

Die Synthese von 2-Methyl-5-phenacyl-1,3,4-thiadiazolen

The Synthesis of 2-Methyl-5-phenacyl-1,3,4-thiadiazoles

Willi Kantlehner^a, Erwin Haug^a, Willy Kinzy^a, Oliver Scherr^a und Ivo C. Ivanov^b

^a Fachbereich Chemie/Organische Chemie, Fachhochschule Aalen, Beethovenstr. 1, D-73430 Aalen

^b Abteilung Organische Chemie, Pharmazeutische Fakultät der Medizinischen Universität, Dunav 2, BG-1000 Sofia

Sonderdruckerfordernungen an Prof. Dr. W. Kantlehner. Fax +49(0)7361-576250.

E-mail: willi.kantlehner@fh-aalen.de

Z. Naturforsch. **59b**, 366–374 (2004); eingegangen am 10. November 2003

Herrn Professor Dr. Branko Stanovnik zum 65. Geburtstag gewidmet

2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazole (**1a**) reacts with aromatic carboxylic acid esters **8a–u** in the presence of excessive sodium hydride under condensation to give sodium enolates which afford on hydrolysis the phenacyl-1,3,4-thiadiazoles **9a–u**. The action of aromatic carboxylic acid chlorides on **1a** in the presence of triethylamine gives rise to the formation of mixtures of diacylated thiadiazole derivatives **16** and **18**. In some cases the pure 3-acyl-phenacylidene-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles **16** can be isolated. Generally the compounds **16** are rearranged on heating in higher boiling solvents to give the enolbenzoates **18**. Hydrolysis of the diacylated thiadiazoles **16** and **18** yields the phenacyl-thiadiazoles **9a, c, d, g–j, v, w**.

Key words: Acylation, Aromatic Carboxylic Acid Esters and Chlorides, Phenacyl-1,3,4-thiadiazoles

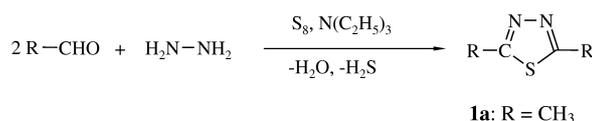
Einleitung

Derivate des 1,3,4-Thiadiazols spielen in der medizinischen Chemie und Agrikulturchemie eine wichtige Rolle. Aber auch in der angewandten Organischen Chemie haben die Verbindungen Bedeutung erlangt z. B. als Korrosionsinhibitoren oder als Vulkanisationsbeschleuniger [1].

2,5-Dialkyl-1,3,4-thiadiazole **1** waren lange Zeit nur mit erheblichem experimentellem Aufwand darstellbar. Erst mit Hilfe eines von Becke und Hagen [2] eingeführten Verfahrens sind 2,5-Dialkyl-1,3,4-thiadiazole **1** zu leicht zugänglichen Verbindungen geworden. Dabei werden (Schema 1) in einer Eintopfreaktion aliphatische Aldehyde mit Hydrazinhydrat und Schwefel in Gegenwart basischer Katalysatoren zu den 1,3,4-Thiadiazolen **1** umgesetzt.

Durch Halogenierung der Alkylgruppen von **1a** sind besonders einfach Trihalogenmethylverbindungen zugänglich, die sich in Derivate der 1,3,4-Thiadiazol-2,5-dicarbonsäure überführen lassen [1].

Um, ausgehend von den Dialkylthiadiazolen **1**, eine ebenso attraktive Folgechemie zu ermöglichen, ver-



Schema 1.

suchten wir, die Verbindung **1a** unter Vergrößerung des C-C-Gerüsts zu funktionalisieren.

Viele Methylheteroaromaten zeigen eine gewisse CH-Acidität, auf der eine Reihe von Funktionalisierungsverfahren fußt. So lassen sich z. B. 2- bzw. 4-Methyl-pyridin-Derivate metallieren. Die Umsetzung der Carbanionen mit z. B. Benzoesäureestern liefert dann (Pyridylmethyl)ketone [3a–c].

Die CH-Acidität von Methylheteroaromaten lässt sich auch durch Kondensationsreaktionen mit Orthoamid-Derivaten der Ameisensäure [4] und der Kohlensäure [5] nachweisen und präparativ verwerten. So konnten wir z. B. bereits früher zeigen, dass sich 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol (**1a**) sowohl mit dem Bredereck-Simchen-Reagenz als auch mit Tris(dimethylamino)ethoxymethan im Verhältnis 1:1 zum Enamin **4** bzw. Ketenaminal **5** und im Verhältnis

Tab. 1. 2-Methyl-5-phenacyl-1,3,4-thiadiazole **9** aus 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol, Benzoesäure- bzw. Pyridincarbonsäureethylestern und Natriumhydrid.

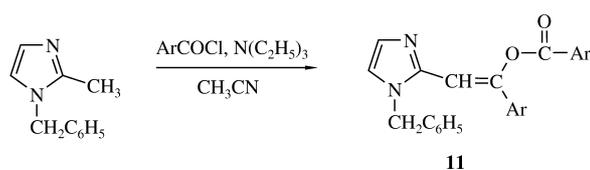
Verbindung ...ethanon	Ausb. [%]	Verhältnis Keto-/ Enolform (9/10) in CDCl ₃	Schmp. [°C]	Summenformel (molare Masse)	C	H	N	Cl	S
1-(2-Methylphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9b)	73		79 ^a	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS (232.30)	ber. 62.04 gef. 61.96	5.21 5.22	12.06 12.04	–	13.80 13.83
1-(3-Methylphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9c)	70		105 ^b	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS (232.30)	ber. 62.04 gef. 62.09	5.21 5.30	12.06 11.99	–	13.80 13.92
1-(2-Methoxyphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9e)	70		70-72 ^c	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (248.30)	ber. 58.05 gef. 58.13	4.87 4.98	11.28 11.12	–	12.91 12.79
1-(3-Methoxyphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9f)	69		93 ^c	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (248.30)	ber. 58.05 gef. 57.82	4.87 4.83	11.28 11.01	–	12.91 13.06
1-(2-Chlorphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9h)	71		120 ^f	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ OS (252.72)	ber. 52.28 gef. 52.16	3.59 3.65	11.08 10.96	14.03 14.12	12.69 12.92
1-(3-Chlorphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9i)	75	65 : 35	122 – 124 ^f	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ OS (252.72)	ber. 52.28 gef. 52.48	3.59 3.68	11.08 10.91	14.03 14.21	12.69 12.98
1-(2,4-Dimethylphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9k)	67	96 : 4	96-97 ^e	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS (246.33)	ber. 63.39 gef. 63.27	5.73 5.72	11.37 11.17	–	13.02 12.75
1-(2,5-Dimethylphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9l)	65	89 : 11	97 ^e	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS (246.33)	ber. 63.39 gef. 63.18	5.73 5.88	11.37 11.21	–	13.02 13.07
1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9m)	44	94 : 6	105 ^e	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS (246.33)	ber. 63.39 gef. 63.19	5.73 5.79	11.37 11.29	–	13.02 13.01
1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9n)	69	97 : 3	124 ^e	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (278.33)	ber. 56.10 gef. 55.82	5.07 4.90	10.06 9.89	–	11.52 11.45
1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9o)	66	86 : 14	106 ^f	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S (282.74)	ber. 50.98 gef. 50.81	3.92 3.98	9.91 9.61	12.54 12.51	11.34 11.09
1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9p)	60	57 : 43	147 ^a	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ OS (287.17)	ber. 46.01 gef. 45.97	2.81 2.85	9.76 9.42	24.69 24.59	11.16 10.84
1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]... (9q)	49	40 : 60	158 ^c	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ OS (287.17)	ber. 46.01 gef. 46.03	2.81 2.89	9.76 9.59	24.69 24.56	11.16 11.00
2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)... (9r)	60 ^d	90 : 10	117 ^c	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S (308.35)	ber. 54.53 gef. 54.27	5.23 5.26	9.08 8.81	–	10.40 10.25
2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)... (9s)	61	99 : 1	132 – 135 ^d	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S (308.35)	ber. 54.53 gef. 54.64	5.23 5.28	9.08 8.92	–	10.40 10.15
2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-(4-pyridinyl)... (9t)	50	29 : 71	154 – 156 ^f	C ₁₀ H ₉ N ₃ OS (219.26)	ber. 54.78 gef. 54.66	4.14 4.17	19.16 19.08	–	14.62 14.42
2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-(3-pyridinyl)... (9u)	54	65 : 35	137 ^e	C ₁₀ H ₉ N ₃ OS (219.26)	ber. 54.78 gef. 54.41	4.14 4.15	19.16 19.05	–	14.62 14.36

^a Aus Ethanol; ^b aus Methanol; ^c aus Isopropylalkohol; ^d aus dem 2,3,4-Trimethoxy-benzoesäuremethylester dargestellt.

Dimethoxy-benzoesäureethylester auf **1a** blieb unter den Standardbedingungen eine Reaktion aus.

Wie die in Tab. 2 zusammengefassten ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ zeigen, stehen die Verbindungen **9** zumeist im Gleichgewicht mit den Enolen **10** (Gehalte siehe Tab. 1, die ¹H-NMR-Daten von **9a**, **9d**, **9g**, **9j** finden sich in Lit. [10]).

Einen anderen Zugang zu Phenacylthiadiazol-Derivaten könnte die direkte Acylierung von **1a** mit Carbonsäurechloriden **12** eröffnen. Die in Gegenwart von Basen zumeist doppelt erfolgende Acylierung CH-acider Methylheteroaromaten ist bekannt [11–14]. So wurden bei der Einwirkung von aromati-



Schema 4.

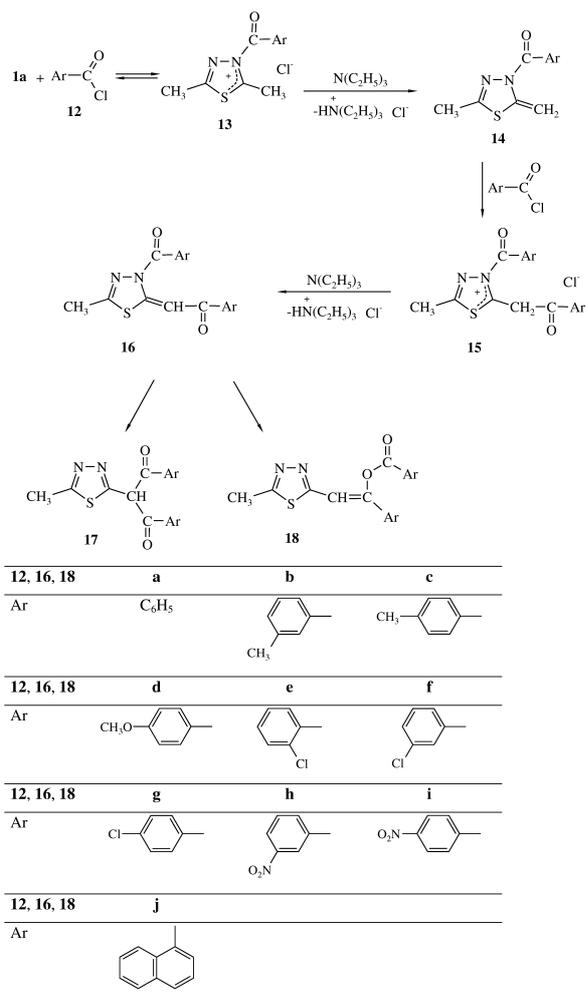
schen Säurechloriden auf 1-Benzyl-2-methylimidazol in Acetonitril bei Gegenwart von Triethylamin die Enolester **11** erhalten (Schema 4) [12].

Bei stickstoffhaltigen Heterocyclen verlaufen derartige Acylierungen über N-Addukte [15–17]. Nachdem auch ein Addukt aus Benzoylchlorid und 2-Phenyl-

Tab. 2. Spektroskopische Daten ausgewählter 2-Methyl-5-phenacyl-1,3,4-thiadiazole **9**.

Verbindung	IR (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	¹ H- und ¹³ C-NMR (CDCl ₃ /TMS); δ [ppm]
9b		^[a] 2.45 (s, 3H, Ar-CH ₃), 2.66 (bs, 3H, Hetar-CH ₃), 4.68 (s, CH ₂) ^[e] , 5.68 (s, CH=) ^[d] , 7.0–7.5 und 7.6–8.0 (je m, zus. 4H, ArH)
9c	1670 (C=O)	^[a] 2.38 (s, 3H, Ar-CH ₃), 2.73 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 4.6–5.1 (breites s, 2H, CH ₂), 7.25–7.6 und 7.7–8.05 (m, 4H, ArH)
9e		^[c] 3.29, 3.32, 3.36 (Hetar-CH ₃), 4.47, 4.51 (s, OCH ₃), 5.40 (s, CH ₂) ^[e] , 7.51–7.60, 8.06–8.10, 8.37–8.39 (m, ArH) ¹³ C: 15.37 (Hetar-CH ₃), 44.61 (CH ₂) ^[e] , 52.53, 55.56 (OCH ₃), 91.85 (=CH-) ^[d] , 111.69, 120.83, 126.07, 130.91, 134.83 (Ar-C), 159.15 (=C-OH) ^[d] , 163.05, 166.08 (N=C-S), 194.88 (CO) ^[e]
9f		^[c] 3.76, 3.80 (s, Hetar-CH ₃), 4.86, 4.87 (s, OCH ₃), 5.82 (CH ₂) ^[e] , 8.17–8.19, 8.31–8.39, 8.41–8.44, 8.55–8.56, 8.64–8.66 (m, ArH) ¹³ C: 15.43 (Hetar-CH ₃), 38.89 (CH ₂) ^[e] , 55.31, 55.43 (OCH ₃), 87.23 (=CH-) ^[d] , 111.11, 112.57, 116.15, 118.21, 120.62, 121.64, 129.44, 129.91, 136.73 (Ar-C), 159.73, 159.97 (=C-OH) ^[d] , 162.37, 166.49 (N=C-S), 193.44 (CO) ^[e]
9h	2900 (OH)	^[a] 2.75 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 4.80 (s, CH ₂) ^[d] , 6.18 (s, CH) ^[e] , 7.1–8.85 (m, 4H, Ar-H)
9i	1650 (C=O)	^[a] 2.75 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 4.78 (s, 2H, CH ₂) ^[e] , 6.20–6.40 (breites s, -CH=) ^[d] , 7.25–7.90 (m, 4H, ArH)
9k		^[b] 2.34, 2.37, 2.46, 2.53 (s, Ar-CH ₃), 2.76, 2.78 (s, Hetar-CH ₃), 4.74 (s, CH ₂) ^[e] , 5.82 (s, -CH=) ^[d] , 7.05, 7.11, 7.14, 7.77, 7.84 (s, ArH) ¹³ C: 15.54 (Hetar-CH ₃), 21.48, 21.97 (Ar-CH ₃), 41.92 [CH ₂] ^[e] , 126.73, 129.86, 132.66, 133.38, 140.07, 143.57 (Ar-C), 162.93, 166.45 (N=C-S), 195.83 (C=O) ^[e]
9l		^[b] 2.33, 2.39, 2.44, 2.49 (s, Ar-CH ₃), 2.75, 2.78 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 4.74 (CH ₂) ^[e] , 5.83 (-CH=) ^[d] , 7.15–7.24 (m, ArH), 7.64 (s, ArH) ¹³ C: 15.53 (Hetar-CH ₃), 20.12, 20.93, 21.32 (Ar-CH ₃), 42.11 (CH ₂) ^[e] , 90.82 (-CH=) ^[d] , 129.01, 129.82, 130.26, 130.91, 132.33, 133.35, 135.54, 135.65, 136.41 (Ar-C), 162.73, 166.47 (N=C-S), 196.75 (C=O) ^[e]
9m		^[b] 2.35, 2.39 (s, Ar-CH ₃), 2.74, 2.78 (s, Ar-CH ₃), 4.78 (s, CH ₂) ^[e] , 6.24 (s, -CH=) ^[d] , 7.26, 7.65 (s, ArH) ¹³ C: 15.51 (Hetar-CH ₃), 21.24 (Ar-CH ₃), 39.85 (CH ₂) ^[e] , 86.96 (-CH=) ^[d] , 123.71, 126.29, 132.10, 135.57, 135.83, 136.09, 138.67 (Ar-C), 162.65, 166.55 (N=C-S), 194.04 (C=O) ^[e]
9n		^[b] 2.74, 2.77 (s, Hetar-CH ₃), 3.85, 3.87, 3.91, 3.94 (s, OCH ₃), 4.81 (s, CH ₂) ^[e] , 6.48, 6.49, 6.55, 6.56, 6.58, 6.59, 7.91, 7.94 (s, ArCH) ¹³ C: 15.46 (Hetar-CH ₃), 44.50 (CH ₂) ^[e] , 55.64 (OCH ₃), 98.27, 105.78, 119.12, 105.78, 133.36, 161.41, 163.61 (Ar-C), 165.52, 166.17 (N=C-S), 192.78 (CO) ^[e]
9o		^[b] 2.76, 2.78 (s, Hetar-CH ₃), 3.92, 3.96 (s, OCH ₃), 4.83 (s, CH ₂) ^[e] , 6.75, 6.87 (s, -CH=) ^[d] , 6.91, 6.95, 6.99, 7.01, 7.45, 7.46, 7.47, 7.48, 7.49, 7.50, 7.78, 7.90, 7.91, 8.07, 8.08 (ArCH) ¹³ C: 15.50 (Hetar-CH ₃), 44.63 (CH ₂) ^[e] , 56.09 (OCH ₃), 92.48 (-CH=) ^[d] , 112.70, 113.36, 125.96, 126.35, 127.02, 129.06, 130.56, 133.44 (Ar-C), 157.75 (=C-OH) ^[d] , 162.72, 166.34 (N=C-S), 193.71 (CO) ^[e]
9p		^[a] 2.79 (s, Hetar-CH ₃), 4.80 (s, CH ₂) ^[e] , 6.19 (s, -CH=) ^[d] , 7.2–7.8 (m, Ar-H, OH)
9q		^[b, f] 2.50–2.55 (unscharfes m, Hetar-CH ₃), 5.07 (breites s, CH ₂) ^[e] , 6.65 (breites s, -CH=) ^[d] , 7.66–8.29 (m, ArH)
9r		^[b] 2.75, 2.79 (s, Hetar-CH ₃), 3.88, 3.90, 3.91, 3.94, 3.96, 4.05, 4.06 (s, OCH ₃), 4.81 (s, CH ₂) ^[e] , 6.73, 6.77, 7.27, 7.41 (AB-System, ArH) ¹³ C: 15.50 (Hetar-CH ₃), 43.80 (CH ₂) ^[e] , 56.20, 60.90, 61.51 (OCH ₃), 107.26, 123.78, 126.30, 127.78, 141.92, 154.56, 158.48 (Ar-C), 162.23, 166.29 (N=C-S), 193.50 (C=O) ^[e]
9s		^[b] 2.78, 2.80 (s, Hetar-CH ₃), 3.93 (bs, O-CH ₃), 4.79 (s, CH ₂) ^[e] , 6.18 (s, =CH) ^[d] , 7.33 (bs, Ar-H) ¹³ C: 15.57 (Hetar-CH ₃), 39.90 (CH ₂) ^[e] , 56.36, 61.02 (OCH ₃), 103.26 (=CH) ^[d] , 106.08, 130.46, 143.48, 153.24 (Ar-C), 162.63, 166.62 (N=C-S), 192.48 (C=O)
9t		^[a] 2.77 (s, Hetar-CH ₃), 4.87 (CH ₂) ^[d] , 6.31 (s, =CH) ^[d] , 7.65–7.95, 8.65–8.95 (je m, ArH), 11.93 (bs, OH) ¹³ C: 15.54 (Hetar-CH ₃), 40.10 (CH ₂) ^[e] , 89.33 (-CH=) ^[d] , 119.95, 121.17, 141.19, 141.49, 150.31, 151.29 (Pyridin-C), 159.72, 161.24, 161.58, 166.79 (N=C-S), 168.11 (=C-OH), 193.36 (C=O)
9u		^[b] 2.78, 2.80 (s, Hetar-CH ₃), 4.87 (s, CH ₂) ^[e] , 6.31 (s, -CH=) ^[d] , 7.35–7.40, 7.46–7.51, 8.10–8.14, 8.31–8.36, 8.63–8.65, 8.84–8.87 (m, Pyridin-H), 9.03, 9.04 (s, Pyridin-H) ¹³ C: 15.58 (Hetar-CH ₃), 40.08 (CH ₂) ^[e] , 88.02 (-CH=) ^[d] , 123.41, 123.89, 130.88, 130.89, 133.33, 135.85, 147.24, 149.90, 150.86 (Pyridin-C), 154.45 (=C-OH), 161.44, 166.77 (N=C-S)

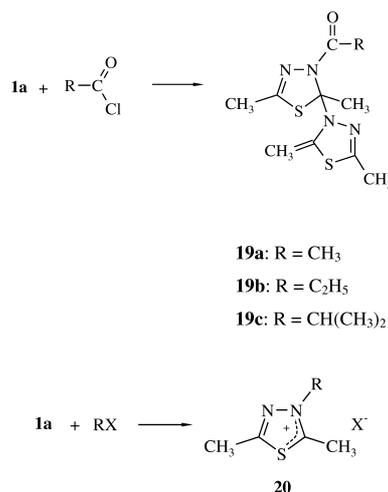
^[a] ¹H-(60 MHz), ^[b] ¹H-(250 MHz), ^[c] ¹H-(500 MHz), ^[d] Enolform, ^[e] Ketoform, ^[f] in d₆-DMSO



Schema 5.

1,3,4-thiadiazol beschrieben ist [18], sollte die Acylierung von **1a** mit Säurechloriden primär zu N-Addukten **13** mit gesteigerter CH-Acidität führen (Schema 5). Die C-2-ständigen Methylgruppen der Salze **13** sollten eine beträchtliche CH-Acidität aufweisen. Die vergleichbaren Alkylthio-methyleniminiumsalze [19] oder auch 2-Alkyl-imidazoliumsalze [20] können nämlich leicht zu Keten-S,N-acetalen bzw. heterocyclischen Ketenaminalen deprotoniert werden. Die Deprotonierung von **13** könnte in Analogie dazu ein heterocyclisches Keten-S,N-acetal **14** ergeben, das mit weiterem Säurechlorid zum Iminiumsalz **15** reagieren sollte, das eine sehr acide CH₂-Gruppe enthält.

Die Deprotonierung von **15** ergäbe das N-Acyldihydrothiadiazol-Derivat **16**, das sich durch Transacylierung wieder zum heteroaromatischen 1,3,4-



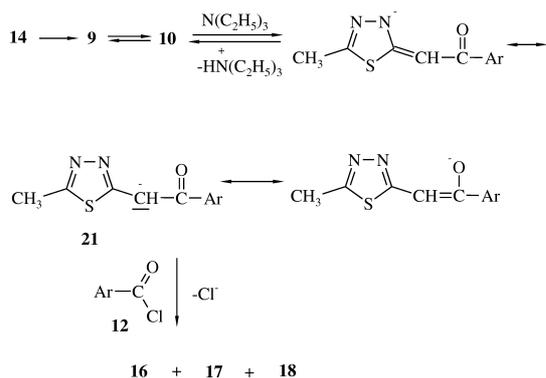
Schema 6.

Thiadiazol-System stabilisieren könnte, wobei als Reaktionsprodukte die isomeren Diacylierungsprodukte **17** und **18** zu erwarten wären. Für die Bildung primärer N-Acylladdukte vom Typ **13** spricht auch die Bildung des Additionsprodukts **19a**, das bei der Umsetzung von Acetylchlorid mit überschüssigem **1a** erhalten wurde (Schema 6) [9]. Ergänzend dazu teilen wir mit, dass entsprechende Produkte **19b, c** aus **1a** und Propionsäure- bzw. Isobuttersäure-chlorid entstehen.

Schon die bei der N-Alkylierung von **1a** gebildeten Iminiumsalze **20** sind stark CH-acid, was sich u. a. durch die unter milden Bedingungen verlaufenden Kondensationsreaktionen mit Amidacetalen nachweisen lässt [6]. Anders als Alkylgruppen wirken Acylreste elektronenziehend. Infolgedessen sollten N-Addukte wie **13** und **15** noch stärker sauer sein als die Salze **20**.

Für die Bildung von **16, 17** und **18** ist alternativ auch eine Umlagerung der heterocyclischen Keten-S,N-acetale **14** in Phenacylthiadiazole **9** in Betracht zu ziehen, die dann durch weitere Base deprotoniert werden. Dabei entstehen ambidente Anionen, die von Acylierungsmitteln sowohl an N (Bildung von **16**) als auch an C (Bildung von **17**) sowie an O (Bildung von **18**) angegriffen werden können. Derartige Verhältnisse wurden bereits früher ausgiebig diskutiert [21]. Auch die Mehrfachacylierung von Enaminen [22, 23] und Ketenaminalen [24] ist mit dieser Problematik behaftet (Schema 7).

Wir untersuchten nun (vgl. [9]), ob sich Bedingungen finden lassen, bei denen ein Isomer bevorzugt oder ausschließlich entsteht. In einer ersten Versuchsreihe



Schema 7.

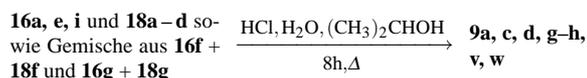
variierten wir bei der Umsetzung von Thiadiazol **1a** mit Benzoylchlorid (**12a**) die Basenmenge. Dazu wurde **1a** mit Triethylamin in Methylenchlorid vorgelegt und **12a** zugetropft. Bei der Umsetzung im Stoffmengenverhältnis 1:2:2 (**1a**/N(C₂H₅)₃/**12a**) isolierten wir nahezu ausschließlich das Enolbenzoat **18a** mit Ausbeuten um 88 %, wobei die Ausbeute etwas höher liegt, wenn das Amin dem Gemisch aus **1a** und **12a** zugefügt wird. Wird das Amin im Überschuss eingesetzt (Stoffmengenverhältnis 1:4:2) oder als Lösungsmittel verwendet, lässt sich mit Ausbeuten um 37 % ein reines diacyliertes Produkt isolieren, das wir seinerzeit als Dibenzoylmethan **17a** aufgefasst haben. Nach unserem jetzigen Kenntnisstand dürfte es sich bei den labileren Diacylierungsprodukten aber um die N-Acyl-2-phenacyliden-dihydrothiadiazole **16** handeln. Dafür sprechen im ¹H-NMR-Spektrum die chemische Verschiebungen der 5-ständigen Methylgruppen, die sich bei den isomeren Diacylverbindungen **16** und **18** immerhin um *ca.* 0.3 ppm voneinander unterscheiden. Für die Isomeren **17** und **18** wäre zu erwarten, dass die Signallage der 5-Methylgruppen weitgehend übereinstimmt. Ferner sprechen auch die IR-Spektren für diese Zuordnung. In den Enolbenzoaten **18** finden sich für die C=O-Gruppe Banden um 1735 cm⁻¹ und Banden um 1635 cm⁻¹, die wir den C=C-Doppelbindungen in **18** zuordnen. Entsprechende Banden wären für Dibenzoylmethan-Derivate **17**, die ja stark enolisiert sein dürften, auch zu erwarten, zusätzlich aber auch OH-Banden, die nicht beobachtet werden. Tatsächlich werden aber Banden um 1680 cm⁻¹ gefunden, wie sie auch in α,β -ungesättigten Arylketonen und N-substituierten Säureamiden auftreten. Bei einem Versuch wurde zusätzlich das Phenacylthiadiazol **9a** erhalten, das im Verlauf der hydrolytischen Aufarbeitung aus **16a** entstanden sein dürfte.

Erwartungsgemäß beeinflusst auch die Natur des Lösungsmittels das Mengenverhältnis aus **16** und **18** in dem Gemisch. Bei der Umsetzung von **1a** mit **12c**/Triethylamin (Stoffmengenverhältnis 1:2:2) in Methylenchlorid erhält man ausschließlich das Enolbenzoat **18c**, in Acetonitril erhält man ein Gemisch aus 56 % **16c** und 44 % **18c**, in *N,N,N',N'*-Tetramethylharnstoff schließlich steigt der Anteil von **16c** im Gemisch auf 78 % an. Offenbar begünstigen Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante bei den Anionen **21** die N-Acylierung zu Lasten der O-Acylierung.

Bei der Umsetzung der Säurechloride **12** mit **1a** und Triethylamin im Stoffmengenverhältnis 2:1:2 in Methylenchlorid wurde die Zusammensetzung der rohen Gemische aus **16** und **18** ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die dabei erzielten Ergebnisse finden sich in Tab. 3.

In einigen Fällen wurden unmittelbar nahezu reine Enolbenzoate wie **18b**, **c**, **h** erhalten. Bei zwei Versuchen dagegen ließen sich die reinen Diacylierungsprodukte **16d**, **16i** gewinnen. Im Lauf der Aufarbeitung konnten noch weitere reine Isomere **16** und **18** isoliert werden. Spektroskopische Daten der Verbindungen sind in den Tab. 4 und 5 zusammengefasst.

Entstehen bei den Reaktionen Gemische, so sind daraus durch Umkristallisieren im Allgemeinen die Verbindungen **16** kaum rein abtrennbar. Vielmehr beobachteten wir bei Reinigungsversuchen eine Umwandlung der Isomergemische aus **16** und **18** in reine, offenbar thermodynamisch stabilere Verbindungen **18**. Die Umwandlung **16** \rightarrow **18** scheint sehr leicht möglich. Erhitzt man z. B. reines **16d** einige Zeit in Isopropylalkohol/sek.-Butanol, so erfolgt eine quantitative Umlagerung zu **18d**. Von präparativer Bedeutung ist, dass sich beim Kochen mit verdünnter Salzsäure und Isopropylalkohol sowohl aus den reinen Verbindungen **16**, **18** als auch den Gemischen aus **16** und **18** einheitlich Phenacylthiadiazole **9** bilden. Bemerkenswerterweise liefert das Verfahren offenbar auch Phenacylthiadiazole, die mit der "Esterkondensation" nicht zugänglich sind, wie z. B. **9v**. Die Daten der so dargestellten Verbindungen sind in Tab. 6 zusammengefasst.



Über Reaktionen der Phenacylthiadiazole **9** werden wir demnächst berichten.

Tab. 3. Produkte aus aromatischen Säurechloriden **12**, **1a** und Triethylamin in Methylenchlorid (Stoffmengenverhältnis 2:1:2).

Säurechlorid	Produkt bzw. Produktgemisch	Ausb. (%)	aus dem Produktgemisch erhaltene reine Isomere		Summenformel (molare Masse)	C	H	Cl	N	O	S
			[Ausb. (%)]	[Schmp. (°C)]							
12b	18b	93	18b [33] ^a	[155]	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (350.43)	ber. 68.55 gef. 68.6	5.18 5.0	–	7.99 8.0		9.15 9.1
12c	18c	81	18c [34] ^a	[197-198]	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (350.43)	ber. 68.55 gef. 68.5	5.18 5.2	–	7.99 8.0		9.15 9.1
12d	16d	69	16d [46] ^b	[137]	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (382.44)	ber. 62.81 gef. 60.7	4.74 4.7	–	7.33 7.0	16.73 16.5	8.38 7.7
			18d [52] ^c	[178]	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (350.43)	ber. 62.81 gef. 62.7	4.74 4.6		7.33 7.4	16.73 16.7	8.38 8.0
12e	nicht bestimmt	51	16e [36] ^{d,e}	[128]	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂ S (391.27)	ber. 55.26 gef. 55.4	3.09 3.4	18.12 18.1	7.16 7.1	8.17 8.8	8.19 8.0
12f	11% 16f und 89% 18f ^{f,g}	56	16f [40] ^h	[176]	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂ S (391.27)	ber. 55.26 gef. 55.4	3.09 3.3	18.12 18.0	7.16 7.5	8.17 8.6	8.19 8.1
12g	35% 16g und 65% 18g ^{f,i}	90	18g [63] ^j	[217]	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂ S (391.27)	ber. 55.26 gef. 55.2	3.09 3.2	18.12 18.1	7.16 7.2	8.17 8.5	8.19 8.2
12h	18h	92	18h [72] ^f	[204]	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₆ S (412.38)	ber. 52.43 gef. 52.6	2.93 3.0	–	13.59 13.6	23.28 23.0	7.77 7.5
					C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₆ S (412.38)	ber. 52.43 gef. 52.7	2.93 3.0	–	13.59 13.8	23.28 23.3	7.77 7.5
12i	18i	87	18i [44] ^k	[256]	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₆ S (412.38)	ber. 52.43 gef. 52.7	2.93 3.0	–	13.59 13.8	23.28 23.3	7.77 7.5
12j	16j	96	16j [34] ^l	[183]	C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (422.42)	ber. 73.91 gef. 73.5	4.29 4.4	–	6.63 6.8	7.57 7.7	7.59 7.1

^a Analysenreine Substanz, Rohprodukt zweimal aus 2-Butanol umkristallisiert. ^b nicht völlig analysenreine Substanz; 15 g des Rohprodukts zweimal aus Ether umkristallisiert; ^c analysenreine Substanz, 20 g des Rohprodukts aus 2-Butanol umkristallisiert; ^d analysenreine Substanz, das Rohprodukt wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert, dabei fällt zunächst ein Gemisch aus 65 % **16e** und 35 % **18e** mit Schmp. 118°C aus. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man reines **16e**; ^e wird die Reaktion im Stoffmengenverhältnis 2:1:4 durchgeführt, entsteht nahezu ausschließlich **16e**; ^f Zusammensetzung des Gemischs nach Umkristallisieren aus DMF; ^g Schmp. 166 °C; ^h bei der Umsetzung im Stoffmengenverhältnis 2:1:4 erhalten, dabei entsteht nahezu ausschließlich **16f**, aus Isopropylalkohol umkrist.; ⁱ Schmp. 200–202 °C; ^j analysenreine Substanz, 20 g des Gemisches wurden aus Hexanol umkrist.; ^k analysenreine Substanz, Rohprodukt zweimal aus DMF umkristallisiert; ^l analysenreine Substanz, Rohprodukt einmal aus Essigester und einmal aus Dioxan umkrist.

Experimenteller Teil

2-Methyl-5-phenacyl-1,3,4-thiadiazole **9a-u** aus 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol (**1a**), aromatischen Carbonsäureestern **8** und Natriumhydrid in absol. Toluol – Allgemeine Vorschrift

Bei Ausschluss von Feuchtigkeit wird eine Suspension von 57 g (0.50 mol) 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol und 40 g (1.0 mol) Natriumhydrid (eingesetzt als 60-proz. Suspension in Paraffinöl) in 500 ml absol. Toluol unter Rühren zunächst 30 min auf 30 °C und dann noch 30 min auf 60 °C erwärmt, dabei tritt eine Gelbfärbung auf und die graue Farbe des suspendierten NaH verschwindet (gegebenfalls muss noch länger bei 60 °C gerührt werden). Dann werden langsam 0.50 mol des entsprechenden aromatischen Carbonsäureethylesters (bei der Synthese von **9r** wird jedoch der Methylester eingesetzt) langsam zutropft und danach der Ansatz noch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird die entstandene breiartige Masse abgesaugt. Zur Entfernung des Paraffinöls wird der Filterkuchen gründlich mit Toluol gewaschen und trocken gepresst. Der so erhaltene Feststoff wird unter kräftigem Rühren portionsweise in 800 ml Eiswasser eingetragen und dabei fein verteilt. Danach werden langsam bei 0 °C 66 g (1.1 mol) Eisessig zu-

Tab. 4. IR- und ¹H-(60 MHz)-NMR Daten der 3-Acyl-5-methyl-2-phenacyliden-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole **16**.

Verb.	IR (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS); δ [ppm]
16a	1680 (C=O)	2.30 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 7.25–8.1 (m, 10H, ArH), 8.41 (s, 1H, =CH-)
	1600 (C=C)	
16c	–	2.28 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 2.35 (s, 6H, Ar-CH ₃), 7.1–8.2 (m, 8H, ArH), 8.43 (s, 1H, =CH-)
16d	1685 (C=O)	2.37 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 3.80 (s, 6H, OCH ₃), 6.85–7.1 und 7.8–8.2 (m, 8H, ArH), 8.40 (s, 1H, =CH-)
	1608, 1600 (C=C)	
16e	1698 (C=O)	2.33 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 7.3–7.8 (m, 8H, ArH), 8.37 (s, 1H, =CH-)
	1615 (C=C)	
16f	1675 (C=O)	2.43 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 7.2–8.2 (m, 8H, ArH), 8.47 (s, 1H, =CH-)
	1604 (C=C)	
16g	1688 (C=O)	2.45 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 7.25–8.2 (m, 8H, ArH), 8.50 (s, 1H, =CH-)
	1610 (C=C)	
16j	1682 (C=O)	2.30 (s, 3H, H _{et} -CH ₃), 7.2–8.4 (m, 14H, ArH), 8.38 (s, 1H, =CH-)
	1600 (C=C)	

gegeben, worauf sich das Rohprodukt abscheidet. Nach ca. 15-minütigem intensivem Rühren wird abgesaugt und das Rohprodukt umkristallisiert. Dabei kann durch Einengen der Mutterlauge weiteres Produkt erhalten werden. – Weitere Einzelheiten siehe Tab. 1.

Tab. 5. IR- und ¹H-(60 MHz)-NMR Daten der Enolbenzoate **18**.

Verbindung	IR (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS); δ [ppm]
18a	1740 (C=O), 1635 (C=C)	2.63 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 7.2–7.8 und 8.8–9.1 (m, 11H, ArH und =CH-)
18b	1725 (C=O), 1630 (C=C)	2.32 und 2.43 (je s, je 3H, Ar-CH ₃), 2.63 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 7.13–7.58 (m, 9H, ArH und =CH-)
18c	1735 (C=O), 1630 (C=C)	2.33 und 2.48 (je breites s, 3H, Ar-CH ₃), 2.63 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 7.0–7.7 und 8.1–8.5 (m, 9H, ArH und =CH-)
18d	1730 (C=O), 1640 (C=C)	2.65 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 3.80, 3.90 (je s, je 3H, OCH ₃), 6.8–8.4 (m, 9H, ArH und =CH-)
18h	1740 (C=O), 1620 (C=C)	^[a] 3.05 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 7.6–8.9 und 9.1–9.3 (m, 9H, Ar-H und =CH-)
18i	1750 (C=O), 1645 (C=C)	^[a] 3.17 (s, 3H, Hetar-CH ₃), 7.8–8.75 (m, 9H, ArH und =CH-)

^[a]in CF₃COOH.Tab. 6. Phenacylthiadiazole **9** durch saure Hydrolyse der Diacylverbindungen **16** bzw. **18**.

Diacylverbindungen	Produkt	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Enolgehalt (%) ^a
16a	9a	60	114 ^b	9
18a	9a	65	114 ^b	14
18b	9c	86	94–95	0
18c	9d	69	157–158 ^d	15
18d	9g	76	122 ^c	0
16e	9h	63	115–116 ^c	34
16f (11 %) + 18f (89 %)	9i	71	129 ^e	25
16g (35 %) + 18g (65 %)	9j	84	163–164 ^d	10
18h	9v	72	185 ^f	0
16i	9w	78	93–94 ^d	9.5

^a Lösung in CDCl₃; ^b aus Ethanol; ^c aus Essigester; ^d aus Methanol/Wasser; ^e aus Methanol; ^f aus 2-Butanol/Hexanol (4:1).*2-Methyl-4-(2,5-dimethyl-4-propionyl- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolin-5-yl)-5-methylen- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolin (**19b**)*

Entsprechend der Arbeitsvorschrift für die Darstellung von **9a** [9] werden 68.4 g (60 mmol) **1a** und 18.5 g (20 mmol) Propionylchlorid in 50 ml absol. Acetonitril umgesetzt. Man erhält 39.2 g (69 %) **19b** mit Sdp. 160–165 °C/0.01 Torr und Schmp. 104–106 °C.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃-C=N), 2.11 (s, 3H, CH₃-C=N), 2.65 (q, 2H, J = 7 Hz; CH₂), 2.78 (s, 3H, CH₃-C=N), 3.78 und 4.45 (je d, zus. 2H, J = 15 Hz; CH₂=C) – C₁₁H₁₆N₄O₂ (284.40): ber. C 46.45, H 5.67, N 19.70, S 22.55; gef. C 46.58, H 5.69, N 19.76, S 22.78.

*2-Methyl-4-(2,5-dimethyl-4-isobutyryl- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolin-5-yl)-5-methylen- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolin (**19c**)*

Entsprechend der Arbeitsvorschrift für die Darstellung von **9a** [9] werden 68.4 g (60 mmol) **1a** und 21.3 g (20 mmol) Isobutyrylchlorid in 50 ml absol. Acetonitril umgesetzt. Man erhält 40.5 g (68 %) **19c** mit Sdp. 167–170 °C/0.01 Torr und Schmp. 93–96 °C.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, 6H, J = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 2.05 (s, 3H, CH₃-C=N), 2.10 (s, 3H, CH₃-C=N), 2.74 (s, 3H, CH₃-C=N), 3.33 (sept., 1H, J = 7 Hz, CH), 3.77 und 4.43 (je d, zus. 2H, J = 15 Hz, CH₂=C) – C₁₂H₁₈N₄O₂ (298.43): ber. C 48.30, H 6.08, N 18.77, S 21.49; gef. C 48.22, H 6.11, N 18.82, S 21.22.

*Umsetzung von aromatischen Carbonsäurechloriden **12a-i** mit 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol (**1a**) in Gegenwart von Triethylamin – Allgemeine Vorschrift*

Zu einer Lösung von 114 g (1.00 mol) 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol (**1a**) und 202 g (2.00 mol) Triethylamin in 300 ml trockenem Methylenchlorid tropft man unter Rühren bei 30 °C langsam 2.00 mol des betreffenden Säurechlorids zu. Danach wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Methylenchlorid wird im Rotationsverdampfer entfernt. Der feste Rückstand wird unter kräftigem Rühren in 1 l Wasser suspendiert. Der unlösliche Anteil wird abfiltriert und umkristallisiert. Weitere Einzelheiten siehe Tab. 2. (Die Synthese von **16a**, **d** und **18a**, **d** wurde bereits in unserer Kurzmitteilung [9] beschrieben, jedoch wurden dort **16a**, **d** als Dibenzoylmethane **17** aufgefasst).

*Phenacylthiadiazole **9a**, **c**, **d**, **g-j**, **v**, **w** durch salzsaure Hydrolyse von Diacylverbindungen **16**, **18** bzw. Gemischen aus **16** und **18**. – Allgemeine Vorschrift*

0.05 mol der Dicarboxylverbindung **16** oder **18** bzw. Gemisch aus **16** und **18** werden mit 100 ml 15-proz. Salzsäure versetzt. Die Suspension wird unter Rühren zum Sieden erhitzt. Durch den Rückflusskühler fügt man so lange Isopropylalkohol zu, bis in der Hitze eine klare Lösung entstanden ist. Nach 8-stündigem Rühren und Erhitzen unter Rückfluss wird der Isopropylalkohol im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit 10-proz. Natronlauge unter Eiskühlung neutralisiert. Das sich abscheidende Keton **9** wird abgesaugt und umkristallisiert. – Weitere Einzelheiten siehe Tab. 6. Die Synthese der Verbindungen **9a** aus **16a**, **9g** aus **16d**, **9j** aus einem Gemisch aus **16g** und **18g** wurde bereits in einer Kurzmitteilung beschrieben [10].

*2-[5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-(4-nitrophenyl)ethanon (**9v**)*

Rohausbeute: 12.9 g (98 %); aus sek.-Butanol/Hexanol (4:1) umkristallisiert 9.5 g (78 %) mit Schmp. 185 °C. ¹H-NMR (60 MHz, in CF₃COOH, TMS): δ = 3.23 (s, 3H, Hetar-CH₃), 5.30 (breites s, 2H, CH₂), 8.1–8.6 (m, 4H, ArH); – C₁₁H₉N₃O₃S (263.24): ber. C 50.19, H 3.45, N 15.96, O 18.22, S 12.18; gef. C 50.8, H 3.4, N 16.0, O 18.1, S 11.8.

2-[5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1-(1-naphthyl)ethanon
(9w)

Rohausbeute: 12.8 g (94 %). Das zweimal aus Methanol/Wasser umkristallisierte Produkt [10.7 g (78 %)] mit Schmp. 93–94 °C war nicht analysenrein.

IR (KBr-Preßling): 1665 (C=O). – ¹H-NMR (60 MHz, in CDCl₃, TMS): δ = 2.63 (s, 3H, Heter-CH₃), 4.87 (s, 2H, CH₂), 7.3–8.1 (m, 7H, ArH); – C₁₅H₁₂N₂OS (268.26): ber. C 67.15, H 4.51, N 10.44, O 5.96, S 11.93; gef. C 67.5, H 4.5, N 9.3, O 7.1, S 10.3.

- [1] H. Hagen, R.-D. Kohler, H. Fleig, *Liebigs Ann. Chem.* **1216** (1980).
- [2] BASF AG (Erf. F. Becke, H. Hagen, DOS 2132019 28. Juni 1971; *Chem. Abstr.* **78**, 97665s (1973).
- [3] a) H. F. Ebel, A. Lüttringhaus, in E. Müller (ed.): *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Vol. 13/1, S. 52, Thieme Verlag, Stuttgart (1970); b) H. Henecka, in E. Müller (ed.): *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Vol. 7/2a, Teil 1, S. 540, Thieme Verlag, Stuttgart (1973); c) F. Wingler, in E. Müller (ed.): *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Vol. 7/2a, Teil 1, S. 596, Thieme Verlag, Stuttgart (1973).
- [4] Übersichtsartikel: W. Kantlehner, *J. Prakt. Chem.* **337**, 418 (1995) und dort unter Lit. [1] zitierte Übersichtsarbeiten.
- [5] W. Kantlehner, W. W. Mergen, E. Haug, *Liebigs Ann. Chem.* **290** (1983).
- [6] W. Kantlehner, E. Haug, H. Hagen, *Liebigs Ann. Chem.* **298** (1982).
- [7] a) R. G. Micetich, *Can. J. Chem.* **48**, 2006 (1970); b) A. I. Meyers, G. N. Knaus, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3408 (1973); c) 11. T. Saito, N. Saheki, M. Hatanaka, T. Ishinaru, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 73 (1983).
- [8] a) H. Hagen, R. D. Kohler, DOS DE 2900706, 24. Juli 1980; *Chem. Abstr.* **93**, 186363u (1980); b) H. Hagen, R. D. Kohler, DOS DE 2950291, 19. Juni 1981; *Chem. Abstr.* **95**, 18726h (1981).
- [9] W. Kantlehner, E. Haug, W. Kinzy, *Chemiker-Ztg.* **113**, 125 (1989).
- [10] W. Kantlehner, E. Haug, W. Kinzy, H. Hagen, P. Speh, H.-J. Bräuner, *Chemiker-Ztg.* **113**, 217 (1989).
- [11] J. D. Albright, R. G. Shepard, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 899 (1973).
- [12] A. A. Macco, E. F. Godefroi, J. J. M. Drouen, *J. Org. Chem.* **40**, 252 (1974).
- [13] B. T. Golding, R. D. Hall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1302 (1975).
- [14] G. H. Ciurdaru, M. Cincin, *J. Prakt. Chem.* **321**, 320 (1979).
- [15] E. Regel, K. H. Büchel, *Liebigs Ann. Chem.* **145** (1977).
- [16] E. Regel, *Liebigs Ann. Chem.* **159** (1977).
- [17] L. A. M. Bestiaansen, E. F. Godefroi, *Synthesis* **675** (1978).
- [18] A. Alemagna, T. Bacchetti, *Gazz. Chim. Ital.* **102**, 106 (1972).
- [19] R. Gompper, W. Elser, *Liebigs Ann. Chem.* **725**, 73 (1969).
- [20] Übersicht: W. Kantlehner, in H. Kropf, E. Schaumann (eds.): *Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl 15/2*, S. 2049, Thieme Verlag, Stuttgart (1993).
- [21] H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, p. 772, Benjamin, Menlo Park California, (1972).
- [22] Lit. [21], S. 766.
- [23] G. H. Alt, A. G. Cook, in A. G. Cook (ed.): *Enamines*, 2. Aufl., S. 211, Marcel Dekker, New York, Basel (1988).
- [24] H. Böhme, G. Ahrens, *Liebigs Ann. Chem.* **1030** (1982).