der Elastase. N -Benzylsubstituierte Spiro[1,2-benzisothiazol-3,3'-pyrrolidin]-2',5'-dione-1,1-dioxide [32] und die im Kap. 2.3. genannten analogen Spirooxazolidindione **36** wurden als Aldose-Reduktase-Inhibitoren entwickelt [70]. N -Funktionalisierte 3-Hydrazino-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide [102] und N -Triphenylstannylsaccharin **20** und dessen 1:1-Addukte mit O -Donorliganden **21** besitzen fungizide und bakterizide Wirkungen [48b, 53a]; s. Kap. 2.1. Infolge der Stabilität von Saccharin-Metall-Komplexen fungiert Saccharin als potentielles Antidot für Metallvergiftungen [103]. N -Saccharinyl-

alkanpersäuren wurden als Bleichmittel entwickelt [104,105].

3 Mono- und bicyclische Isothiazol-1,1-dioxide

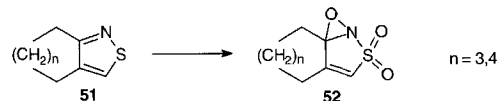
Die nicht benzoanelierten Isothiazol-1,1-dioxide und deren 2,3-Dihydro-Derivate sind in den letzten Jahren sowohl durch Oxidation von Isothiazolen [106–111] bzw. deren Salzen [112, 113] als auch durch Ringschluß aus *N*-funktionalisierten Sulfonamiden [114–117] zugänglich gemacht worden.

Einen sehr bequemen neuen Zugang zu monocyclischen Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden **50** stellt die Oxidation der in 3-Stellung unsubstituierten Isothiazole **49** am S(1) und C(3) mit Wasserstoffperoxid in Eisessig dar [108,109], wobei die Edukte **49** in nur zwei Stufen aus α -Methylenketonen **47** via (*Z/E*)-3-Chloralk-2-enale **48** zugänglich sind [118].

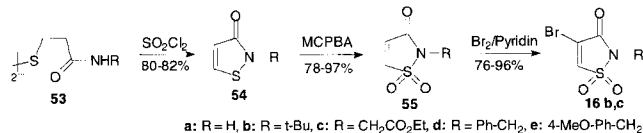


Auf analogem Weg sind auch Tetrahydrosaccharin **50d** und andere bicyclische Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **50e** [109] und daraus ableitbare Derivate, wie z.B. *N*-Triphenylstannylisothiazol-1,1-dioxide (analog **20**) [53a,54,119] synthetisierbar.

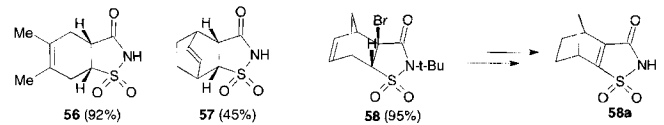
Die Oxidation der Cycloalka[d]isothiazole **51** [120] führt zu cyclischen *N*-Sulfonyloxaziridinen **52** [109].



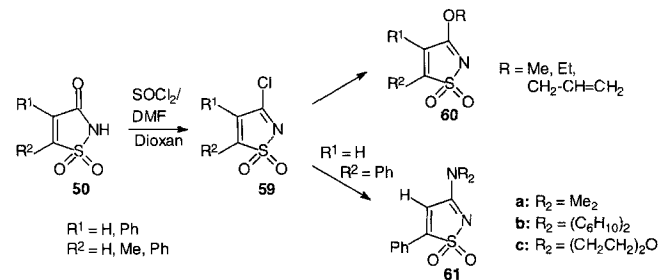
Weitere Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **55** wurden konventionell durch Oxidation von Isothiazol-3(2*H*)-onen **54**, die durch Ringschluß von 3,3'-Dithiopropionsäureamiden **53** mit Sulfurylchlorid zugänglich sind, synthetisiert [81,121,122]. Durch Bromierung von **55b,c** entstehen die 4-Brom-Derivate **16b,c** [121].



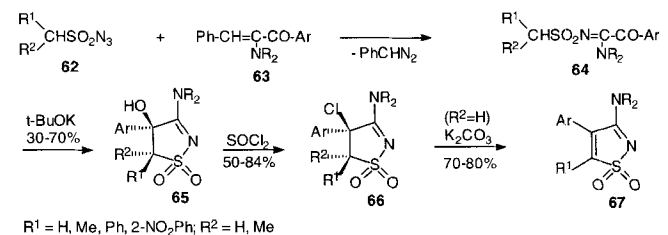
Neben den bereits in Kap. 2.1. beschriebenen [4+2]-Cycloadditionen mit **16b** als neue Saccharin-Synthese wurde eine Vielzahl weiterer Cycloadditionen mit 1,3-Dienen untersucht, die z.B. zu **56** und den *endo*-Addukten **57**, **58** führten [81]. Aus **58** entsteht durch Hydrierung (H₂, Pd-C), HBr-Eliminierung und Abspaltung der *t*-Butylgruppe **58a** [24].



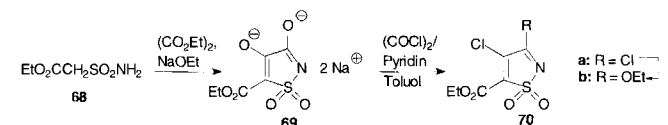
Durch Chlorierung von **50** konnten erstmalig die reaktiven, cyclischen Imidchloride **59**, die mit Alkoholen und Aminen in **60** bzw. **61b,c** überführbar sind [111], hergestellt werden. **61a** wurde direkt aus **50** mit HMPT erhalten [109].



Eine wichtige Erweiterung des Synthesepotentials zu 3-Amino-isothiazol-1,1-dioxiden **67**, cyclischen Sulfonylamidinen, stellt die neue intramolekulare Cyclisierung der *N*-Sulfonylamidine **64** von 2-Ketocarbonsäuren, die ein zur SO₂-Gruppe vicinales H-Atom tragen, dar [117]. Die direkte Dehydratisierung der 4,5-Dihydroisothiazol-1,1-dioxide **65** zu **67** schlug fehl. Nach Chlorierung zu **66** erfolgt eine leichte Dehydrohalogenierung zu **67** (R² = H), die sehr reaktive Dipolarophile darstellen (s. Kap. 4.).



Der direkte Aufbau des Ringsystems von Isothiazol-1,1-dioxiden **69** ist auch aus substituierten Methansulfonamiden **68** und Oxalsäurediethylester durch basekatalysierte Cyclocondensation zum Dinatriumsalz **69** möglich [114–116].

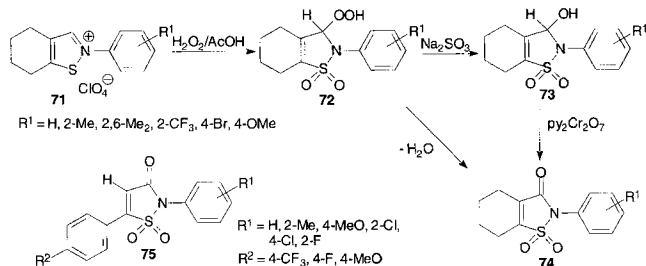


Die durch Pyridin katalysierte Chlorierung von **69** mit Oxalylchlorid führt *via* nicht isolierbarem 3,4-Dichlor-Derivat **70a** nach Zugabe von Ethanol in Gegenwart von Silicagel zu **70b**. Durch nucleophile Substitution

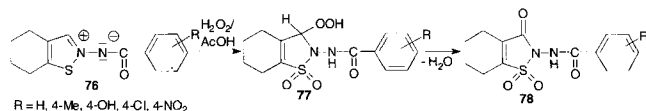
der Chlor- bzw. Ethoxygruppe von **70a,b** mit Ethanol und Aminen entstehen 3,4-Diethoxy-, 3,4-Diamino- und 3-Ethoxy-4-amino-Derivate.

Arylmethansulfonamide und Oxalsäureethylester cyclokondensieren zu 4-Hydroxy-5-phenyl-isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden [114]. 5-Acetyl-3,4-diphenylisothiazol-1,1-dioxid entsteht aus 2-Oxopropansulfonamid und Benzil in Gegenwart von konz. Schwefelsäure [123].

Die Sultame **72** wurden kürzlich durch Oxidation von Isothiazoliumsalsen **71** [124] erstmalig hergestellt und zu 3-Hydroxy-Derivaten **73** reduziert bzw. durch thermische Dehydratisierung in **74** überführt [112]. 2,5-Diarylisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **75** können auch direkt durch Oxidation von 3-Anilino-1-phenyl-prop-2-en-1-thionen ohne Isolierung der entsprechenden 2,5-Diphenylisothiazoliumsals synthetisiert werden [113].



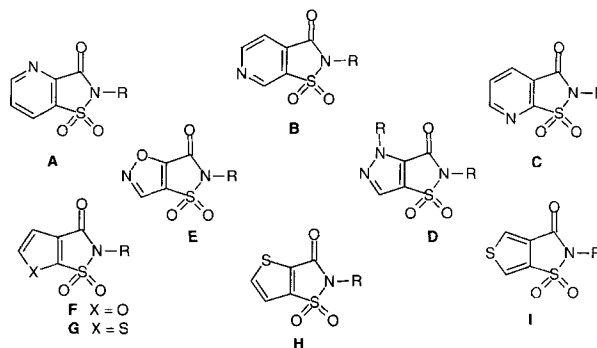
Stabile 3-Hydroperoxysultame **77** werden aus *N*-Aroylisothiazol-2-iminen **76** [125] und Wasserstoffperoxid/Eisessig gebildet und sind unter Wassereliminierung in **78** überführbar [111].



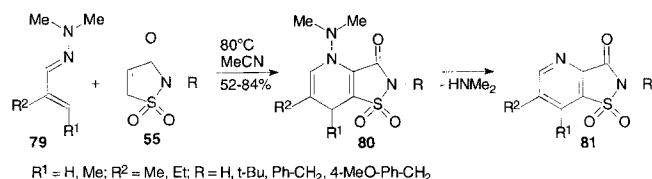
4 Heterocyclisch anellierte Isothiazol-1,1-dioxide

Heterocyclisch anellierte Isothiazol-1,1-dioxide, wie Aza- (A–C), Pyrazolo- (D), Oxazolo- (E) und Thienosaccharine (G–I) sind vorwiegend durch [4+2]- und [3+2]-Cycloadditionen aus Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden und geeigneten 1,3-Dienen bzw. 1,3-Dipolen zugänglich [25,121,122,126] sowie durch Cyclokondensation von heterocyclischen *o*-Carboxylsulfonamiden [127,128].

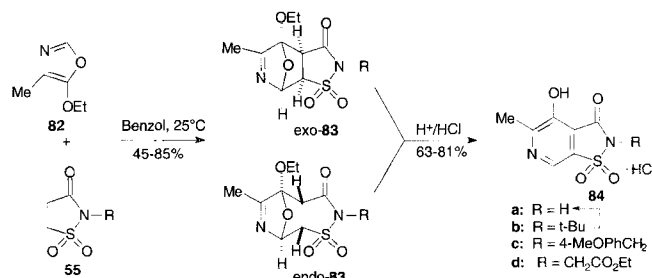
Die [4+2]-Cycloaddition von α,β -ungesättigten Hydrazonen **79** (1-Azabuta-1,3-diene) mit Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden **55** führt in einer regioselektiven Reaktion *via* Cycloaddukt **80** in DMSO (80–100 °C) zu Isothiazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden (4-Azasaccharine) **81** als Hauptprodukt. **80** kann in Acetonitril bei 80 °C in einigen Fällen isoliert werden [122].



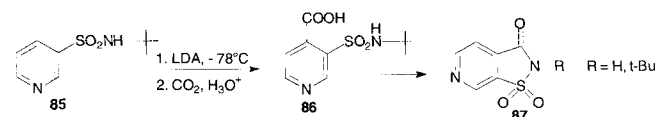
Chirales 1-Azabuta-1,3-dien, synthetisiert aus α,β -ungesättigten Aldehyden und Ender's Hydrazin, cycloaddiert mit Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid in hoher facialer Selektivität zum entsprechenden enantiomerenreinen 4(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydroisothiazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-on-1,1-dioxid-Derivat [126].



Isothiazolo[5,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **84b–d**, 6-Azasaccharine, werden durch Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Oxazol **82** mit **55** synthetisiert [25]. Hierbei entstehen stabile *exo*- und *endo*-Addukte **83** (5:3), die durch Säurekatalyse in **84** überführt werden können.



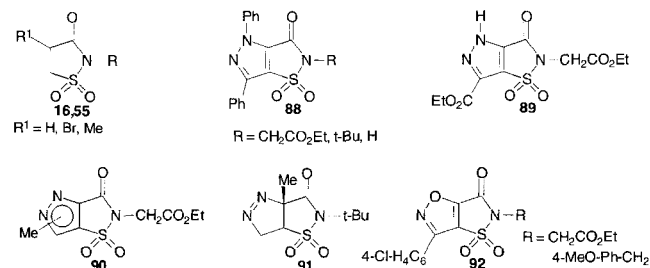
6-Azasaccharin **87** (R=H) kann auch aus **85** durch doppelte Lithiierung in *N*- und 4-Position, Carboxylierung zu **86** und Ringschluß mit Polyphosphorsäure hergestellt werden [127]. Bei Cyclisierung mit POCl₃ bleibt die 2-*t*-Butyl-Gruppe in **87** erhalten.



Durch oxidativen Ringschluß (Fe^{3+} oder I_2/NaOH) sind aus 2-Thioxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäureamiden Isothiazolo[5,4-*b*]pyridin-3(2*H*)-one herstellbar, die mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu 1,1-Dioxiden (Typ **C**) oxidiert wurden [129]. 2-(Dimethylaminosulfonyl)-pyridin-3-carbonsäureamid kann mit 50%iger Natronlauge zu Isothiazol[5,4-*b*]pyridin-3(2*H*)-on-1,1-dioxid, das süß schmeckt, aber keinen bitteren Nachgeschmack hat, cyclisiert werden [128].

Die Anellierung eines heteroaromatischen Fünfringes an die Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **16**, **55** gelingt durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit Nitrilimin, Nitriloxiden und Diazoalkanen [121]. Azide reagieren unter cheletroper SO_2 -Extrusion im primären Cycloaddukt zu 1,2,3-Triazolen [121, 130], Azomethinimine und Nitrilylide zu komplexen Gemischen der Zersetzungsprodukte [121].

So reagieren **55b,c** ($\text{R}^1 = \text{H}$, s.S. 6) regioselektiv mit Diphenylnitrilimin zu Cycloaddukten, die in mäßigen Ausbeuten mit MnO_2 oder NiO_2 zu **88** dehydriert werden können bzw. auch einer cheletropen konzertierten Fragmentierung unter SO_2 -Eliminierung unterliegen, wobei 1,3-Diphenylpyrazol und Isocyanate ($\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$) gebildet werden [130].

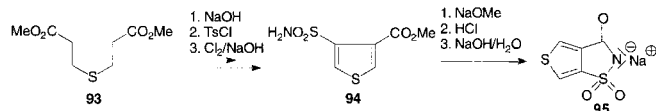


Diazoessigester und Diazomethan bilden mit **16c** ($\text{R}^1 = \text{Br}$) regioselektiv labile Cycloaddukte, die spontan unter HBr -Eliminierung zu den Pyrazolen **89** bzw. **90** aromatisieren. Eine Methyl-Gruppe am Brückenkopf (aus **55** mit $\text{R}^1 = \text{Me}$) stabilisiert das Cycloaddukt **91** [121]. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von 4-Chlorbenzotrinitroxid an **55c,e** ($\text{R}^1 = \text{H}$) führt nach Dehydrierung mit NiO_2 zu **92** [121]. Ein Furano[3,2-*d*]-Derivat **F** entsteht durch Ringschluß von 2-Aminosulfonylfuran-3-carbonsäureester [131].

Die drei Thienosaccharine **G–I** werden durch Cyclokondensation von vicinalen Carboxyl- und Sulfonamid-Funktionen des entsprechenden Thiophenrings hergestellt [131]. So entsteht aus 3-Aminosulfonylthiophen-2-carbonsäureester Thieno[2,3-*d*]isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid **H** [78,80,132]. Thieno[3,2-*d*]-Isomere **G** können analog synthetisiert werden [131, 132].

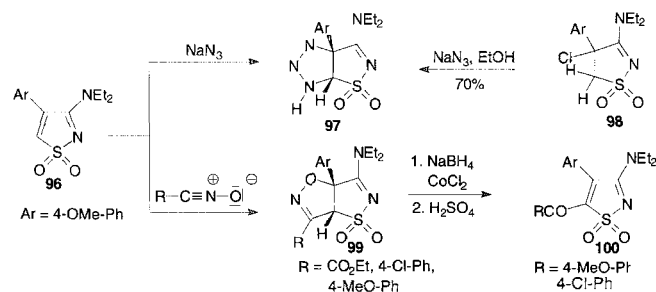
Das Thieno[3,4-*d*] Isomer **I** wird in einer mehrstufigen Synthese, durch Addition von Thioglykolsäureester an Acrylsäureester zu **93** und anschließende Cycli-

sierung *via* **94** als Na-Salz **95** synthetisiert [78,132,134]. Letzteres ist doppelt so süß wie Saccharin.

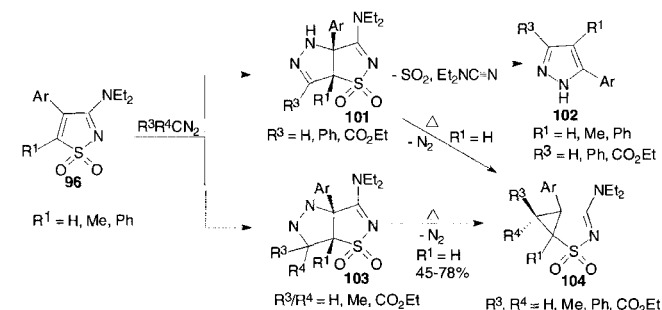


Reaktionen der Thienosaccharine **G–I** und ihrer 3-Thioxo-Analoga [78,135,136c] mit Diazoalkanen führen nicht nur zu 6-Alkyl-, sondern vorwiegend zu 3-Alkyliden-Derivaten [135–137].

Die Cycloaddition von 1,3-Dipolen an 3-Diethylaminoisothiazol-1,1-dioxide **96** ist hoch regioselektiv und führt mit Natriumazid in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (Ethanol, THF, DMF, Aceton) zu 3a,6a-Dihydroisothiazol[4,5-*d*]-1,2,3-triazol-6,6-dioxid **97** und Neben- oder Folgeprodukten [138]. Die beste Ausbeute folgt aus **98**. **96** reagiert mit Benzotrinitroxiden zu **99** [139b]. Die reduktive Spaltung der N–O-Bindung in **99** zu 5-Aminomethylen-4,5-dihydro-4-hydroxyisothiazol-1,1-dioxiden und deren Hydrolyse und Dehydratisierung zu **100** wird beschrieben.

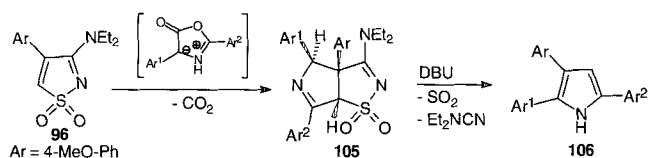


Die vorgestellte Cycloadditions-Eliminierungs-Sequenz von **96** mit Diazoalkanen *via* **101** und **103** bietet einen ungewöhnlichen Zugang zu substituierten Pyrazolen **102** und zum bisher unbekanntem bicyclischen Ringsystem 2-Thia-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-en-2,2-dioxid **104** [140].

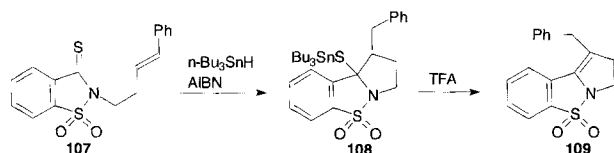


96 reagiert mit *in situ* erzeugten Oxazolonen ebenfalls regioselektiv zu den Cycloaddukten **105**, die anschließend unter Eliminierung von SO_2 und Diethylcyanamid in 1*H*-2,3,5-Triarylpyrrole **106** transformier-

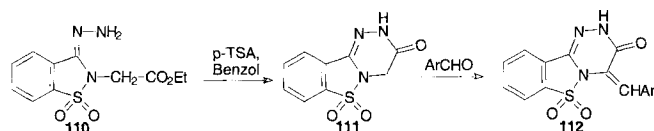
bar sind. Die reaktiveren Münchnone reagieren zu 1-Alkyl-2,3,5-triarylpyrrolen [139a].



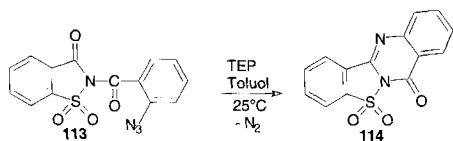
Neue 2,3-Heteroanellierungen an Saccharin-Derivaten werden beschrieben [141–145], z.B. eine Tributylzinn-induzierte Cyclisierung des Thiosaccharins **107** via **108** zu Pyrrolinohydrobenzothiazol **109** [141].



3-Hydrazono-saccharin **110** [143] cyclocondensiert in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zu **111**, das mit substituierten Benzaldehyden zu **112** reagiert [144].



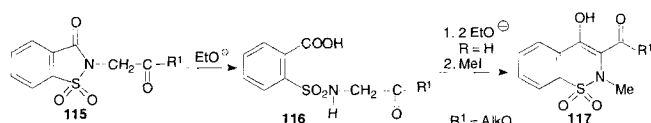
Durch Reaktion von **113** mit Triethylphosphit (TEP) wurde in einer intramolekularen Aza-Wittig-Reaktion ein neuer Weg zu 1,2-Benzisothiazolo[3,2-*b*]chinazolin-7-on-5,5-dioxid **114** gefunden [145].



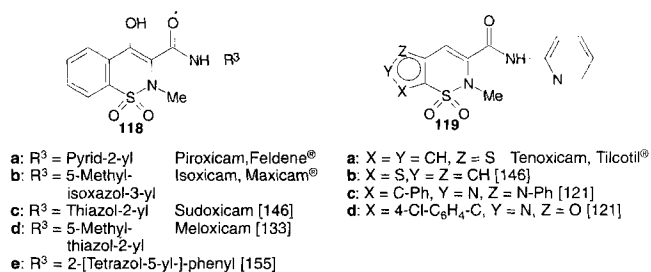
5 Ringerweiterungen der Isothiazol-1,1-dioxide

Ringerweiterungsreaktionen von Isothiazol-1,1-dioxid-Derivaten sind unter bestimmten strukturellen Voraussetzungen durch Einwirkung von speziellen Nucleophilen sowohl unter *S*, *N*- als auch *N*-*C*-Spaltung und Recyclisierung möglich und wurden schon mehrfach beschrieben [5–7,146].

N-Substituierte Saccharine **115** mit einer β -Carbonyl-Funktion am *N*-Substituenten [5,27,146,147] unterliegen einer basekatalysierten Ringerweiterung via Carboxamidspaltung zu **116** [27,148–150] gefolgt von einer Dieckmann-Cyclisierung [27,149,150b] z.T. unter Zugabe methylierender Agenzien, z.B. Dimethylsulfat, zu 4-Hydroxy-1,2-benzothiazin-3-carbonsäureester **117** [27,146,148–150].

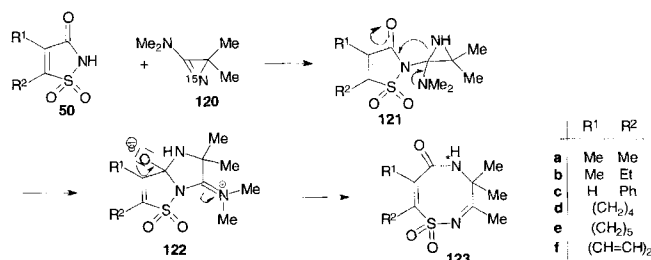


Durch Aminolyse von **117** entstehen 3-Carbonsäureamide **118** [146], die eine neue Klasse nichtsteroider, antirheumatischer Agenzien, die sogenannten Oxicame [146–151] darstellen. Umfangreiche Substituentenvariationen (R^3) in der Amid-Funktion von **118** wurden vorgenommen [146]. Die drei therapeutisch wichtigsten Vertreter sind Piroxicam **118a** [146,151,152], Isoxicam **118b** [146,153] und Tenoxicam **119a** [146,154].



Vor kurzem wurde ein Tetrazolyloxica **118e**, das sehr gute antiallergische und antirheumatische Wirkungen zeigt, synthetisiert [155]. Das heterocyclisch anellierte, Pyrazolooxica **119c** ist wesentlich weniger therapeutisch aktiv [121].

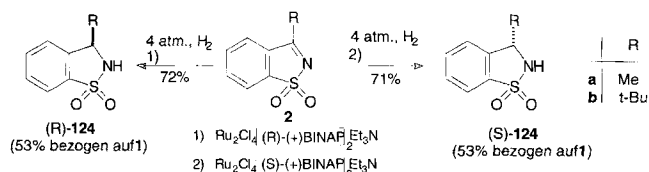
Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **50** ermöglichen mit 3-Amino-2*H*-azirinen eine interessante Ringerweiterung zu 4,5-Dihydro-1,2,5-thiadiazocin-6-on-1,1-dioxiden **123** [156, 157]. Die Bildung der 8-gliedrigen Heterocyclen **123a–f** verläuft über primäre Protonierung des Ring-*N*-Atoms von **120** und anschließendem nucleophilen Angriff von **50** am Amidinium-C-Atom, gefolgt von einer ringerweiternden Umlagerung des Aziridins **121** zum bicyclischen Zwitterion **122**. Die Spaltung der zentralen C–N-Bindung in einer zweiten Ringerweiterung zu **123** ist der Schlüsselschritt der Reaktion. Mittels [$1-^{15}\text{N}$]-markiertem Aminoazirin **120** ist bestätigt worden, daß letzteres als α -Aminosäure-Einheit in den Isothiazolring eingebaut wird, da sich die gesamte Markierung in **123** am HN(5) befindet [156,157].



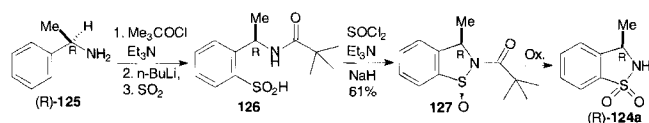
6 N-Funktionalisierte chirale 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxide als Auxiliare in der asymmetrischen Synthese

6.1 Asymmetrische Reaktionen mit chiralen 2,3-Dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxiden

Von achiralem Saccharin ableitbare chirale Auxiliare in der stereoselektiven Synthese sind Toluol-2, α -sultame **3** (R^1 R^2). Zur Herstellung von chiralem **124a** wird preiswertes Saccharin **1** mit Methylolithium alkyliert, wobei das prochirale Imin **2a** entsteht, welches anschließend enantioselectiv zu (*S*)-**124a** und (*R*)-**124a** hydriert [158] wird.



Als Alternativweg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von (*R*)-**124a** wird als Edukt (*R*)-(+)- α -Phenylethylamin **125** mit Pivaloylchlorid acyliert, o-deprotoniert und mit SO_2 zu **126** sulfiniert. Die anschließende Cyclisierung erfolgt diastereoselektiv ($de \geq 98,5$) zum syn-*S*-Oxid **127**. Oxidation und Abspaltung der *N*-Pivaloyl-Funktion mit $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ führt direkt zu (*R*)-**124a** [158].

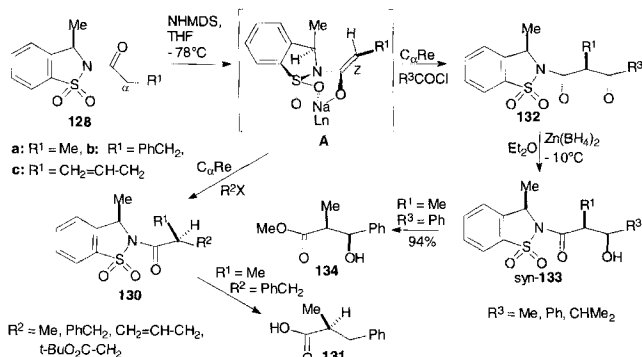


Eine dritte Möglichkeit ist die Umsetzung des Racemats z.B. vom 3-*t*-Butyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid **124b** mit (1*S*)-10-Campher-sulfonylchlorid/ NaH und die Diastereomerentrennung durch fraktionierte Kristallisation. Die Abspaltung des Bornanteils mit konz. Schwefelsäure liefert ebenfalls (*S*)- und (*R*)-**124b** [159].

N-Acyltoluol- **128** und *N*-Enoylsultame **129**, die durch Acylierung ($\text{NaH}/\text{Säurechlorid}$) der enantiomerenreinen Toluol-2, α -sultame **124** entstehen, weisen ähnliche Eigenschaften wie *N*-Acylbornansultame auf und sind in asymmetrischen Synthesen einsetzbar.

So reagieren chirale *N*-Acyl-Derivate **128** als Auxiliare für C–C-Bindungsknüpfern in asymmetrischen Alkylierungen, Acylierungen und Aldolreaktionen. Durch Deprotonierung des *N*-Acyl-sultams **128** unter Bildung eines Enolates reagiert dieses mit Elektrophilen unter Induktion am $\text{C}(\alpha)$ zur Carbonylgruppe [160].

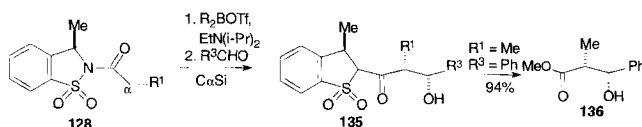
Die asymmetrische α -Alkylierung erfolgt nach Deprotonierung von **128** mit Hexamethyldisilazid (NHMDS) durch einen $\text{C}(\alpha)$ -Re-Angriff des Elektro-



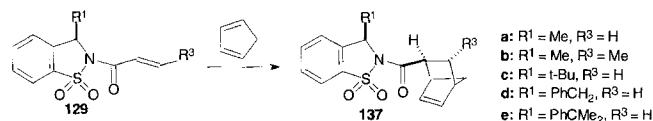
phils am chelatisierten *Z*-Enolat **A** zu **130**. Hydroperoxid-katalysierte Verseifung von **130** führt zur α -verzweigten Carbonsäure **131** [160].

Die gleiche Selektivität erfolgt bei der *C*-Acylierung von **128** zu den 1,3-Dicarbonylverbindungen **132** (de 91–99%). Die niedrigste Diastereoselektivität wird bei dem geringsten sterischen Anspruch ($\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $de = 86\%$) beobachtet [160]. Chelat-kontrollierte Reduktion des *N*-(3-Oxoacyl)sultams **132** mit Zinkborhydrid führt ohne Epimerisierung selektiv zum syn-Aldol **133**. Anti-Aldol **133** wird durch Reduktion der Keto-Gruppe mit Natrium-tri-*s*-butylborhydrid erhalten. Zur Überführung von *N*-Acylsultamen **128** in enantiomeren- und diastereomerenreine Carbonsäuren mit Allylalkohol/ $\text{Ti}(\text{OR})_4$ und Hydrolyse der gebildeten Allylester unter nichtbasischen Bedingungen s. [161].

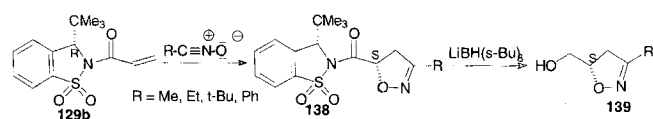
Durch Aldolreaktion des (*R*)-*N*-Acylsultams **128a** mit Aldehyden ($\text{R}^3 = \text{Me}$, *i*-Pr, *i*-Bu, Ph) in Gegenwart von *in situ* erzeugten Dialkylboryltriflat/ $\text{EtN}(\textit{i-Pr})_2$ entstehen direkt, diastereoselektiv, syn-Aldole **135**. Der elektrophile Angriff erfolgt von der $\text{C}(\alpha)$ -Si-Seite des Enolates, also entgegengesetzt zur Alkylierung und Acylierung, da keine Chelatisierung des Boratoms mit der SO_2 -Gruppe stattfindet [160]. *N*-Acylsultam-Spaltung mit lithiierten Ethylphenylsulfon wird beschrieben [162a].



Chirales (*R*)-*N*-Acryloylsultam **129a** reagiert in einer asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart von EtAlCl_2 oder Me_2AlCl bei -78°C mit Cyclopentadien, Butadien und Isopren zu **137** mit 90–92% Diastereoselektivität [163]. (*E*)-*N*-Crotonoylsultam **129b** reagiert weniger selektiv [163]. Der Einfluß anderer racemischer Auxiliarsubstituenten R^1 (*t*-Butyl, Benzyl, α,α -Dimethylbenzyl-) in **129c–e** in Reaktion mit Cyclopentadien wurde untersucht und zeigte, daß nur die α,α -Dimethylbenzyl- eine der Methyl-Gruppe vergleichbare stereodirigierende Wirkung zeigt.

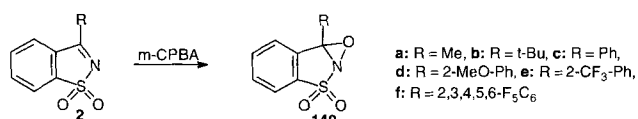


Dipolarophile chirale *N*-Acryloylsultame (*R*)-**129b** und (*S*)-**129b** reagieren in hoch π -facial selektiver Cycloaddition mit Nitriloxiden zu diastereomeren Isoxazolinonen **138** ($\geq 95:5$) [159]. Semiempirische Berechnungen mit der PM-3-Methode sind in guter Übereinstimmung mit dem Experiment und zeigen, daß Coulombische Wechselwirkungen, d.h. Repulsion zwischen den Sultam- und Nitriloxid-*O*-Atomen die Hauptsache für die diastereofaciale Differenzierung ist [164].

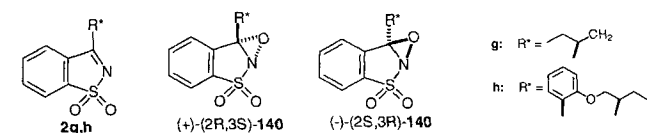


6.2 Cyclische *N*-Sulfonyloxaziridine zur asymmetrischen Oxidation

Cyclische chirale *N*-Sulfonyloxaziridine **5** sind asymmetrische Oxidationsmittel mit hoher Stereoinduktion (90–95% ee), besonders für Enolate [20]. Oxaziridine vom Toluol-2, α -sultam-Typ **140** sind durch Oxidation von 3-alkyl- und 3-arylsubstituierten 1,2-Benzothiazol-1,1-dioxiden **2** im Zweiphasensystem mit *m*-Chlorperbenzoesäure herstellbar [61].



Die Umsetzung von **1** mit chiralem Lithium-Reagens (*R**Li) führt *via* enantiomerenreinen Sulfonyliminen (+)-**2g,h** und (–)-**2g,h** nach Zweiphasenoxidation (*m*-CPBA, CH₂Cl₂, K₂CO₃/H₂O) zu den diastereomeren Gemischen der Oxaziridine **140g** (85:15) und **140h** (45:55). Mehrere Umkristallisationen ergeben diastereomerenreines (+)-**140g** (34%) und (+)-**140h** (18%) [165]. Die Oxaziridine **140** sind weniger effektiv in asymmetrischen Oxidationen als **5** [165].



Literatur

- [1] I. Remsen, C. Fahlberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **12** (1879) 469
- [2] I. Remsen, C. Fahlberg, J. Am. Chem. Soc. **1** (1879–80) 426
- [3] J. Jungel, Deut. Lebensm-Rundschau **47** (1951) 7
- [4] L. L. Bambas in, The Chemistry of Heterocyclic Compd. (Ed. A. Weissberger), Bd. 4 (1952) 278, New York, Interscience Publ.
- [5] H. Hettler, Adv. Heterocycl. Chem. **15** (1973) 233
- [6] D. L. Pain, B. J. Peart, K. R. H. Wooldridge in A. Katritzky u. C. W. Rees; Comprehensive Heterocyclic Chem.: K. Potts, Isothiazoles and their Benzo Derivatives, Vol. 6, Pergamon Press, Oxford, S. 131 (1984)
- [7] M. Davis, Adv. Heterocycl. Chem. **38** (1985) 105
- [8] B. Unterhalt, a) Dtsch. Apoth. Ztg. **126** (1986) 1859; b) Pharm. Ztg. **137** (1992) 1207
- [9] G.-W. von Rymon Lipinski, Lebensmittelchem. **41** (1987) 101
- [10] T. Yamazaki, E. Benedetti, D. Kent, M. Goodman, Angew. Chem. **106** (1994) 1502
- [11] a) R. Rudert, J. Buschmann, T. Richter, P. Luger, Acta Crystallogr. **B 47** (1991) 905; b) *ibid.* **B 48** (1992) 269
- [12] R. Weber, M. Gilles, G. Bergerhoff, Z. Kristallogr. **206** (1993) 273
- [13] A. De, Progress Med. Chem. **18** (1981) 117
- [14] B. Unterhalt in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4. Neuaufl., Bd. VII B, S. 425 ff. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977
- [15] W. Hennig, Deut. Lebensm-Rundschau **79** (1983) 16
- [16] J. F. Lawrence, C. F. Carbonneau, J. Assoc. Off. Anal. Chem. **71** (1988) 934; Chem. Abstr. **109** (1988) 188912
- [17] a) B. Unterhalt, S. Baudner, C. Gerke, M. Kütter, C. Langfermann, Pharmazie **49** (1994) 829; b) *ibid.* **50** (1995) 352
- [18] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, Helv. Chim. Acta **67** (1984) 1397
- [19] B. H. Kim, D. P. Curran, Tetrahedron **49** (1993) 293
- [20] F. A. Davis, Bang-Chi Chen, Chem. Rev. **92** (1992) 919
- [21] US.-Pat. 5034534 (1988/1991), du Pont de Nemours, E. I. u. CO, Erf.: D. Milstein; Chem. Abstr. **116** (1992) 6544
- [22] D. J. Hlasta, J. J. Court, R. C. Desai, Tetrahedron Lett. **32** (1991) 7179
- [23] C. Subramanyam, M. R. Bell, Bioorg. Med. Chem. Lett. **1** (1991) 733
- [24] C. Subramanyam, M. R. Bell, A. K. Ghose, V. Kumar, R. P. Dunlap, C. Franke, A. J. Mura, Bioorg. Med. Chem. Lett. **5** (1995) 325
- [25] K. F. Burri, Helv. Chim. Acta **73** (1990) 69
- [26] E. A. Joffe, G. G. Andrejeva, S. R. Trusov; a) Rig. Zh. KatChim. **1990**, 613; b) *ibid.* **1992**, 38; Chem. Abstr. **117** (1992) 103305; c) *ibid.* **1993**, 314; Chem. Abstr. **120** (1993) 217399
- [27] F. Hampel, I. Smid, P. Slaby, J. Hadek, M. Cejnar, Czech. CS 263624 (1989); Chem. Abstr. **112** (1990) 216922
- [28] G. S. Lyashenko, A. S. Medvedeva, L. P. Safronova, O. B. Bannikova, M. G. Voronkov, Izv. Akad. Nauk SSSR,

- Ser. Khim. **1991**, 2889
- [29] J. Svoboda, J. Palecek, V. Dedek, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **51** (1986) 1304
- [30] N. M. Sanahavi, V. L. Parab, B. S. Patravale, M. N. Patel, *Synth. Commun.* **19** (1989) 1499
- [31] J. Ding, H. Gu, J. Wen, C. Lin, *Synth. Commun.* **24** (1994) 301
- [32] J. Wrobel, A. Dietrich, S. A. Woolson, J. Millen, M. McCaleb, M. C. Harrison, T. C. Hohman, J. Sredy, D. Sullivan, *J. Med. Chem.* **35** (1992) 4613
- [33] S. Wellmann, H. Brockmann, *Int. J. Adhes. and Adhesiv.* **14** (1994) 47
- [34] a) S. K. Kim, J. G. Moon, S. G. Lee, S. Y. Choi, S. D. Cho, W. Y. Choi, Y. J. Yoon, *J. Heterocycl. Chem.* **30** (1993) 353; b) *ibid.* **26** (1989) 1073
- [35] P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Menendez, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6875
- [36] T. M. Pyriadi, S. Ismail, *Chim. Acta Turc.* **15** (1987) 477
- [37] G. C. Borovikova, E. C. Levschenkov, E. I. Kaminskaja, *Zh. Org. Khim.* **22** (1986) 100
- [38] W. Dölling, C. Herrmann, M. Augustin, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 927
- [39] T. Kitagawa, H. Kuroda, K. Iida, M. Ito, M. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* **35** (1989) 3225
- [40] a) T. Kitagawa, M. Kawaguchi, K. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **38** (1990) 2583; b) T. Kitagawa, M. Kawaguchi, S. Inoue, S. Katayama, *Chem. Pharm. Bull.* **39** (1991) 3030
- [41] S. Romani, G. Bovermann, L. Moroder, E. Wunsch, *Synthesis* **1985**, 512
- [42] US.-Pat. 5081275 (1990/1992), Allied-Signal, Inc., Erf.: M. Van der Puy; *Chem. Abstr.* **116** (1992) 105875
- [43] Y. J. Yoon, Y. S. Kang, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **6** (1985) 51; *Chem. Abstr.* **103** (1985) 53988
- [44] A. A. Gakh, S. V. Romaniko, B. I. Ugrak, A. A. Fainzilberg, *Tetrahedron* **47** (1991) 7447
- [45] a) D. Dolenc, B. Sket, *Synlett* **1995**, 327; b) R.P.S. Chauhan, M. Kumar, *Asian J. Chem.* **4** (1992) 688; *Chem. Abstr.* **117** (1992) 123758
- [46] U. Shukla, K. Sharma, V. K. Sharma, *Oxid. Commun.* **15** (1992) 219
- [47] a) M. Papadopoulou, A. Varvoglis, *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 66; b) *ibid.* **1984**, 166
- [48] a) V. I. Shcherbakov, A. A. Anisimov, N. E. Stolyarova, M. S. Fel'dman, V. F. Smirnov, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **25** (1982) 690; *Chem. Abstr.* **97** (1982) 163153; b) *ibid.* *Zh. Prikl. Khim.* **57** (1984) 2063
- [49] F. A. K. Nasser, J. J. Zuckermann, *J. Organomet. Chem.* **266** (1984) 225
- [50] S. W. Ng, V. G. Kumar Das, Z. Y. Zhou, T. C. W. Mak, *J. Organomet. Chem.* **424** (1992) 133
- [51] a) S. W. Ng, C. Wei, V. G. Kumar Das, T. C. W. Mak, *J. Organomet. Chem.* **379** (1989) 247; b) *ibid.* **373** (1989) 21; c) *ibid.* *Acta Crystallogr. C* **48** (1992) 2211
- [52] S. W. Ng, *Z. Kristallogr.* **209** (1994) 813
- [53] a) S. W. Ng, A. J. Kuthubutheen, Z. Arifin, W. Chen, V. G. Kumar Das, B. Schulze, K. C. Molloy, W. H. Yip, T. C. W. Mak, *J. Organomet. Chem.* **403** (1991) 101; b) S. W. Ng, V. G. Kumar Das, W. H. Yip, T. C. W. Mak, *ibid.* **456** (1993) 181
- [54] J. Klein, B. Schulze, R. Borsdorf, S. W. Ng, *J. Prakt. Chem.* **337** (1995) 242
- [55] E. W. Ainscough, E. N. Baker, A. M. Brodie, R. J. Cresswell, J. D. Ranford, J. M. Waters, *Inorg. Chim. Acta* **172** (1990) 185
- [56] a) J. Li, W. Lin, Y. Zhang, S. Liu, J. Huang, *Polyhedron* **10** (1991) 403; b) *ibid.* **11** (1992) 419; c) J. Li, Y. Zhang, J. Fan, *Cryst. Res. Techn.* **25** (1990) 977; d) *ibid.* **26** (1991) 331; e) Y. Zhang, J. Li, J. Wei, X. Wu, S. Du, *ibid.* **29** (1994) 975
- [57] U. Romman, K. M. Malik, S. Z. Haider, J. Bang, *Acad. Sci.* **17** (1993) 165; *Chem. Abstr.* **121** (1994) 169036
- [58] S. J. B. Price, M. J. Dimartino, D. T. Hill, R. Kuroda, M. A. Mazid, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **24** (1985) 3425
- [59] a) A. Hergold-Brundic, B. Kamenar, G. Jovanovski, *Acta Crystallogr. C* **45** (1989) 556; b) *ibid.* *C* **44** (1988) 63; c) G. Jovanovski, *ibid.* *C* **44** (1988) 616
- [60] a) F. A. Cotton, L. R. Falvello, R. Llusar, E. Libby, C. A. Murillo, W. Schwotzer, *Inorg. Chem.* **25** (1986) 3423; b) P. Strarynowicz, *Acta Crystallogr. C* **47** (1991) 2063; c) S. Liu, J. Huang, J. Li, W. Lin, *ibid.* *C* **47** (1991) 41
- [61] F. A. Davis, J. C. Towsom, D. B. Vashi, R. Reddy, J. P. McCanley, M. E. Horakal, D. J. Gasciniok, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1254
- [62] K. F. Hermann, J. A. Campbell, T. D. Greenwood, J. A. Lewis, J. F. Wolfe, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 5328
- [63] D. Hellwinkel, R. Karle, *Synthesis* **1989**, 394
- [64] a) A. F. Brigas, R. A. W. Johnstone, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 5789; b) *ibid.* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1923
- [65] a) A. Ahmed, B. K. Bairagi, A. Hai, J. Bang, *Chem. Soc.* **5** (1992) 89; *Chem. Abstr.* **117** (1992) 171292; b) A. Ahmed, H. Akhter, A. H. Mirza, *ibid.* **6** (1993) 93; *Chem. Abstr.* **120** (1994) 270242; c) A. Ahmed, H. Akhter, *ibid.* **18** (1994) 149; *Chem. Abstr.* **122** (1995) 214030; d) A. Ahmed, H. Akhter, *Indian J. Chem.* **32B** (1993) 564
- [66] S. T. Nielsen, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **282** (1986) 151
- [67] J. A. Cipollina, E. H. Ruediger, J. S. New, M. E. Wire, T. A. Shepherd, D. W. Smith, J. P. Yevich, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 3316
- [68] D. Hellwinkel, R. Lenz, F. Lämmerzahl, *Tetrahedron* **39** (1983) 2073
- [69] K. G. Rajeev, S. M. Shashidhar, K. Pins, V. M. Bhatt, *Tetrahedron* **50** (1994) 5425
- [70] J. Wrobel, A. Dietrich, *Heterocycles* **38** (1994) 1823
- [71] H. Meier, A. Mayer, D. Gröschl, *Sulfur Reports* **16** (1994) 23
- [72] a) E. Differding, R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 1248; b) E. Differding, P. M. Bersier, *Tetrahedron* **48** (1992) 1595
- [73] E. Differding, W. Frick, R. W. Lang, P. Martin, C. Schmit, S. Veenstra, H. Greuser, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **99** (1990) 647
- [74] K. Auer, E. Hungerblüher, R. W. Lang, *Chimia* **44** (1990) 120
- [75] C. P. Andrieux, E. Differding, M. Robert, J.-M. Saaveant, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 6592

- [76] D. Döpp, C. Krüger, P. Lauterfeld, E. Raabe, *Angew. Chem.* **99** (1987) 142
- [77] D. Döpp, P. Lauterfeld, M. Schneider, D. Schneider, U. Seidel, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **95–96** (1994) 481
- [78] A. A. Santilli, A. C. Scotese, R. L. Morris, G. A. Schiesher, D. M. Teller, S. T. Nielsen, D. P. Strike, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 1480
- [79] a) A. A. Santilli, A. C. Scotese, R. L. Morris, S. T. Nielsen, D. P. Strike, *Eur. J. Med. Chem.* **24** (1989) 87; b) *ibid. Org. Prep. Proc. Int.* **22** (1990) 71
- [80] S. Vega, R. Madronero, J. A. Diaz, F. Junquera, J. Alonso, V. Darias, L. Bravo, S. Abdalah, *Eur. J. Med. Chem.* **23** (1988) 329
- [81] M. Abou-Gharbia, J. A. Moyer, U. Patel, M. Webb, G. Schiehser, T. Andree, J. T. Haskins, *J. Med. Chem.* **32** (1989) 1024
- [82] A. G. Romero, W. H. Darlington, M. F. Piercey, R. A. Lahti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2** (1992) 1703
- [83] J. S. New, W. L. Christopher, J. P. Yevich, R. Butler, R. F. Schlemmer, Jr., C. P. Van-derMaelen, J. A. Cipollina, *J. Med. Chem.* **32** (1989) 1147
- [84] M. H. Norman, G. C. Rigdon, F. Navas, B. R. Cooper, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 2552
- [85] J. L. Mokrosz, L. Strekowski, B. Duszynska, D. B. Harden, M. J. Mokrosz, A. J. Bojarski, *Pharmazie* **49** (1994) 801
- [86] J.-L. Malleron, M.-T. Comte, C. Gueremy, J. F. Peyronel, A. Truchon, J. C. Blanchard, A. Doble, O. Piot, J.-L. Zundel, C. Huon, B. Martin, P. Monton, A. Viroland, D. Allam, J. Betschart, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 2477
- [87] W. Malinka, *Acta Pol. Pharm.* **48** (1991) 19; *Chem. Abstr.* **118** (1993) 80890
- [88] *Eur. Pat. Appl. EP 519291* (1991/1992), Bayer A.-G., Erf.: D. Arlt, H. G. Heine, R. Schohe-Loop, T. Glaser, J. M. V. de Vry; *Chem. Abstr.* **118** (1993) 234051
- [89] J. M. Chapman, J. W. Sowell, G. Abdalla, I. H. Hall, O. T. Wong, *J. Pharm. Sci.* **78** (1989) 903
- [90] a) J. Patel, M. J. Katovich, K. B. Sloan, S. H. Curry, R. J. Pranker, *J. Pharm. Sci.* **84** (1995) 174; b) *ibid.* **83** (1994) 1477
- [91] C. E. Sunkel, M. Fan de Casa-Juana, L. Santos, A. G. Garcia, C. R. Artalejo, M. Villarroya, M. A. Gonzales-Morales, M. G. Lopez, J. Cillero, S. Alonso, J. G. Priego, *J. Med. Chem.* **35** (1992) 2407
- [92] a) W. C. Groutas, M. J. Brubaker, R. Venkataraman, J. B. Epp, N. Houser-Archfield, I. S. Chong, J. J. McClenahan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2** (1992) 175; b) *ibid. Bioorg. Med. Chem.* **1** (1993) 273
- [93] W. C. Groutas, N. Houser-Archfield, L. S. Chong, R. Venkataraman, J. B. Epp, He Huang, J. J. McClenahan, *J. Med. Chem.* **36** (1993) 3178
- [94] D. J. Hlasta, M. R. Bell, N. W. Boaz, J. J. Court, R. C. Desai, C. A. Franke, A. J. Mura, C. Subramanyam, R. P. Dunlap, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4** (1994) 1801
- [95] D. J. Hlasta, J. H. Ackerman, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 6184
- [96] C. Subramanyam, M. R. Bell, P. Carabateas, J. J. Court, J. A. Dority, Jr., E. Ferguson, R. Gordon, D. J. Hlasta, V. Kumar, M. Saindane, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 2623
- [97] a) R. C. Desai, R. P. Dunlap, R. P. Farrell, E. Ferguson, C. A. Franke, R. Gordon, D. J. Hlasta, T. G. Talomie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5** (1995) 105; b) D. J. Hlasta, M. R. Bell, J. J. Court, K. C. Cundy, R. C. Desai, E. Ferguson, R. J. Gordon, V. Kumar, A. L. aycock, *ibid.* **5** (1995) 331
- [98] R. C. Desai, R. P. Farrell, J. J. Court, J. D. Weaver, *Synth. Commun.* **25** (1995) 2099
- [99] R. C. Desai, J. J. Court, E. Ferguson, R. J. Gordon, D. J. Hlasta, R. P. Dunlap, C. A. Franke, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 1571
- [100] B. M. Ashe, R. L. Clarke, H. Jones, M. Zimmerman, *J. Biol. Chem.* **256** (1981) 1603
- [101] C. M. P. Kerneur, W. G. Hornebeck, L. Robert, E. Moczar, *Biochem. Pharmacol.* **45** (1993) 1889
- [102] a) *Ger. Offen. DE 3408540* (1984/1985), Bayer A.-G., Erf.: H. Salzburg, M. Hajek, G. Hänssler, *ibid. US. Pat.* 4666930 (1987); *Chem. Abstr.* **104** (1986) 109615; b) *Ger. Offen. DE 3342240* (1989/1991); Bayer A.-G., Erf. K. Stroech, G. Hänssler; *Chem. Abstr.* **116** (1992) 6566
- [103] a) K. M. Malik, S. Z. Haider, M. A. Hossain, M. B. Hursthouse, *Acta Crystallogr.*, **C 40** (1984) 1696; b) S. Z. Haider, K. M. Malik, K. J. Ahmed, *Inorg. Synth.* **23** (1985) 47
- [104] *Eur. Pat. Appl. EP 485927* (1992), Hoechst A.-G., Erf.: W. Rupp, H. Gethoeffler, G. Reinhardt, F. Jackel; *Chem. Abstr.* **117** (1992) 131186
- [105] N. Feeder, W. Jones, *Acta Crystallogr. C* **50** (1994) 1347
- [106] a) S. N. Lewis, G. A. Miller, M. Hausman, E. C. Szamborski, *J. Heterocycl. Chem.* **8** (1971) 591; b) *ibid.* **8** (1971) 571
- [107] M. Davis, M. C. Dereani, J. L. McVicar, I. J. Morris, *Austr. J. Chem.* **30** (1977) 1815
- [108] B. Schulze, M. Mühlstädt, *Z. Chem.* **28** (1988) 362
- [109] B. Schulze, G. Kirsten, S. Kirrbach, A. Rahm, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **74** (1991) 1059
- [110] B. Schulze, 1,2-Thiazole, in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Ed. E. Schaumann, Vol. E8a/1, Thieme, 1993, S. 668
- [111] S. Kirrbach, *Dissertation 1994*, Fakultät für Chemie und Mineralogie, Universität Leipzig
- [112] B. Schulze, S. Kirrbach, K. Illgen, P. Fuhrmann, *Tetrahedron* **52** (1996) 783
- [113] B. Schulze, U. Dietrich, K. Illgen, J. Sieler, *Z. Org. Khim.* **30** (1994) 1379; *engl.* **30** (1994) 1446
- [114] C. S. Rooney, D. W. Cochran, C. Ziegler, E. J. Cragoe jr., *J. Org. Chem.* **49** (1984) 2212
- [115] S. F. Britcher, D. W. Cochran, B. T. Phillips, J. P. Springer, W. C. Lumma, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 763
- [116] *Eur.-Pat. EP 67436* (1981/1982), Merck and Co. Inc., Erf.: S. F. Britcher, W. C. Lumma, C. N. Habecker, J. J. Baldwin, J. M. Hoffmann, *Chem. Abstr.* **98** (1983) 160577
- [117] F. Clerici, G. Marazzi, M. Taglietti, *Tetrahedron* **48** (1992) 3227
- [118] M. Mühlstädt, R. Brämer, B. Schulze, *J. Prakt. Chem.* **318** (1976) 507

- [119] S. W. Ng, V. G. KumarDas, B. Schulze, *Malays. J. Science* **16B** (1995) 89
- [120] B. Schulze, M. Kretschmer, M. Mühlstädt, K. Rissanen, K. Laihia, E. Kleinpeter, *Acta Chem. Scand.* **45** (1991) 302
- [121] K. F. Burri, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 1416
- [122] A. Waldner, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 1435
- [123] A. Bender, D. Günther, R. Wingen, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 579
- [124] a) B. Schulze, K. Rosenbaum, J. Hilbig, L. Weber, *J. Prakt. Chem.* **334** (1992) 25; b) B. Schulze, U. Obst, G. Zahn, B. Friedrich, R. Cimiraaglia, H.-J. Hofmann, *J. Prakt. Chem.* **337** (1995) 175
- [125] B. Schulze, D. Selke, S. Kirrbach, R. Kempe, *J. Prakt. Chem.* **336** (1994) 115
- [126] R. Beaudegnies, L. Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **5** (1994) 557
- [127] B. I. Alo, O. B. Familoni, F. Marsais, G. Queguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **29** (1992) 61
- [128] U.S.-Pat. US 5043181 (1991), du Pont de Nemours, E.I. and Co, Erf. G.C.S. Chiang, *Chem. Abstr.* **116** (1992) 40104
- [129] W. Scharper, *Synthesis* **1985**, 861
- [130] K. F. Burri, *Chimia* **46** (1992) 335
- [131] Ger. Off. 2839266 (1978/1980); Thomae, Dr. Karl, GmbH, Erf. G. Trummlitz, W. Engel, E. Seeger; *Chem. Abstr.* **93** (1980) 95262
- [132] DE-P. 2534689 (1974/1976); BASF, Erf. O. Hromatka, D. Binder; *Chem. Abstr.* **85** (1976) 5612
- [133] Ger. Off. 2756113 (1977/1979); Thomae, Dr. Karl, GmbH, Erf.: G. Trummlitz, W. Engel, E. Seeger; *Chem. Abstr.* **91** (1979) 91656
- [134] P. A. Rossy, W. Hoffmann, N. Müller, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 617
- [135] a) B. Unterhalt, S. Moghaddam, *Pharmazie* **49** (1994) 115; b) *ibid.* **49** (1994) 317
- [136] a) B. Unterhalt, F. Bodinka, F. Brunisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320** (1987) 854; b) *ibid.* **320** (1987) 1181; c) B. Unterhalt, F. Bodinka, S. Moghaddam, *Arch. Pharm.* **322** (1989) 829
- [137] B. Unterhalt, F. Brunisch, J. Schwieger, *Arch. Pharm.* **317** (1984) 964
- [138] O. Carugo, F. Clerici, D. Pocar, *Tetrahedron* **49** (1993) 9117
- [139] a) P. Baggi, F. Clerici, M. L. Gelmi, S. Mottaddelli, *Tetrahedron* **51** (1995) 2455; b) F. Clerici, F. Federica, M. L. Gelmi, *ibid.* 12351
- [140] F. Clerici, T. Ferrario, M.L. Gelmi, R. Marelli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, 2533
- [141] M. D. Bachi, E. Bosch, D. Denenmark, D. Girsh, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 6803
- [142] R. A. Abramovitch, J. R. Stowers, *Heterocycles* **22** (1984) 671
- [143] U. V. Nabar, M. S. Mayadeo, K. D. Deodhar, *Indian J. Chem. Sect. B* **27** (1988) 109
- [144] G. S. Sadana, N. S. Pradhan, K. D. Deodhar, *J. Indian Chem. Soc.* **67** (1990) 861
- [145] A.-B., N. Luheshi, S. M. Salem, R. K. Smalley, P. D. Kennewell, R. Westwood, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 6561
- [146] a) J. G. Lombardino, D. E. Kuhla, *Adv. Heterocycl. Chem.* **28** (1981) 73; b) P. D. Croce, C. La Rosa, *J. Chem. Res. (S)* **1986**, 150
- [147] DD.-Pat. 215310 (1983/1984), Erf.: H. Cassebaum, H. Hilger, E. Jassmann, L. Lücke, H.-J. Runge, G. Laban, W. Günther; *Chem. Abstr.* **103** (1985) 160494
- [148] J. Svoboda, J. Palecek, V. Dedek, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **51** (1986) 1133
- [149] M. Patek, F. Hampel, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **54** (1989) 3267
- [150] a) DD.-Pat. 247672(1983/1987), Erf.: K. Unverferth, G. Laban, W. Günther, D. Lohmann, E. Kretschmar, H. Cassebaum, L. Lücke, E. Jassmann, H. Hilger, H.-J. Runge; *Chem. Abstr.* **108** (1988)150061; b) DD.-Pat. 247676 (1983/1987), Erf.: *ibid.*; *Chem. Abstr.* **108** (1988) 131836
- [151] J. G. Lombardino, *Chem. Pharmacol. Drugs* **5** (1985) 253
- [152] P. D. Hammen, H. Berke, J. Bordner, A. G. Braisted, J. G. Lombardino, E. B. Whipple, *J. Heterocycl. Chem.* **26** (1989) 11
- [153] J. C. Sircar, T. Capiris, T. P. Bobovski, C. F. Schwender, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 5723
- [154] D. Binder, O. Hromatka, F. Geissler, K. Schmied, C. R. Noe, K. Burri, R. Pfister, K. Strub, P. Zeller, *J. Med. Chem.* **30** (1987) 678
- [155] T. Ikeda, H. Kagegawa, H. Miyataka, H. Matsumoto, T. Satoh, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2** (1992) 709
- [156] A. Rahm, A. Linden, B. R. Vincent, H. Heimgartner, M. Mühlstädt, B. Schulze, *Helv. Chim. Acta* **74** (1991) 1002
- [157] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **103** (1991) 271, *ibid.* *Int. Ed.* **30** (1991) 238
- [158] W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 4117
- [159] W. Oppolzer, A. J. Kingma, S. K. Pillai, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 4893
- [160] W. Oppolzer, I. Rodriguez, C. Starkemann, E. Walther, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 5019
- [161] W. Oppolzer, P. Lienard, *Helv. Chim. Acta* **75** (1992) 2572
- [162] a) W. Oppolzer, I. Rodriguez, *Helv. Chim. Acta* **76** (1993) 1275; b) *ibid.* **76** (1993) 1282
- [163] W. Oppolzer, M. Wills, M. J. Kelly, M. Signer, J. Blagg, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990)5015
- [164] K. S. Kim, B. H. Kim, W. M. Park, S. J. Cho, B. J. Mhin, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 7472
- [165] F. A. Franklin, R. ThimmaReddy, J. P. McCauley, Jr., R. M. Preslawski, M. E. Harakal, P. J. Carroll, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 809

Korrespondenzanschrift:
 Prof. Dr. B. Schulze
 Universität Leipzig
 Fakultät für Chemie und Mineralogie
 Institut für Organische Chemie
 Talstr. 35
 D-04103 Leipzig