

Beiträge zur Chlorierung – Dehydrochlorierung von Perhydro-1,4-thiazepin-5-onen

Heinrich Wamhoff* und Christoph H. Theis¹⁾

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn-1

Eingegangen am 6. Juni 1979

Es wird versucht, ungesättigte Derivate von Perhydro-1,4-thiazepin-5-onen **3** herzustellen. Die Thiazepin-5-one **3** reagieren dabei je nach Substitution mit Sulfurylchlorid zu 7- und 2-Chlorderivaten **6** und **7**; letztere eliminieren Chlorwasserstoff erst in Basen-Gegenwart (PVP, **8**) zu den Δ^2 -Thiazepinen **9a, b, d, e, g**, die 7-Chlorderivate dagegen *in situ* zu den Δ^6 -Thiazepinen **10a – f**, wobei das 1,4-Thiazepinium-chlorid **11c** in Substanz erhalten wird. *tert*-Butylhypochlorit ergibt je nach Substituentengröße und Solvenspolarität neben 2- und 7-Halogenierung auch durch Umlagerung 1,4-Thiazepin-5-on-S-oxide **22**. Erneute Halogenierung der Δ^6 -1,4-Thiazepine **10a – c** ergibt die ungesättigten Halogenderivate **24, 25** und **26**.

Contributions to the Chlorination – Dehydrochlorination of Perhydro-1,4-thiazepin-5-ones

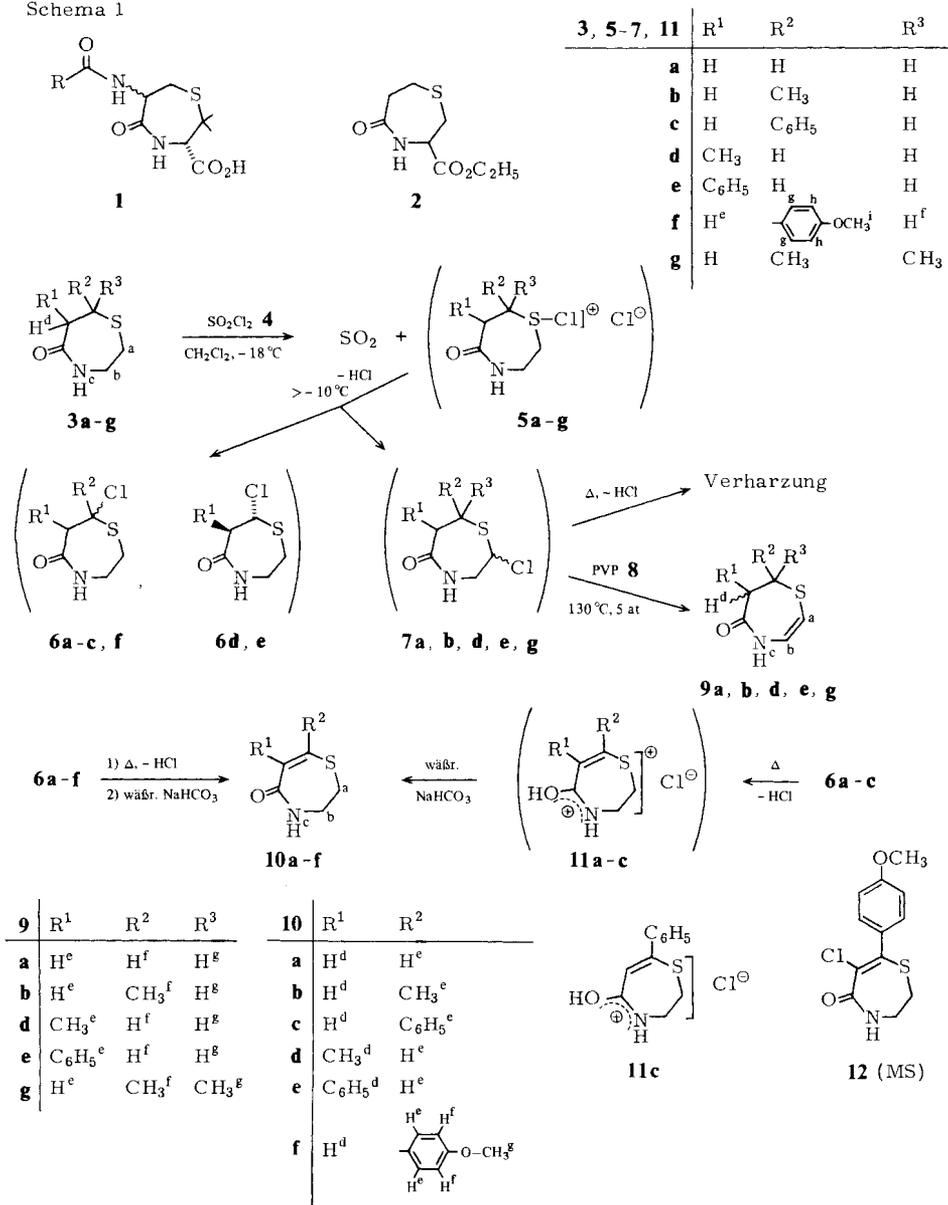
The synthesis of unsaturated derivatives of perhydro-1,4-thiazepin-5-ones **3** is investigated. Depending on the substitution the thiazepin-5-ones **3** thereby react with sulfuryl chloride to yield 7- and 2-chloro derivatives **6** and **7**; the latter eliminate hydrogen chloride only in the presence of a base (PVP, **8**) to give the Δ^2 -thiazepines **9a, b, d, e, g**, whereas the 7-chloro derivatives *in situ* afford the Δ^6 -thiazepines **10a – f**, the 1,4-thiazepinium chloride **11c** being isolated as intermediate. *tert*-Butyl hypochlorite forms according to the substituent size and solvent polarity 2- and 7-halogenation products, as well as 1,4-thiazepin-5-one-S-oxides **22**. Further halogenation of the Δ^6 -1,4-thiazepines **10a – c** results in the formation of unsaturated halogen derivatives **24, 25**, and **26**.

Die Reaktionssequenz Halogenierung – Dehydrohalogenierung stellt ein bewährtes Oxidationsprinzip zur Einführung von Doppelbindungen in offenkettige und cyclische Verbindungen dar. Im Rahmen unserer Arbeiten zur Reaktivität heterocyclischer Azadien-Systeme im Grund- und angeregten Zustand, über die zu einem späteren Zeitpunkt berichtet wird, stellt diese Methode einen brauchbaren Zugang zu Tetra- sowie (später) Dihydro-1,4-thiazepinen dar. Die Darstellung der als Ausgangssubstanzen benötigten 2,3,6,7-Tetrahydro-1,4-thiazepin-5(4*H*)-one **3a – g** erfolgte nach Literatur²⁾ und eigenen Vorschriften³⁾.

Die Entstehung α -chlorierter Derivate bei der Chlorierung von Sulfiden mit α -ständigen Wasserstoffen ist eine früh entdeckte Reaktion⁴⁾; erst gezielte α -Monochlorierungen erbrachten mechanistische Details (via Chlorsulfoniumchloride)⁵⁾. Zusätzlich wurden Thionyl- und Sulfurylchlorid⁶⁾ sowie *N*-Chlorsuccinimid (NCS)⁷⁾ angewandt.

Über die Anwendung chlorierender Agentien mit dem Ziel der Einführung einer Δ^6 -Doppelbindung ist anhand einiger weniger spezieller, hochsubstituierter Perhydro-1,4-thiazepin-5-one wie **1** und **2** berichtet worden^{8 – 10)}. Die 2,2-Disubstitution bei **1** bestimmt die Chlorierungsrichtung; 1,4-Thiazepine vom Typ **2** sind die ersten Beispiele für die Chlorierung eines an C-2 und C-7 unsubstituierten Heterocyclus.

Schema 1



Im folgenden berichten wir über die Synthese einfacher alkyl- und arylsubstituierter Tetrahydro-1,4-thiazepine, ausgehend von der unsubstituierten Stammm Verbindung **3a** sowie den in 6- und 7-Stellung mono- bzw. disubstituierten Derivaten **3b-g**. Je nach Chlorierungsrichtung (in 2- oder 7-Position) sollten durch nachfolgende Chlorwasserstoff-Eliminierung Δ^2 - bzw. Δ^6 -Tetrahydro-1,4-thiazepine resultieren (siehe Schema 1).

A. Halogenierungen mit Chlor und Sulfurylchlorid (4)

Sulfurylchlorid (4) ist der Verwendung elementaren Chlors in der bequemen Handhabung überlegen; zudem liefern die Umsetzungen von **3a–g** mit Chlor (Methylenchlorid, -60°C) und Sulfurylchlorid (Methylenchlorid, -18°C) übereinstimmende Resultate.

In jedem Fall sind zunächst die Sulfoniumsalze **5a–g** als 1:1-Addukte anzunehmen; die ausgefallenen Salze reagieren oberhalb -10°C unter Chlorwasserstoff-Abspaltung zu den 7- bzw. 2-chlorierten Primärprodukten vom Typ **6** bzw. **7** (s. Schema 1).

6a–c, f eliminieren bereits bei Raumtemp. spontan Chlorwasserstoff und liefern **10a–c, f** mit der angestrebten Δ^6 -Doppelbindung^{8–10}; bei **6d, e** hingegen wird diese Dehydrohalogenierung erst bei höherer Temperatur erzielt. Diese unterschiedliche Thermolabilität läßt für **6d, e** Rückschlüsse auf die relative Konfiguration zu; hierbei wird stereospezifische *trans*-7-Chlorierung angenommen.

Bei **3f** wird durch den *p*-Methoxyrest die Bildung zahlreicher zusätzlicher Produkte induziert; **10f** wird chromatographisch mit nur 7% Ausbeute gewonnen. Massenspektroskopisch wird außerdem ein 6-Chlorderivat **12** nachgewiesen. Durch 7,7-Disubstitution ist die Chlorierungsrichtung bei **3g** vorgegeben, was experimentell bestätigt wird.

Durch NMR-Analyse der rohen Chlorierungsgemische ist die Regioselektivität (2- bzw. 7-Chlorierung) ablesbar. Nur bei den 7-Arylderivaten **3c, f** wird eine ausgeprägte Selektivität – ausschließlich 7-Chlorierung – beobachtet. Bei **3a, b, d, e** hingegen resultiert lediglich eine schwache Stereoselektivität; die NMR-Analyse ergibt hier ein 2-Chlor-/ Δ^6 -Verhältnis von ca. 40:60.

Primäre Produkte dieser spontanen Chlorwasserstoff-Abspaltung aus **6a–c** sind die (ausfallenden) Hydrochloride **11a–c**, von denen **11c** analysenrein erhalten und charakterisiert werden konnte. Bei der Thermolyse von **6d–f** wird hingegen keine Hydrochlorid-Bildung beobachtet. **10a–f** werden durch Behandeln mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung freigesetzt.

Wie für Amide¹¹) und Lactame¹²) nachgewiesen, erfolgt die Protonierung der ambidenten Amidfunktion am Sauerstoff. Wir nehmen für die Hydrochloride **11a–c** analoge Konstitutionen an.

Im Gegensatz zu **6a–f** erweisen sich die 2-Chlor-Isomeren **7a, b, d, e, g** als bemerkenswert thermostabil. Überführung in die gewünschten Δ^2 -Thiazepine **9a, b, d, e, g** gelingt hingegen glatt mit tertiären organischen Basen, wie z. B. *N,N*-Dimethylanilin, Ethyldiisopropylamin sowie mit dem kürzlich beschriebenen Poly(4-vinylpyridin) (**8**, „PVP“)¹³). Die Dehydrochlorierung wird im Laborautoklaven bei $130^{\circ}\text{C}/5$ at durchgeführt. Bei Einsatz von PVP sind diese Reaktionsschritte bequem zur Eintopfreaktion optimierbar; das entstehende PVP-Hydrochlorid wird abgetrennt und das PVP regeneriert.

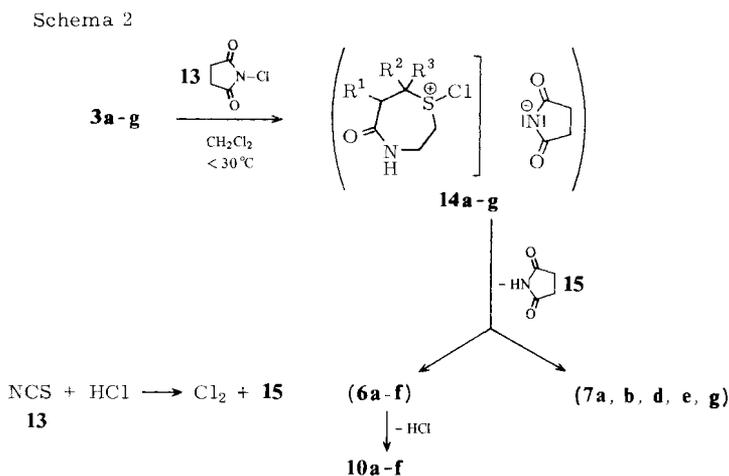
Gravel et al.¹⁰) beschreiben für das aus **2** gewonnene 2-Chlor-1,4-thiazepin eine glatte Dehydrochlorierung durch einfache Thermolyse. Für **7a, b, d, e, g** schlagen jedoch entsprechende Versuche fehl; man beobachtet lediglich starke Verharzungen.

Die ¹H-NMR-Untersuchungen der basenbehandelten Reaktionslösungen gestatten Aussagen zur Zusammensetzung des Reaktionsgemisches, wobei sich die Signale der jeweiligen olefinischen Protonen heranziehen lassen. Das Verhältnis Δ^6 : Δ^2 -Isomeren (ausgehend von **3a, b, d, e**) ent-

spricht dem Δ^6 -1,4-Thiazepin/2-Chlor-Verhältnis (ca. 60:35). Bei **10a–c** werden die Signale der olefinischen Protonen H^d durch 4J -Kopplung¹⁴⁾ jeweils zum Dublett aufgespalten, während die formal als cyclische Enamine aufzufassenden **9a,b,d,e,g** für die olefinischen Protonen H^b jeweils durch 3J -Kopplung zum Doppel-Dublett aufgesplante Signale aufweisen. Diese sind als Folge der Enamin-Konjugation im Vergleich zu H^a paramagnetisch verschoben. Diese zusätzlichen Aufspaltungen sind auf Kopplungen mit dem jeweiligen Lactamproton H^c zurückzuführen und verschwinden beim H-D-Austausch ($[D_4]$ Methanol). Bei **9b,d,e,g** findet man für die jeweiligen Ring- CH_2 - und Methinprotonen das Aufspaltungsmuster eines ABX-Systems¹⁵⁾. Die Kopplungsparameter (siehe Tab. 2b) erlauben Rückschlüsse auf die jeweiligen relativen Konformationen (Meßtemp. 35 °C). So sind bei den Δ^2 -1,4-Thiazepinen **9b,d,e** die Substituenten äquatorial angeordnet. Versuche, durch Tieftemperatur-Messungen zusätzliche Informationen zu gewinnen, scheitern an der Schwerlöslichkeit in diesem Temperaturbereich.

B. Halogenierungen mit *N*-Chlorsuccinimid (13)

Nach *Tuleen*⁷⁾ ist *N*-Chlorsuccinimid (**13**, NCS) zur Halogenierung cyclischer Sulfide gut geeignet. Entscheidende Voraussetzungen sind die Verwendung unpolarer und inerte Lösungsmittel (Abtrennung des Succinimids) sowie die Ausbildung primärer Chlorsulfoniumimidoylate^{7,16)}.



So erfolgt nach Einwirkung von NCS auf **3a–g** nach kurzer Induktionsphase rasche Sulfoniumsalz-Bildung (**14a–g**), dann langsame Weiterreaktion unter 2- bzw. 7-Chlorierung. Hierbei setzt die mäßige Lösbarkeit von **3a–g** in unpolaren Solventien der Verwendung des NCS natürliche Grenzen. In Methylenechlorid als Solvens, kristallisieren die intermediären Sulfoniumsalze **14a–g** nicht aus, sondern reagieren *in situ* unter Abspaltung von Succinimid (**15**) zu den Halogenierungsprodukten **6a–f** bzw. **7a,b,d,e,g**.

Durch eine Nebenreaktion (s. oben) wird ferner elementares Chlor freigesetzt, das in Konkurrenz zu **13** mehr oder weniger kontrolliert in das Reaktionsgeschehen eingreift und Anlaß zur Bildung von Nebenprodukten gibt.

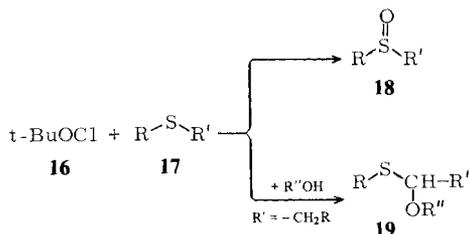
Der eigentliche Vorteil einer NCS-Reaktion, nämlich eine leichte Abtrennung des Succinimids (**15**), entfällt in Methylenchlorid; zudem erweist sich **15** in Löslichkeit und Polarität den Δ^2 - und Δ^6 -1,4-thiazepinen als so ähnlich, daß eine Abtrennung weder durch Extraktion noch durch Chromatographie möglich ist.

Modifiziert man jedoch die polare Lactamgruppierung der Perhydro-1,4-thiazepine, dann kann auch NCS als Chlorierungsmittel problemlos verwendet werden. Hierüber werden wir in einem anderen Zusammenhang berichten.

Versuche zur thermischen Dehydrochlorierung der so erhaltenen Thiazepine **7a, b, d, e, g** verlaufen wiederum erfolglos (Verharzung); die Überführung in **9a, b, d, e, g** gelingt jedoch glatt mit PVP. – $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen weisen auf ein analoges Verteilungsmuster an Eliminierungsprodukten hin, obgleich die Umsatzmengen durch Nebenreaktionen durchweg um ca. 20% geringer sind.

C. Halogenierungen mit *tert*-Butylhypochlorit (**16**)

Sulfide des allgemeinen Typs **17** reagieren mit *tert*-Butylhypochlorit bei fehlenden α, α' -CH-Gruppen vorwiegend zu Sulfoxiden (**18**). Bei Anwesenheit von wenigstens einer α -CH-Gruppe entstehen mit Alkoholen α -Alkoxy-Substitutionsprodukte, wie z. B. **19**¹⁷⁻²¹.



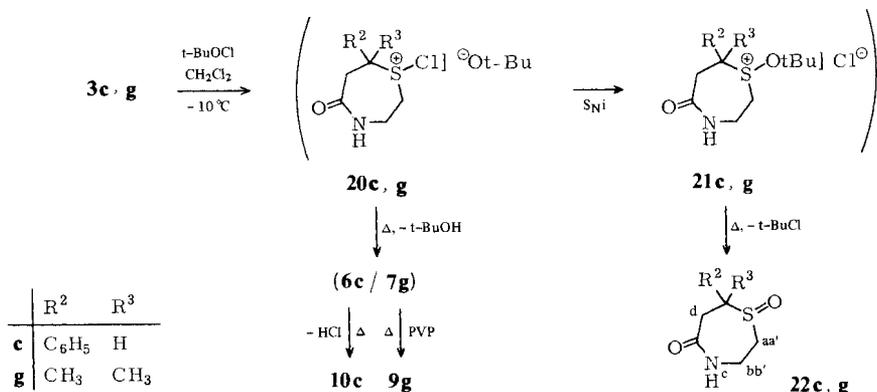
Die Konstitution der primär anzunehmenden Sulfoniumsalze ist in der Literatur noch umstritten: Man diskutiert sowohl die Entstehung eines *tert*-Butylsulfonium-chlorids wie auch eines Chlorsulfonium-*tert*-butylats¹⁷). So gelang Jones et al.¹⁹ die Isolierung stabiler Alkoxy-sulfonium-hexachloroantimonate.

Nachdem über die Entstehung von Chlorderivaten bei der Reaktion mit *tert*-Butylhypochlorit (**16**) bislang noch nichts bekannt geworden ist, haben wir die Einwirkung von **16** auf die hochsubstituierten 1,4-Thiazepine **3c, g** als Modellsubstanzen studiert.

Geht man bei dieser Umsetzung von einer Chlorsulfoniumsalz-Bildung (**20c, g**) aus, dann sollte bei hinreichend großvolumigen Substituenten in 7-Stellung eine eventuelle $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Reaktion zum inversen *tert*-Butoxysulfonium-chlorid (**21c, g**) so weit unterdrückt werden, daß **20c, g** als Folge davon unter Abspaltung von *tert*-Butylalkohol die 2- bzw. 7-Chlorderivate **6c, 7g** liefern könnte.

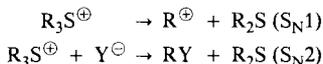
Tatsächlich werden bei der Reaktion (siehe Schema 3) aus **3c, g** und **16** die erwarteten Chlorprodukte **6c/7g** sowie die daraus resultierenden Eliminierungsprodukte **10c/9g** in mäßigen Ausbeuten (15 bzw. 8%) neben Anteilen an den 1,4-Thiazepin-5-on-S-oxiden **22c, g** (9 bzw. 10%) erhalten.

Schema 3



Auch hier reagiert freigesetzter Chlorwasserstoff mit **16** zu elementarem Chlor, welches für konkurrierende Nebenreaktionen verantwortlich ist.

Bekanntlich bewirkt eine zunehmende Lösungsmittelpolarität bei $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen des Typs:



eine deutliche Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit²²⁾. Daher sollte die Umwandlung **20c, g** \rightarrow **21c, g** (und damit in **22c, g**) in polaren Solventien bevorzugt, hingegen durch unpolare Lösungsmittel die CH-Abstraktion von **20c, g** (via S-Ylid-Zwischenstufe) zu **6c/7g** begünstigt sein.

In der Tat zeigen **3c, g** bei Variation der Solvenspolarität eine signifikante Änderung der Reaktionsrichtung im obigen Sinne (siehe Tab. 1).

Tab. 1. Produktverhältnisse **6c/22c** und **7g/22g**

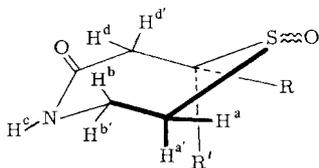
Solvens	3c \rightarrow 6c/22c ^{a)}	3g \rightarrow 7g/22g ^{b)}
CH_2Cl_2	25:40	10:60
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_{14}$ (1:1)	65:15	30:40

a) Durch GC.

b) Durch $^1\text{H-NMR}$ nach HCl-Eliminierung mit PVP.

22c, g weisen charakteristische spektroskopische Daten auf: Im IR-Spektrum beobachtet man ein Banden-Dublett um 1020 cm^{-1} als Folge einer möglichen axialen und äquatorialen S-Oxidation, und da bezüglich der Nachbarsubstituenten *cis*- und *trans*-Isomere möglich sind. Diese Resultate sind im Einklang mit analogen Befunden von Johnson und McCants¹⁸⁾.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lassen Hinweise auf die Konformation dieser 7-Ringheterocyclen zu: Die $\text{CH}_2^{\text{d,d'}}$ -Protonen sind diastereotop; das H^{d} -Signal wird wegen des C=O-Anisotropiefeldes stark diamagnetisch verschoben.



22	R	R'
c	C ₆ H ₅ ^f	H ^e
g	CH ₃ ^e	CH ₃ ^{e'}

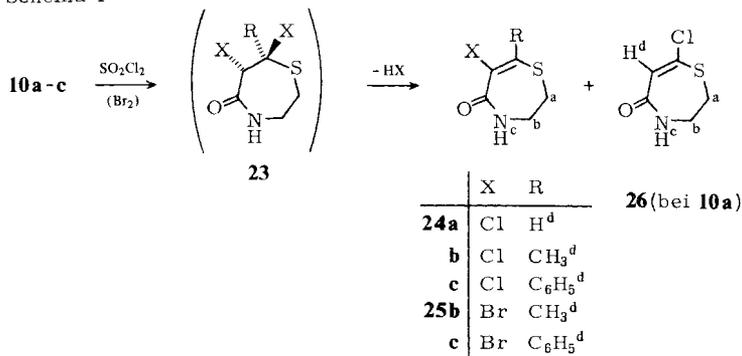
Mir der angegebenen Konformation in Einklang ist ferner die durch ⁴J-Kopplung mit NH^c verursachte Verdopplung des H^d-Dubletts („W-Typ“)¹⁴, welche nach NH→D-Austausch verschwindet. Während CH₂^{d,d'} bei **22g** als AB-Typ aufspalten, erfolgt in **22c** durch H^e eine zusätzliche Aufspaltung. Die gefundene Kopplungskonstante |J = 14 Hz| belegt die äquatoriale Konfiguration der Phenylgruppe.

Die carbonylanaloge magnetische Anisotropie der Sulfoxidgruppe zeigt Auswirkungen auf CH₂^{a,a'} sowie auf die 7-CH₃-Gruppen bei **22g**; H^{a,a'} zeigen wiederum Diastereotopie (ν₀δ(AB) ≈ 40 Hz); für CH₃^f, CH₃^g beobachtet man überraschenderweise nur ein Signal. Diese scheinbare magnetische Äquivalenz ist auf diamagnetische Verschiebung infolge der S=O-Anisotropie zurückzuführen. Der Zusatz des Verschiebungsreagens Eu^{III}(fod)₃ liefert hier eine experimentelle Bestätigung: erwartungsgemäß kommt es zum Auftreten von zwei diskreten Resonanzsignalen für CH₃^f und CH₃^g. Quantitative Aussagen dieser Pseudo-Kontaktverschiebung sind jedoch wegen der schlechten Löslichkeit von **22g** nicht möglich.

D. Halogenierung der Δ⁶-1,4-Thiazepine 10a – c

Im folgenden haben wir die Reaktivität von **10a – c** bei weiterer Halogenierung untersucht. Bei **10b, c** führt die Einwirkung von Sulfurylchlorid (**4**) (*via* Additionsprodukt **23**) zu den 6-Chlor-Derivaten **24b, c**; eine 2-Chlorierung wird nicht beobachtet. Analog liefert die Einwirkung von Brom auf **10b, c** die 6-Brom-Derivate **25b, c** (siehe Schema 4).

Schema 4



Chromatographische Trennung des Chlorierungsgemisches aus **10a** liefert hingegen die 6- und 7-Chlorderivate **24a** und **26**; für eine 2-Chlorierung haben sich auch hier keine Hinweise ergeben.

24a und **26** sind in ihren ¹H-NMR-Spektren durch die jeweilige chemische Verschiebung der Methinprotonen H^d charakterisiert. Bei **24a** tritt H^d deutlich paramagnetisch verschoben in Resonanz, bei **26** beobachtet man ferner eine Aufspaltung dieses Signals durch ⁴J-Kopplung mit dem Lactamproton H^c („W-Typ“, verschwindet nach NH→D-Austausch).

Tab. 2a. UV-, IR und ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **3f**, **9** und **10**

Verb.	UV (Methanol) λ _{max} [nm] (lg ε)	IR (KBr) [cm ⁻¹]		H ^a	H ^b	H ^c	NMR (TMS, δ = 0 ppm) (J in Hz)				Solvens	
		NH	C=O C=C				H ^d	H ^e	H ^f	H ^g		H ^h
3f	—	3305	1660	—	2.45 bis 2.90 m	7.50 bis 8.00 br.s ^b)	2.45–2.90 (³ J _{df} ≈ 2(cis)) (³ J _{ef} ≈ 9.5(trans))	4.15 dd	7.38 d (⁴ J _{gh} = 10.0)	6.92 d	3.80 d	[D ₆]DMSO
10a	275, 235 (3.96; 3.71)	3280 3210 3175	1640	1565	3.25 bis 3.85 m ^a)	8.00 bis 8.60 br.s ^b) (⁴ J _{cd} = 1.8)	5.98 bis 6.68 d (³ J _{de} = 12.2)	3.10 bis 3.55 m	3.58 bis 3.92 m ^a)	8.00 bis 8.60 br.s ^b)	—	CDCl ₃
10b	272, 235 (3.81; 3.55)	3270 3220 3175	1640	1585	3.05 bis 3.28 m	7.55 bis 8.00 br.s ^b)	5.98 m 2.08 d (⁴ J _{de} = 1.0)	3.05 bis 3.28 m	3.55 bis 3.90 m ^a)	7.55 bis 8.00 br.s ^b)	—	CDCl ₃
10c	292, 250 sh, 238 (3.90; 3.97; 3.99)	3280 3220	1635	1555	3.15 bis 3.42 m	8.00 bis 8.45 br.s ^b) (⁴ J _{cd} = 1.8)	6.25 d ^d) 7.25 bis 7.70 m	3.15 bis 3.42 m	3.60 bis 4.00 m ^a)	8.00 bis 8.45 br.s ^b)	—	CDCl ₃
10d	282, 228 (3.78; 3.44)	3260 3170	1640	1575	3.00 bis 3.30 m	7.70 bis 8.20 br.s ^b)	2.04 d (⁴ J _{de} = 1.4)	3.00 bis 3.30 m	3.50 bis 3.85 m ^a)	7.70 bis 8.20 br.s ^b)	—	CDCl ₃
10e	296, 228 (3.85; 3.93)	3280 3175	1655	1575	2.96 bis 3.25 m	8.12 bis 8.60 br.s ^b)	6.93 s 7.40 m	2.96 bis 3.25 m	3.45 bis 3.70 m ^a)	8.12 bis 8.60 br.s ^b)	—	[D ₆]DMSO
10f	328, 275 sh, 235 (3.85; 3.79; 3.88)	3280 3175	1643	1565	2.92 bis 3.18 m	6.70 br.s ^b) 4.00 m ^a)	7.98 s 7.72 d (⁴ J _{ef} = 10.0)	2.92 bis 3.18 m	3.70 bis 4.00 m ^a)	6.70 br.s ^b) 4.00 m ^a)	7.02 d 3.90 s	CDCl ₃

Tab. 2a (Fortsetzung)

Verb.	UV (Methanol) λ_{\max} [nm] (lg ϵ)	IR (KBr) [cm ⁻¹]		H ^a	H ^b	H ^c	NMR (TMS, $\delta = 0$ ppm) (<i>J</i> in Hz)				Solvens
		NH	C=O				C=C	H ^d	H ^e	H ^f	
9a	277, 238 (3.70; 3.55)	3205 3100	1665 1635	5.51 d (³ <i>J</i> _{Ab})	6.08 dd ^e (³ <i>J</i> _{bc} = 9.0) 7.90 bis 8.50 br.s ^b) (³ <i>J</i> _{bc} = 4.0)	7.90 bis 8.50 br.s ^b) (³ <i>J</i> _{bc} = 4.0)	3.18 m	3.02 m			CDCl ₃
9b	273, 235 (3.71; 3.62)	3175	1650	5.65 d (³ <i>J</i> _{Ab})	6.20 dd ^e (³ <i>J</i> _{bc} = 9.0)	8.50 bis 9.00 br.s ^b) (³ <i>J</i> _{bc} = 3.5)	2.90 d (<i>J</i> _{de,f} = 5.5)	1.42 d 3.75 m (³ <i>J</i> _{fg} = 7.0)			CDCl ₃
9d	272, 233 (3.60; 3.55)	3200 3080	1665	5.70 d (³ <i>J</i> _{Ab})	6.25 dd ^e (³ <i>J</i> _{bc} = 9.0)	7.88 bis 8.40 br.s ^b) (³ <i>J</i> _{bc} = 4.5)	1.32 d (³ <i>J</i> _{de} = 7.0)	2.95 – 3.40 m			CDCl ₃
9e	275, 236 (3.56; 3.49)	3210 3100	1667	5.55 d (³ <i>J</i> _{Ab})	6.15 dd ^e (³ <i>J</i> _{bc} = 9.0)	9.00 bis 9.35 br.s ^b) (³ <i>J</i> _{bc} = 5.0)	4.22 dd (³ <i>J</i> _{df} ≈ 3) (³ <i>J</i> _{dg} ≈ 8)	3.55 d 3.22 dd			[D ₆]DMSO
9g	278, 235 (3.60; 3.57)	3200 3100	1655	5.70 d (³ <i>J</i> _{Ab})	6.28 dd ^e (³ <i>J</i> _{bc} = 8.5)	8.75 bis 9.10 br.s ^b) (³ <i>J</i> _{bc} = 4.0)	2.87 s	1.50 s			CDCl ₃

a) Vereinfachung nach NH-ND-Austausch. – b) Tausch aus beim Schütteln mit [D₄]Methanol. – c) Nach NH-ND-Austausch resultiert Dublett. – d) Nach NH-ND-Austausch resultiert Singulett. – e) Signale von H^f, H^g überlagert.

Tab. 2b. IR-Daten der Verbindung **11c** sowie IR- und ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **24**, **25** und **26**

Verb.	[HO-C-NH] ⁺ N-H	IR (KBr) [cm ⁻¹] C=O	C=C	H ^a	NMR (TMS, δ = 0 ppm) H ^b	(J in Hz) H ^c	H ^d	Solvens
11c	2600–3000 2000–2450	1625*	1540					
24a	3280	1645	1540	3.00–3.33 m	3.52–3.90 m ^a)	8.00–8.52 br.s ^b)	6.95 s	CDCl ₃
24b	3280 3180	1650*	1585	3.10–3.37 m	3.48–3.85 m ^a)	8.25–8.75 br.s ^b)	2.25 s	CDCl ₃
24c	3260	1640	1570	3.20–3.75 m ^a)	3.20–3.75 m ^a) (³ J _{bc} = 6.0)	8.70 br.t ^b)	7.48 s	[D ₆]DMSO
25b	3290 3180 3075	1648	1585	3.14–3.40 m	3.45–3.85 m ^a)	8.20–8.65 br.s ^b)	2.30 s	CDCl ₃
25c	3240	1655	1565	3.15–3.45 m	3.40–3.75 m ^a)	8.30–8.70 br.s ^b)	7.45 s	[D ₆]DMSO
26	3250*	1655	1615	3.10–3.40 m	3.60–3.97 m ^a)	7.50–8.10 br.s ^b) (⁴ J _{cd} ≈ 1)	6.40 d ^c)	

* Breite Absorptionsbande. — ^a) Vereinfachung nach NH-ND-Austausch. — ^b) Signal verschwindet beim Ausschütteln mit [D₄]Methanol. — ^c) Nach NH-ND-Austausch resultiert Singulett.

Tab. 2c. IR- und ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **22c**, **g**

Verb.	H ^a , H ^d	H ^{b,a}	NMR ([D ₆]DMSO; TMS δ = 0 ppm) H ^{b,a}	(J [Hz] in Klammern) H ^{d,c}	H ^c (H ^e , H ^{e'})	H ^f
22c^d	2.90–3.35 m*	ca. 4.00 m*	ca. 3.15 m*	7.70–8.05 br.s (J _{cd} = 1.8)	2.15 dd (J _{dd'} = 14.0)	4.00–4.60 m* 7.40 s
22g^e	2.72–2.98 m	3.60–4.20 m	2.95–3.35 m	7.60–7.95 br.s (J _{cd} = 1.5)	1.98 dd (J _{dd'} = 14.0)	3.35 d 1.25 s

* Signale stark überlagert. — ^a) Vereinfachung des Signal-Musters beim Ausschütteln mit [D₄]Methanol. — ^b) Signal verschwindet beim Ausschütteln mit [D₂]Methanol. — ^c) Nach NH-ND-Austausch resultiert Dublett. — ^d) IR (KBr): N-H 3260; C=O 1670; S=O 1035, 1015 cm⁻¹. — ^e) IR (KBr): N-H 3305, 3205, 3180; C=O 1670; S=O 1040, 1010 cm⁻¹.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der Arbeit, Herrn J. Keuler für die Mithilfe bei einigen Experimenten. Der Hoechst Aktiengesellschaft sei für die Bereitstellung von Chemikalien gedankt. – C. H. T. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Promotionsstipendium.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian A-60, EM-360 und EM-390. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-G. – UV-Spektren: Cary-15. – MS: AEI MS-9 und MS-30. – Schmelzpunkte: nicht korrigiert. – Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

Die Darstellung der 2,3,6,7-Tetrahydro-1,4-thiazepin-5(4H)-one **3a–d, g** erfolgte nach Lit.²⁾; die Darstellung von **3e** wird in Lit.³⁾ beschrieben.

7-(4-Methoxyphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-thiazepin-5(4H)-on (**3f**): Eine auf 40°C erwärmte Lösung von 5.0 g (25 mmol) 4-Methoxyzimtsäure-methylester in 50 ml trockenem Methanol wird unter Rühren und unter Schutzgas bei 40°C zu einer Lösung von 2.0 g (25 mmol) Cysteamin und 0.20 g (5.0 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml trockenem Methanol getropft. Die Reaktionsmischung wird 8 h bei 40°C gerührt und dann 5 d bei Raumtemp. stehengelassen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert: 5.1 g (86%), farblose derbe Spieße vom Schmp. 181–183°C.

C₁₂H₁₅NO₂S (237.3) Ber. C 60.73 H 6.37 N 5.90

Gef. C 60.58 H 6.36 N 5.84 Molmasse 237 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2,3-Dihydro-1,4-thiazepin-5(4H)-one **10a–f** sowie der 6,7-Dihydro-1,4-thiazepin-5(4H)-one **9a, b, d, e, g**: Man kühlt die Lösung von 25 mmol der Perhydro-1,4-thiazepine **3a–g** in 100 ml trockenem Methylenchlorid auf –18°C ab und versetzt unter Rühren (Inertgas) mit einer Lösung von 3.5 g (25 mmol) frisch destilliertem Sulfurylchlorid (**4**) in 10 ml absol. Tetrachlormethan. Dann wird noch weitere 3 h gerührt; anschließend läßt man langsam auf Raumtemp. kommen und setzt 7.9 g (ca. 75 mmol) PVP (**8**) sowie 75 ml trockenes Methylenchlorid zu, erhitzt 1 h unter Rückfluß und nach Überführung in einen Laborautoklaven (Fa. Roth, Karlsruhe) weitere 7 h bei 130°C und gutem Rühren. Das Polymere wird abgetrennt und ausgewaschen, und die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft, die Rückstände an Kieselgel mit Petrolether (40–60°C)/Aceton (8:1) chromatographiert. Die Elution ergibt in dieser Reihenfolge: **9a, b, d, e, g, 3a–g, 10a–f**, die aus den in Tab. 3 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2,3-Dihydro-1,4-thiazepin-5(4H)-one **10a–c** über die Hydrochloride **11a–c**: 25 mmol **3a–c** werden wie vorstehend mit Sulfurylchlorid (**4**) chloriert. Nach Angleichen an Raumtemp. wird 3 h unter Rückfluß erhitzt und gegen Ende die Suspension durch Überleiten von Inertgas auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingeengt. Nach Eiskühlung wird der aus **11a–c** bestehende Niederschlag abgesaugt und mit trockenem Methylenchlorid gewaschen. Die rohen Hydrochloride **11a–c** werden in Methylenchlorid suspendiert und mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahiert man die wäßr. Lösung mehrfach mit Methylenchlorid, trocknet die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Die anfallenden Produkte werden aus den in Tab. 3 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Ausbeuten: **10a**: 323 mg (10%), **10b**: 1.5 g (41%), **10c**: 4.1 g (80%).

2,3,4,5-Tetrahydro-5-hydroxy-7-phenyl-1,4-thiazepinium-chlorid (**11c**): Ein kleiner Anteil des Hydrochlorids **11c** wird unter Feuchtigkeitsausschluß aus trockenem Acetonitril umkristallisiert; schwach gelbliche derbe Kristalle vom Schmp. 129.5–130°C.

C₁₁H₁₂ClNOS (241.7) Ber. C 54.65 H 5.00 S 13.26

Gef. C 54.95 H 5.07 S 13.35 Molmasse 205 (MS, M⁺ – HCl)

Tab. 3. Analytische Daten der Verbindungen 9 und 10

	-1,4-thiazepin- 5(4H)-on	Ausb. %	Schmp.	Beschaffenheit/Solvens	Summen- formel (Molmasse)	M ⁺ (MS, 70 eV, 150 °C)	Elementaranalyse C H N
10a	2,3-Dihydro-	15	60 – 61 °C	farblose Nadeln (Chloroform/n-Hexan)	C ₃ H ₉ NOS (129.2)	129	Ber. 46.49 5.46 10.84 Gef. 46.81 5.55 10.77
10b	2,3-Dihydro-7-methyl-	35	129 – 131 °C	farblose Nadeln (Aceton/Petroläther)	C ₆ H ₉ NOS (143.2)	143	Ber. 50.32 6.33 9.78 Gef. 50.32 6.34 9.73
10c	2,3-Dihydro-7-phenyl-	68	147 – 149 °C	farbl. derbe Spieße (Aceton)	C ₁₁ H ₁₁ NOS (205.3)	205	Ber. 64.36 5.40 6.82 Gef. 64.23 5.30 6.67
10d	2,3-Dihydro-6-methyl-	30	90.5 – 92 °C	farblose Nadeln (Aceton/Petroläther)	C ₆ H ₉ NOS (143.2)	143	Ber. 50.32 6.33 9.78 Gef. 50.35 6.04 9.26
10e	2,3-Dihydro-6-phenyl-	39	148 – 149 °C	farblose Kristalle (Aceton/n-Hexan)	C ₁₁ H ₁₁ NOS (205.3)	205	Ber. 64.36 5.40 6.82 Gef. 64.44 5.40 6.82
10f	2,3-Dihydro-7- (4-methoxyphenyl)-	7	192 – 194 °C	farbl. feine Nadeln (Methylenchlorid/n-Hexan)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S (235.3)	235	Ber. 61.25 5.57 5.95 Gef. 61.63 5.56 6.20
9a	6,7-Dihydro-	8	65 – 66 °C	farblose Nadeln (Cyclohexan/n-Hexan)	C ₃ H ₇ NOS (129.2)	129	Ber. 46.49 5.46 10.84 Gef. 46.75 5.37 10.80
9b	6,7-Dihydro-7-methyl-	15	88 – 90 °C	farblose Blättchen (Aceton/Petroläther)	C ₆ H ₉ NOS (143.2)	143	Ber. 50.32 6.33 9.78 Gef. 49.98 6.16 9.73
9d	6,7-Dihydro-6-methyl-	12	82 – 84 °C	farblose Blättchen (Aceton/Petroläther)	C ₆ H ₉ NOS (143.2)	143	Ber. 50.32 6.33 9.78 Gef. 50.12 6.25 9.70
9e	6,7-Dihydro-6-phenyl-	18	174 – 175 °C	farblose Nadeln (Chloroform/n-Hexan)	C ₁₁ H ₁₁ NOS (205.3)	205	Ber. 64.36 5.40 6.82 Gef. 64.15 5.28 6.70
9g	6,7-Dihydro-7,7-dimethyl-	60	73 – 75 °C	farblose Nadeln (Aceton/n-Hexan)	C ₇ H ₁₁ NOS (157.2)	157	Ber. 53.47 7.05 8.91 Gef. 53.97 7.24 9.15

⁵⁾ Präparative Ausbeuten, keine ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelten Produkt-Verhältnisse.

2,3-Dihydro-7-phenyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on (10c) als Beispiel für die Reaktion von 3c mit NCS (13): Die Lösung von 6.2 g (30 mmol) **3c** in 150 ml trockenem Methylenchlorid wird unter Inertgas und Rühren bei 0°C portionsweise mit 4.0 g (30 mmol) NCS versetzt. Nach kurzer Induktionsperiode findet unter Gelbfärbung eine exotherme Reaktion statt, wobei die Innentemp. durch Kühlung < 30°C gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe von NCS verschwindet die Gelbfärbung. Man setzt nun 4.1 g (32 mmol) Ethyldiisopropylamin, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zu und erhitzt 1.5 h zum Sieden. Sodann wird zweimal mit 50 ml Wasser (unter HCl-Zusatz bis zur schwach sauren Reaktion) extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Aus Aceton (Aktivkohle) farblose Spieße vom Schmp. 148–150°C, Ausb. 2.1 g (34%); das Produkt ist in allen spektroskopischen Daten mit dem auf anderem Wege gewonnenen **10c** identisch.

Chlorierungen mit *tert*-Butylhypochlorit (**16**)

2,3,6,7-Tetrahydro-7-phenyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on-1-oxid (22c): Zur Lösung von 1.0 g (5.0 mmol) **3c** in 25 ml absol. Methylenchlorid wird unter Inertgas bei –10°C die Lösung von 0.54 g (5 mmol) frisch dest. *tert*-Butylhypochlorit in 5 ml Methylenchlorid getropft (die Reaktionstemp. wird auf ≤ 5°C gehalten). Dann wird noch 30 min bei 0°C gerührt, anschließend 2h zum Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingedampft. Zweimaliges Umkristallisieren aus viel Aceton liefert 100 mg (9%) feinnadelige Kristalle vom Schmp. 208–210°C (Zers., Verfärbung ab 205°C).

$C_{11}H_{13}NO_2S$ (223.3) Ber. C 59.17 H 5.87 N 6.27

Gef. C 59.00 H 5.87 N 6.22 Molmasse 223 (MS)

2,3,6,7-Tetrahydro-7,7-dimethyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on-1-oxid (22g): Darstellung analog **22c** aus 0.80 g (5.0 mmol) **3g** und 0.54 g (5.0 mmol) **16**. Die 15 min bei 0°C gerührte Reaktionslösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. getrocknet. Man nimmt in 75 ml absol. Methylenchlorid auf und rührt nach Zusatz von 2.1 g (ca. 20 mmol) PVP (**8**) bei 100°C 5 h im Laborautoklaven. Nach Abtrennen und Auswaschen des Polymeren werden die vereinigten Filtrate i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in überschüssigem siedenden Ethanol gelöst; beim Abkühlen kristallisiert **22g** aus. Aus Aceton 90 mg (10%), farblose Kristalle vom Schmp. 168–170°C (im Gemisch mit **3g** starke Schmp.-Depression!).

$C_7H_{13}NO_2S$ (175.2) Ber. C 47.97 H 7.48 N 18.29

Gef. C 48.23 H 7.44 N 17.97 Molmasse 175 (MS)

Die bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen gleichfalls entstandenen **10c** bzw. **9g** werden aus den Filtraten durch Säulenchromatographie isoliert.

Halogenierung der Thiazepine **10a–c**

6-Chlor-2,3-dihydro-1,4-thiazepin-5(4H)-on (24a) und 7-Chlor-2,3-dihydro-1,4-thiazepin-5(4H)-on (26): 645 mg (5.0 mmol) **10a** werden in 15 ml absol. Methylenchlorid unter Inertgas gelöst und bei –5°C langsam mit einer Lösung von 0.70 g (5.0 mmol) frisch dest. Sulfurylchlorid (**4**) in 2 ml absol. Tetrachlormethan versetzt. Man rührt 1 h bei –5°C und weitere 6 h bei Raumtemp. Dann wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Chloroform/Aceton (8:1) chromatographiert; dabei fallen nacheinander unumgesetztes **10a**, **24a** und **26** an. Umkristallisation von **24a** und **26** aus Chloroform/n-Hexan.

24a: Ausb. 286 mg (35%), farblose feine Nadeln vom Schmp. 119–120.5°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 230, 283 nm (3.67, 3.86).

C_5H_6ClNOS (163.6) Ber. C 36.70 H 3.69 N 8.56

24a: Gef. C 36.98 H 3.59 N 8.54 Molmasse 163 (MS)

26: Gef. C 36.70 H 3.56 N 8.55 Molmasse 163 (MS)

26: Ausb. 41 mg (5%), farblose Kristalle vom Schmp. 163–165 °C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 262 nm (3.88).

6-Chlor-2,3-dihydro-7-methyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on (24b): Zur Lösung von 1.40 g (10 mmol) **10b** in 50 ml absol. Methylenchlorid (Inertgas) wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von 1.35 g (10 mmol) frisch dest. Sulfurylchlorid in 10 ml absol. Methylenchlorid getropft. Die Suspension wird 2 h bei 0 °C und weitere 12 h bei Raumtemp. gerührt. Durch Einleiten von Inertgas verreibt man Schwefeldioxid und Chlorwasserstoff, dampft i. Vak. ein, löst den Rückstand in Methylenchlorid und behandelt mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Fraktionierte Kristallisation aus Essigester liefert 1.1 g (63%) farblose Kristalle vom Schmp. 123–124.5 °C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 230 sh, 283 nm (3.49, 3.48).

C_6H_8ClNOS (177.6) Ber. C 40.56 H 4.54 N 7.88
Gef. C 40.92 H 4.48 N 8.04 Molmasse 177 (MS)

6-Chlor-2,3-dihydro-7-phenyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on (24c): Darstellung wie vorstehend aus 2.10 g (10 mmol) **10c** und 1.35 g (10 mmol) frisch dest. Sulfurylchlorid. Ausb. 1.70 g (70%), farblose Kristalle vom Schmp. 184–187 °C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 245, 300 nm (3.89, 3.66).

$C_{11}H_{10}ClNOS$ (239.7) Ber. C 55.11 H 4.20
Gef. C 54.96 H 4.22 Molmasse 239 (MS)

6-Brom-2,3-dihydro-7-methyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on (25b): Zur Lösung von 1.40 g (10 mmol) **10b** in 25 ml absol. Methylenchlorid (Inertgas) wird bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 0.80 g (5.0 mmol) Brom getropft. Man rührt weitere 5 h und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Chloroform/Aceton (15:1) chromatographiert. Aus Methylenchlorid/Ether Ausb. 885 mg (40%), farblose Plättchen vom Schmp. 134–135 °C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 237, 276 nm (3.60, 3.62).

C_6H_8BrNOS (221.1) Ber. C 32.45 H 3.63 N 6.31
Gef. C 32.45 H 3.69 N 6.52 Molmasse 221 (MS)

6-Brom-2,3-dihydro-7-phenyl-1,4-thiazepin-5(4H)-on (25c): Darstellung wie vorstehend aus 1.0 g (5.0 mmol) **10c** und 0.80 g (5.0 mmol) Brom. Der Rückstand der Reaktionslösung wird an Kieselgel mit Essigester chromatographiert und das eingedampfte Eluat aus Chloroform/Ether umkristallisiert. Ausb. 738 mg (52%), farblose, feine Nadeln vom Schmp. 196–197 °C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 235, 298 nm (3.77, 3.62).

$C_{11}H_{10}BrNOS$ (284.2) Ber. C 46.49 H 3.55
Gef. C 46.47 H 3.52 Molmasse 284 (MS)

Literatur

- 1) Aus der Dissertation C. H. Theis, Univ. Bonn 1978.
- 2) F. Jacob und P. Schlack, Chem. Ber. **96**, 88 (1963).
- 3) H. Wamhoff und C. H. Theis, Org. Prep. Proced. Int., in Vorbereitung.
- 4) M. A. Riche, Ann. Chim. Phys. **43**, 283 (1855).
- 5) H. Böhme, H. Fischer und R. Frank, Liebigs Ann. Chem. **563**, 54 (1949); H. Böhme und H. Gran, ebenda **577**, 68 (1952).
- 6) W. E. Truce, G. H. Birkum und E. T. Mc Bee, J. Am. Chem. Soc. **74**, 3594 (1952).
- 7) D. L. Tuleen und T. B. Stephens, Chem. Ind. (London) **1966**, 1555; D. L. Tuleen und V. C. Marcum, J. Org. Chem. **32**, 204 (1967); D. L. Tuleen, ebenda **32**, 4006 (1967); D. L. Tuleen und R. H. Bennett, J. Heterocycl. Chem. **6**, 115 (1969).
- 8) N. J. Leonard und R. Y. Ning, J. Org. Chem. **31**, 3928 (1966); N. J. Leonard und G. E. Wilson, Tetrahedron Lett. **1964**, 1465; J. Am. Chem. Soc. **86**, 5307 (1964).

- ⁹⁾ I. L. Knunyants, O. Kildisheva, M. P. Karushkaya, M. G. Linkova, V. V. Shokina, Z. V. Benevoleskaya und L. P. Rasteikene, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk* **1959**, 1777 [Chem. Abstr. **54**, 8843i (1960)].
- ¹⁰⁾ P. Blondeau, R. Gauthier, C. Berse und D. Gravel, *Can. J. Chem.* **49**, 3866 (1971).
- ¹¹⁾ A. R. Katritzky und R. A. Y. Jones, *Chem. Ind. (London)* **1961**, 722; B. C. Challis und J. A. Challis in S. Patai (ed.), *The Chemistry of Amides*, S. 731ff., Interscience, New York 1970.
- ¹²⁾ R. Huisgen, H. Brade, H. Walz und I. Glogger, *Chem. Ber.* **90**, 1437 (1957).
- ¹³⁾ M. L. Hallensleben und H. Wurm, *Angew. Chem.* **88**, 192 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 163 (1976). Regenerierungsversuche des PVP · HCl nach dieser Vorschrift führten nicht zum Ziel; wir erreichten die Abspaltung stattdessen in wäßrig-methanolischer Kaliumcarbonatlösung.
- ¹⁴⁾ S. Sternhell, *Q. Rev., Chem. Soc.* **23**, 236 (1969).
- ¹⁵⁾ Vgl. H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 172, G. Thieme, Stuttgart 1973.
- ¹⁶⁾ NCS reagiert mit Dimethylsulfid zu einem zu **14a**–g inversem Sulfoniumsalz: E. Vilsmaier und W. Sprügel, *Liebigs Ann. Chem.* **747**, 151 (1971); *Tetrahedron Lett.* **1972**, 625; E. Vilsmaier, W. Sprügel und W. Böhm, *Synthesis* **1971**, 431.
- ¹⁷⁾ P. S. Skell und M. F. Epstein, Abstracts 147th. National Meeting of A.C.S., Philadelphia, April 1964, S 24 N; L. Skattebøl, B. Boulette und S. Soloman, *J. Org. Chem.* **32**, 3111 (1967).
- ¹⁸⁾ C. R. Johnson und M. McCants, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1109 (1965).
- ¹⁹⁾ C. R. Johnson und M. P. Jones, *J. Org. Chem.* **32**, 2014 (1967).
- ²⁰⁾ C. Walling und M. J. Mintz, *J. Org. Chem.* **32**, 1286 (1967).
- ²¹⁾ C. R. Johnson und J. J. Rigau, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5398 (1969).
- ²²⁾ Vgl. E. S. Gould, *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie*, 2. Aufl., S. 301, Verlag Chemie, Weinheim 1971.

[198/79]