

Tautomerie von Heterocyclen, VIII¹⁾***N*-Acylsubstituierte Chlorformamidine als Heterocyclen-Bausteine**Walter Ried* und Hanns-Eberhard Erle²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M., Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main 70

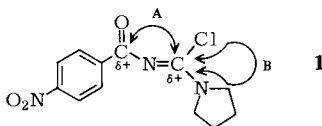
Eingegangen am 8. Mai 1981

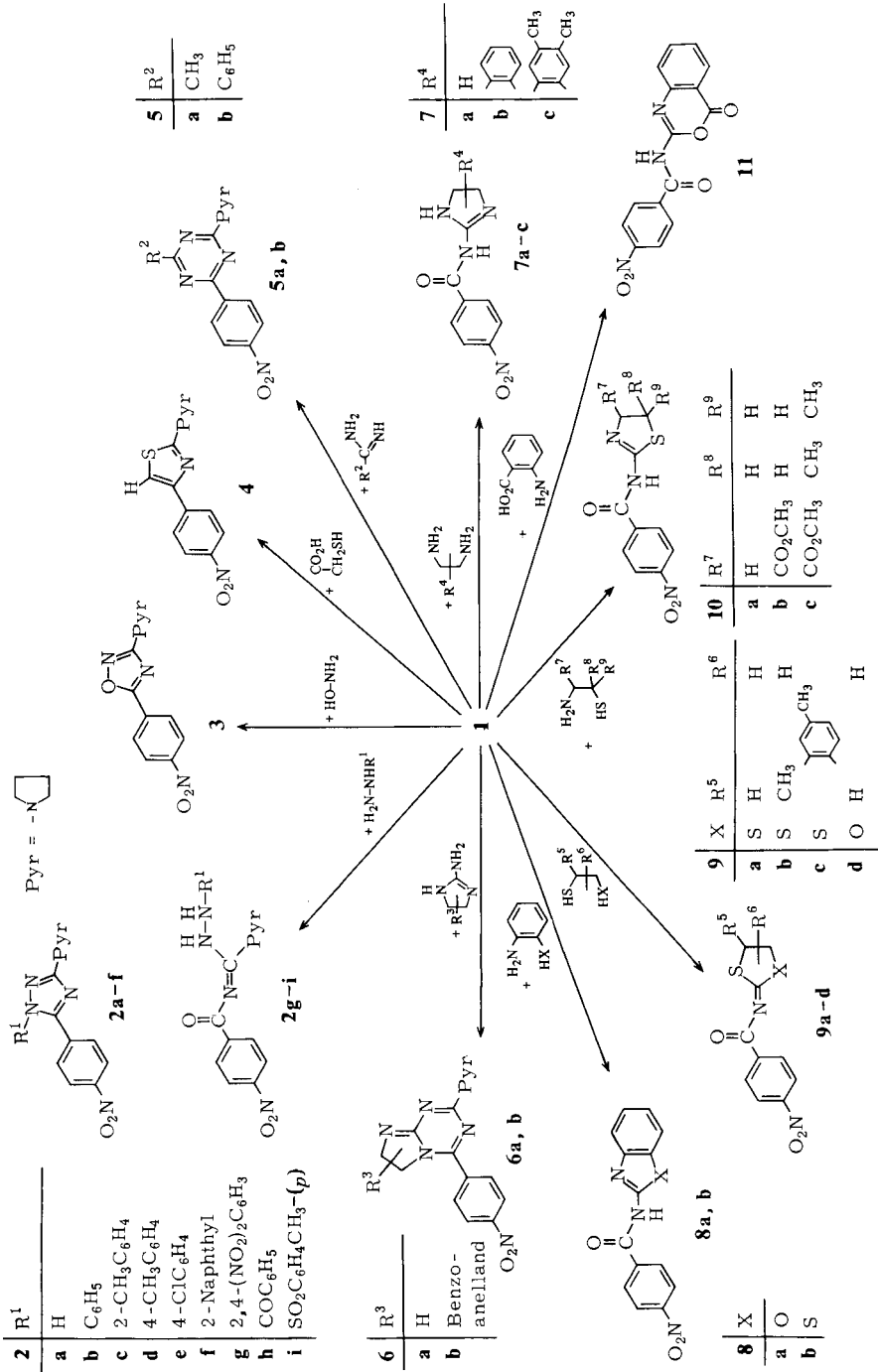
N-(4-Nitrobenzoyl)-1-pyrrolidincarbimidoylchlorid (**1**) reagiert mit geeigneten bisnucleophilen Reagenzien nach zwei Reaktionstypen zu unterschiedlichen Heterocyclen. Typ A: nach Substitution des Chloratoms erfolgt Ringschluß zur Carbonylgruppe des *N*-Acylrestes zu substituierten Heterocyclen **2a–f**, **3**, **4**, **5a,b** und **6a,b**. Typ B: nucleophile Substitution des Chloratoms mit anschließendem Ringschluß zum gleichen C-Atom unter Abspaltung von Pyrrolidin liefert die *N*-acylsubstituierten Heterocyclen **7a–c**, **8a,b**, **9a–d**, **10a–c** und **11**. Mit elektronenziehend-substituierten Hydrazinen reagiert **1** zu den offenkettigen Substitutionsprodukten **2g–i**.

Tautomerism of Heterocyclic Compounds, VIII¹⁾***N*-Acyl-substituted Chloroformamidines as Building-Blocks for Heterocyclic Compounds**

N-(4-Nitrobenzoyl)-1-pyrrolidincarbimidoyl chloride (**1**) reacts with bisnucleophilic reagents according to two possible pathways to differently structured heterocyclic compounds. In path A following the substitution of the chlorine atom ring closure from the carbonyl group of the *N*-acyl rest produces the heterocycles **2a–f**, **3**, **4**, **5a,b**, and **6a,b**. In path B the nucleophilic substitution of the chlorine atom is followed by ring closure to the same carbon atom under elimination of pyrrolidine giving the *N*-acylated heterocycles **7a–c**, **8a,b**, **9a–d**, **10a–c**, and **11**. With electron-deficient hydrazines **1** reacts to the open-chain substitution products **2g–i**.

Über das Reaktionsverhalten von *N*-acylsubstituierten Chlorformamidinen gegenüber mononucleophilen Reagenzien wurde kürzlich berichtet³⁾. Geeignete bifunktionelle Verbindungen mit zwei gleichen oder unterschiedlichen nucleophilen Heteroatomen können mit dem *N*-Acylchlorformamidin **1** durch einen zweifachen Angriff auf beide elektrophile C-Atome (Imino-C-Atom, Carbonyl-C-Atom; Typ A) oder nur auf ein elektrophiles C-Atom (Imino-C-Atom; Typ B) zu substituierten fünf- bzw. sechsgliedrigen Heterocyclen reagieren.





Heterocyclen-Synthesen nach Typ A

Hydrazin und am Phenylrest + I-substituierte Phenylhydrazine reagieren mit **1** über die Stufe eines Monosubstitutionsproduktes hinaus unter Kondensation zu den 1,2,4-Triazolen **2a–f**, während **1** mit elektronenziehend-substituierten Hydrazinen nur die 1-Pyrrolidincarboxamidrazone **2g–i** bildet. Das ringanaloge 1,2,4-Oxadiazol **3** wird aus **1** und Hydroxylamin erschlossen. Die Reaktion von **1** mit Thioglycolsäure führt unter Kondensation über die *N*-Acylcarbonylgruppe und anschließender oder gleichzeitiger Decarboxylierung zum Thiazolderivat **4**.

Die Konstitution der Cyclisierungsprodukte **2a–f**, **3** und **4** wird durch analytische und IR-spektroskopische Daten gesichert. Die im Edukt **1** bei 1640 cm^{-1} auftretende C=O-Valenzschwingung ist in den entsprechenden Fünfring-Heterocyclen nicht mehr vorhanden. Das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CDCl_3 , TMS innerer Standard) von **4** bei $\delta = 6.84$ (s, 1 H) erscheinende Resonanzsignal kann einem einzelnen, olefinischen Proton zugeordnet werden. Eine Inkrementrechnung⁴⁾ liefert für den vorliegenden Fall eine chemische Verschiebung von $\delta = 6.87$, was mit dem experimentell gefundenen Wert gut übereinstimmt.

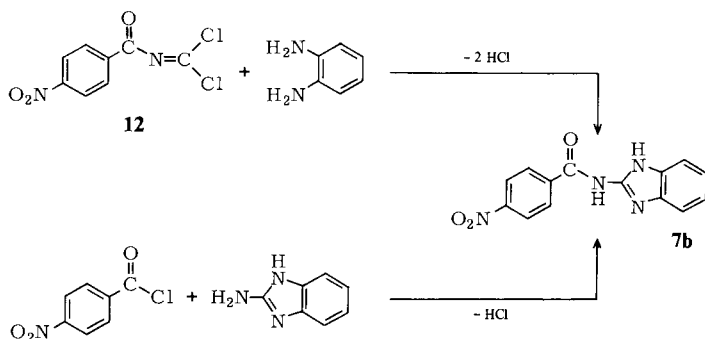
Die 1,3,5-Triazine **5a,b** entstehen bei der Reaktion von **1** mit Acet- bzw. Benzamidin. Analog setzen sich die heterocyclischen Diamine 2-Amino-2-imidazolin und 2-Aminobenzimidazol mit **1** glatt zu dem bicyclischen 1,3,5-Triazin **6a** bzw. zum benzoanellierten bicyclischen 1,3,5-Triazinderivat **6b** um.

Heterocyclen-Synthesen nach Typ B

Die Reaktion des *N*-Acylchlorformamidins **1** mit Ethylendiamin bzw. aromatischen 1,2-Diaminen führt unter Chlorwasserstoff- und Pyrrolidin-Abspaltung zum substituierten 2-(Acylamino)-4,5-dihydroimidazol **7a** bzw. zu den Benzimidazolderivaten **7b,c**.

Zur Konstitutionssicherung von **7a** wird das Massenspektrum herangezogen. Der Molekülpeak tritt bei $m/e = 234.0744$ auf und entspricht damit der Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ für das Cyclisierungsprodukt **7a**. Die Konstitution von **7b,c** wird durch analytische und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten sowie durch zwei unabhängige Synthesen von **7b** gesichert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz, CDCl_3 , TMS innerer Standard) von **7b,c** fehlt das charakteristische Resonanzsignal der acht Pyrrolidinprotonen, was die Cyclisierung über das Imino-C-Atom bestätigt.

Durch Umsetzung von (4-Nitrobenzoyl)isocyaniddichlorid⁵⁾ (**12**) mit 1,2-Phenylendiamin erhält man ebenfalls **7b**. Das durch unabhängige Synthese dargestellte **7b** stimmt



sowohl in den physikalischen (Schmp., Misch.-Schmp.) als auch in den spektroskopischen Eigenschaften mit der aus **1** und 1,2-Phenylendiamin hergestellten Verbindung überein.

Auch bei der Acylierung von 2-Aminobenzimidazol mit 4-Nitrobenzoylchlorid wird **7b** gebildet⁶⁾. Mit dem so dargestellten **7b** kann die Lage des tautomeriefähigen NH-Protons in **7b** bestimmt werden. Im ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl₃, TMS innerer Standard) erscheint das Signal der NH-Protonen bei $\delta = 12.50$.

2-Aminophenol und 2-Aminothiophenol liefern bei der Umsetzung mit **1** die Cyclisierungsprodukte **8a, b**, deren Konstitution durch analytische und spektroskopische Daten als 2-(4-Nitrobenzoylamino)benzoxazol (**8a**) bzw. -benzothiazol (**8b**) ermittelt wird [IR (KBr): NH 3250 (**8a**), 3240 (**8b**); C=O 1650 (**8a**), 1680 (**8b**); C=N 1585 (**8a**), 1580 (**8b**) cm⁻¹; Resonanzsignale der Pyrrolidinprotonen fehlen im ¹H-NMR-Spektrum].

Mit 1,2-Dithiolen wie 1,2-Ethandithiol, 1,2-Propandithiol und 4-Methyl-1,2-benzodithiol reagiert **1** zu den 1,3-Dithiolanderivaten **9a, b** bzw. zum 1,3-Benzodithiol **9c**. Das ringanaloge 1,3-Oxathiolan **9d** entsteht bei der Umsetzung von **1** mit dem S-, O-haltigen Bisnucleophil 2-Mercaptoethanol.

Bei der Umsetzung von **1** mit den N-, S-bisnucleophilen Substraten Cysteamin, L-Cystein-methylester und D-Penicillamin-methylester werden die substituierten 4,5-Dihydrothiazole **10a–c** gebildet [IR (KBr): NH 3342–3245; C=O 1760 (**10b, c**), 1625–1620; C=N 1595–1590 cm⁻¹; keine Resonanzsignale des Pyrrolidinrestes im ¹H-NMR-Spektrum]. Die Kondensationsreaktionen mit den optisch aktiven Reaktionspartnern L-Cystein-methylester bzw. D-Penicillamin-methylester führen unter Erhaltung der Konfiguration am asymmetrischen C-Atom zu den ebenfalls optisch aktiven Heterocyclen **10b, c** [**10b**: $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$ (0.5proz. in DMF); **10c**: $[\alpha]_D^{20} = +4.1^\circ$ (0.5proz. in DMF)].

Anthraniisäure reagiert mit **1** unter Eliminierung von Chlorwasserstoff und Pyrrolidin zum 3,1-Benzoxazinderivat **11**. Die Konstitution von **11** wird durch analytische und IR-spektroskopische Daten gesichert [IR (KBr): NH-assoziiert 3350–2700; C=O 1710⁷⁾, 1672; C=N 1610–1585; C–O–C 1270⁸⁾ cm⁻¹].

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung unserer Arbeit sowie der *Degussa* und der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden. H.-E. Erle dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kupferblock, unkorrigiert. – IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer 177. – ¹H-NMR-Spektren (60 MHz, CDCl₃, TMS innerer Standard): Varian EM 360. – Massenspektren: Varian MAT SM 1 B.

Darstellung der 1,2,4-Triazole 2a–f bzw. der 1-Pyrrolidincarboxamidrazone 2g–i sowie des 1,2,4-Oxadiazols 3 und des Thiazols 4

Allgemeine Vorschrift: 1.41 g (5.0 mmol) N-(4-Nitrobenzoyl)-1-pyrrolidincarboximidoylchlorid (**1**) werden in 30 ml absol. 1,2-Dimethoxyethan (DME) gelöst, 1.5 g (15.0 mmol) frisch destilliertes Triethylamin hinzugefügt und 5.0 mmol wasserfreies Hydrazin bzw. des entsprechenden Phenylhydrazins, Hydroxylamin oder Thioglycolsäure in 20 ml absol. DME bei Raumtemp. zuge-

Tab. 1. Eigenschaften und Daten der hergestellten Verbindungen

Nr.	Name	Schmp. [°C] (Ausb. in %)	Eigenschaften (umkrist. aus)	Summenformel (Molmasse)	Analysen C H N
2a	5-(4-Nitrophenyl)-3-(1-pyrrolidiny)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	181 (60)	gelbe Kristalle (EtOH)	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂ (259.3)	Ber. 55.59 5.05 27.00 Gef. 55.83 5.21 26.66
2b	5-(4-Nitrophenyl)-1-phenyl-3-(1-pyrrolidiny)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	196 (74)	orange Nadeln (EtOH)	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ (335.4)	Ber. 64.47 5.11 20.88 Gef. 64.66 5.15 20.61
2c	1-(2-Methylphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-3-(1-pyrrolidiny)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	160 (82)	orangegelbe Nadeln (EtOH)	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ (349.4)	Ber. 65.32 5.48 20.04 Gef. 65.39 5.18 20.20
2d	1-(4-Methylphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-3-(1-pyrrolidiny)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	152 (83)	kanariengelbe Nadeln (EtOH)	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ (349.4)	Ber. 65.32 5.48 20.04 Gef. 65.51 5.35 20.11
2e	1-(4-Chlorphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-3-(1-pyrrolidiny)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	179 (67)	leuchtend orange Nadeln (EtOH)	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (369.8)	Ber. 58.46 4.36 18.94 Gef. 58.67 4.26 18.78
2f	1-(2-Naphthyl)-5-(4-nitrophenyl)-3-(1-pyrrolidiny)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	170 (72)	orange Nadeln (EtOH)	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂ (385.4)	Ber. 68.56 4.97 18.17 Gef. 68.27 4.78 17.96
2g	<i>N</i> -(2,4-Dinitrophenyl)- <i>N</i> '-(4-nitrobenzoyl)-1-pyrrolidin-carboxamidrazon	156 (53)	orange Kristalle (MeOH)	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₇ (443.4)	Ber. 48.76 3.86 22.10 Gef. 48.93 3.90 21.95
2h	<i>N</i> -Benzoyl- <i>N</i> '-(4-nitrobenzoyl)-1-pyrrolidincarboxamidrazon	175 (70)	helligelbe Kristalle (MeOH)	C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₄ (382.4)	Ber. 59.68 5.27 18.31 Gef. 59.75 5.41 18.10
2i	<i>N</i> '-(4-Nitrobenzoyl)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolylsulfonyl)-1-pyrrolidincarboxamidrazon	161 (71)	helligelbe Nadeln (MeOH)	C ₁₉ H ₁₈ N ₅ O ₅ S (428.4)	Ber. 53.26 4.23 16.34 Gef. 53.05 3.94 15.99
3	5-(4-Nitrophenyl)-3-(1-pyrrolidiny)-1,2,4-oxadiazol	186 (66)	gelbe Nadeln (EtOH)	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ (260.3)	Ber. 55.38 4.65 21.53 Gef. 55.57 4.82 21.31
4	4-(4-Nitrophenyl)-2-(1-pyrrolidiny)thiazol	139 (80)	orange Nadeln (EtOH)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S (275.3)	Ber. 56.71 4.76 15.26 Gef. 56.54 4.76 15.17
5a	2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-6-(1-pyrrolidiny)-1,3,5-triazin	155 (71)	farblose Nadeln (MeOH)	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ (285.3)	Ber. 58.94 5.30 24.55 Gef. 58.76 5.22 24.70
5b	2-(4-Nitrophenyl)-4-phenyl-6-(1-pyrrolidiny)-1,3,5-triazin	195 (76)	farblose Nadeln (MeOH)	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ (347.4)	Ber. 65.69 4.93 20.16 Gef. 65.71 4.81 19.95
6a	6,7-Dihydro-4-(4-nitrophenyl)-2-(1-pyrrolidiny)imidazo[1,2- <i>a</i>]-1,3,5-triazin	163 (70)	helligelbe Kristalle (MeOH)	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₂ (312.3)	Ber. 57.68 5.16 26.91 Gef. 57.54 5.03 27.20

Tab. 1 (Fortsetzung)

Nr.	Name	Schmp. [°C] (Ausb. in %)	Eigenschaften (umkrist. aus)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
6b	4-(4-Nitrophenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,3,5-triazino[1,2-a]-benzimidazol	261 (68)	gelbe Kristalle (EtOH)	$C_{19}H_{16}N_6O_2$ (360,4)	Ber. 63,33 4,48 23,32 Gef. 63,12 4,57 23,56
7a	N-(4,5-Dihydro-2-imidazolyl)-4-nitrobenzamid	257 (Zers.) (82)	farblose Kristalle (DMF/H ₂ O)	$C_{10}H_{10}N_4O_3$ (234,1)	Ber. 51,29 4,30 23,92 Gef. 51,02 4,51 23,63
7b	N-(2-Benzimidazolyl)-4-nitrobenzamid	306 (Zers.) (79)	gelbe Nadeln (DMF/H ₂ O)	$C_{14}H_{10}N_4O_3$ (282,3)	Ber. 59,57 3,57 19,84 Gef. 59,79 3,88 19,59
7c	N-(5,6-Dimethyl-2-benzimidazolyl)-4-nitrobenzamid	324 (Zers.) (78)	hellgelbe Kristalle (DMF/H ₂ O)	$C_{16}H_{13}N_4O_3 \cdot H_2O$ (327,3)	Ber. 58,71 4,61 17,12 Gef. 58,48 4,32 17,36
8a	N-(2-Benzoxazolyl)-4-nitrobenzamid	278 (65)	farblose Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{14}H_9N_3O_4$ (283,2)	Ber. 59,37 3,20 14,84 Gef. 59,27 3,17 14,63
8b	N-(2-Benzothiazolyl)-4-nitrobenzamid	218 (Zers.) (69)	hellgelbe Kristalle (EtOH)	$C_{14}H_9N_3O_3S$ (299,3)	Ber. 56,16 3,05 14,05 Gef. 55,86 3,50 13,97
9a	N-(1,3-Dithiolan-2-yliden)-4-nitrobenzamid	195 (82)	farblose Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{10}H_8N_2O_3S_2$ (268,3)	Ber. 44,76 3,01 10,44 Gef. 45,06 2,94 10,37
9b	N-(4-Methyl-1,3-dithiolan-2-yliden)-4-nitrobenzamid	163 (84)	farblose Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{11}H_{10}N_2O_3S_2$ (282,3)	Ber. 46,79 3,57 9,92 Gef. 46,99 3,86 9,88
9c	N-(5-Methyl-1,3-benzodithiol-2-yliden)-4-nitrobenzamid	282 (98)	gelbe Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{15}H_{10}N_2O_3S_2$ (330,4)	Ber. 54,53 3,05 8,48 Gef. 54,54 3,24 8,38
9d	4-Nitro-N-(1,3-oxathiolan-2-yliden)benzamid	192 (76)	farblose Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{10}H_8N_2O_4S$ (252,2)	Ber. 47,62 3,20 11,11 Gef. 47,75 3,21 11,36
10a	N-(4,5-Dihydro-2-thiazolyl)-4-nitrobenzamid	273 (Zers.) (75)	farblose Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{10}H_9N_3O_3S$ (251,3)	Ber. 47,80 3,61 16,72 Gef. 48,05 3,72 16,56
10b	L-4,5-Dihydro-2-(4-nitrobenzoylamino)-4-thiazolcarbonsäuremethylester	209 (Zers.) (76)	farblose Nadeln (EtOH/DMF)	$C_{12}H_{11}N_3O_5S$ (309,3)	Ber. 46,60 3,58 13,59 Gef. 46,67 3,68 13,47
10c	D-4,5-Dihydro-5,5-dimethyl-2-(4-nitrobenzoylamino)-4-thiazolcarbonsäure-methylester	201 (Zers.) (72)	farblose Kristalle (MeOH/H ₂ O)	$C_{14}H_{15}N_3O_5S$ (337,4)	Ber. 49,85 4,48 12,46 Gef. 49,79 4,54 12,23
11	2-(4-Nitrobenzoylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on	219 (Zers.) (31)	farblose Kristalle (MeOH)	$C_{15}H_9N_3O_5$ (311,3)	Ber. 57,88 2,91 13,50 Gef. 57,77 2,96 13,68

tropft. Man erhitzt ca. 1 h unter Rückfluß, filtriert vom ausgefallenen Triethylamin-hydrochlorid ab und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird, wie in Tab. 1 angegeben, umkristallisiert. Daten in Tab. 1.

Darstellung der 1,3,5-Triazine 5a, b bzw. 6a, b

Allgemeine Vorschrift: Ein Gemisch aus 1.41 g (5.0 mmol) **1**, 1.5 g (15.0 mmol) Triethylamin und 5.0 mmol Acet- bzw. Benzamidin-hydrochlorid, 2-Amino-2-imidazolin bzw. 2-Aminobenzimidazol in 60 ml absol. DME wird ca. 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Daten in Tab. 1.

Darstellung der N-(2-Imidazolyl)-4-nitrobenzamide 7a – c

Allgemeine Vorschrift: Zu 1.41 g (5.0 mmol) **1** in 40 ml absol. DME gibt man 1.0 g (10.0 mmol) frisch destilliertes Triethylamin und versetzt tropfenweise mit einer Lösung von 5.0 mmol des entsprechenden 1,2-Diamins in 20 ml absol. DME. Man erhitzt 1 h unter Rückfluß, läßt abkühlen und rotiert den gesamten Reaktionsansatz bis zur Trockene ein. Zur Entfernung des Triethylamin-hydrochlorids wird der Rückstand mit 80 ml destilliertem Wasser ca. 30 min durchgerührt, abgesaugt und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Daten in Tab. 1.

Unabhängige Synthese von 7b

1) *Aus (4-Nitrobenzoyl)isocyanidchlorid (12)⁵⁾:* 2.47 g (10.0 mmol) **12** werden in 25 ml absol. DME gelöst, 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin hinzugefügt und bei Raumtemp. eine Lösung von 1.08 g (10.0 mmol) 1,2-Phenylendiamin in 25 ml absol. DME eingetropt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf ca. 50 °C und man läßt 2 h weiterrühren. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 80 ml destilliertem Wasser digeriert, abgesaugt und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. und Misch.-Schmp. 306 °C (Zers.). Ausb. 83%.

2) *Durch Acylierung von 2-Aminobenzimidazol:* 1.33 g (10.0 mmol) 2-Aminobenzimidazol werden in 20 ml Dioxan gelöst, 1.5 g (15.0 mmol) Triethylamin hinzugefügt und mit einer Lösung von 1.85 g (10.0 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 20 ml Dioxan versetzt. Man erhitzt ca. 10 min auf 50 °C, gießt die noch warme Lösung in ca. 80 ml Eiswasser und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Aus Dimethylformamid/Wasser erhält man gelbe Kristalle vom Schmp. und Misch.-Schmp. 306 °C, Ausb. 74%.

Darstellung des Benzoxazols 8a bzw. des Benzothiazols 8b

Allgemeine Vorschrift: Zur Lösung von 1.41 g (5.0 mmol) **1** und 0.55 g (5.0 mmol) 2-Aminophenol bzw. 0.63 g (5.0 mmol) 2-Aminothiophenol in 50 ml absol. DME gibt man 1.5 g (15.0 mmol) Triethylamin und erhitzt 1.5 h unter Rückfluß. Das noch warme Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrmals mit heißem DME nachgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Der Rückstand wird, wie in Tab. 1 angegeben, umkristallisiert. Daten in Tab. 1.

Darstellung der 1,3-Dithiolanderivate 9a – c bzw. des 1,3-Oxathiolans 9d

Allgemeine Vorschrift: 1.41 g (5.0 mmol) **1** und 5.0 mmol des entsprechenden 1,2-Dithiols bzw. 0.39 g (5.0 mmol) 2-Mercaptoethanol werden in 50 ml absol. DME gelöst und eine Lösung von 1.0 g (10.0 mmol) Triethylamin in 10 ml absol. DME bei Raumtemp. hinzugefügt. Man läßt 24 h bei Raumtemp. rühren, dampft i. Vak. zur Trockene ein, digeriert den Rückstand mit ca. 80 ml destilliertem Wasser und saugt ab. Es wird aus Ethanol/Dimethylformamid umkristallisiert. Daten in Tab. 1.

Darstellung der 4,5-Dihydrothiazole 10a – c

Allgemeine Vorschrift: Zur Suspension von 5.0 mmol Cysteamin-, L-Cystein-methylester- bzw. D-Penicillamin-methylester-hydrochlorid in 25 ml absol. DME gibt man 1.5 g (15.0 mmol) frisch destilliertes Triethylamin und rührt ca. 30 min bei Raumtemp. Anschließend wird eine Lösung von 1.41 g (5.0 mmol) **1** in 25 ml absol. DME eingetropf und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird i. Vak. bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 80 ml destilliertem Wasser verührt, abgesaugt und, wie in Tab. 1 angegeben, umkristallisiert. Daten in Tab. 1.

2-(4-Nitrobenzoylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on (11): 1.41 g (5.0 mmol) **1** werden zusammen mit 0.69 g (5.0 mmol) Anthranilsäure und 1.5 g (15.0 mmol) Triethylamin in 60 ml absol. DME 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert vom ausgefallenen Triethylaminhydrochlorid ab und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Das zurückbleibende Öl wird mit 10 ml Methanol unter Zusatz von Aktivkohle kurze Zeit erhitzt und heiß filtriert. Beim Erkalten kristallisiert **11** in farblosen Kristallen. Daten in Tab. 1.

¹⁾ VII. Mittel.: W. Ried und H.-E. Erle, Chem. Ber. **112**, 640 (1979).

²⁾ H.-E. Erle, Teil der Dissertation, Univ. Frankfurt/M. 1981.

³⁾ W. Ried und H.-E. Erle, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

⁴⁾ C. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. Chim. Acta **49**, 164 (1966).

⁵⁾ E. Kühle, B. Anders und G. Zumach, Angew. Chem. **79**, 663 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 649 (1967).

⁶⁾ H. Henecka, in Methoden der organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), 4. Aufl., Bd. VIII, S. 359 ff., Thieme, Stuttgart 1972.

⁷⁾ W. Ried, G. Oremek, R. Guryn und H.-E. Erle, Chem. Ber. **113**, 2813 (1980).

⁸⁾ E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, S. 190, Springer-Verlag, Berlin 1976.

[187/81]