

## 1,2-Thiazole durch Ringtransformation von 2*H*-Thiopyran-2-thionen\*

Klaus Schweiger<sup>1</sup>, Manfred Schubert-Zsilavecz<sup>1</sup>, Robert Weis<sup>1</sup> und Ferdinand Belaj<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

<sup>2</sup> Institut für Anorganische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

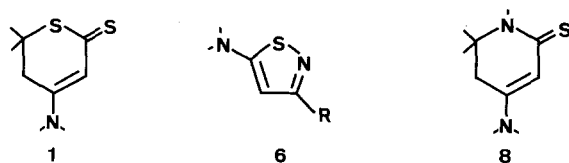
### 1,2-Thiazoles by Ring Transformation of 2*H*-Thiopyran-2-thiones

**Summary.** Aminolyses of 4-dialkylamino-2-methylthiopyranes halides with ammonia leads to 4-amino-2-dialkylaminothiopyranylum halides. On treatment with alkali these products are hydrolyzed to N,N-dialkyl-3-amino-2,4-hexadienethioamides, which react with peroxide under oxidative cyclization to 5-dialkylamino-1,2-thiazoles. In order to determine the structures of the unsaturated thioamides and isothiazoles <sup>13</sup>C-NMR-spectroscopic analysis and a single crystal X-ray structure analysis of 5-dimethylamino-3-(2-methyl-1-propenyl)-1,2-thiazole (**6a**) at 100 K were carried out: C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S, *M<sub>r</sub>* = 182.28, monoclinic, P 2<sub>1</sub>/a, *a* = 11.622 (2), *b* = 6.303 (1), *c* = 13.678 (2), β = 104.49 (3)°, *V* = 970.1 (3) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *d<sub>x</sub>* = 1.248 g/cm<sup>3</sup>, μ = 27.0 mm<sup>-1</sup>, *R* = 4.93%, *R<sub>w</sub>* = 4.84% (1 672 observations, 157 parameters).

**Keywords.** Oxidative cyclization; 1,2-Thiazoles; <sup>13</sup>C-NMR-data; X-Ray analysis.

### Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Reihe von Untersuchungen über die Reaktivität von 4-Aminodihydro-2*H*-thiopyran-2-thionen (**1**). Thiopyranthione **1** – die aus α,β-ungesättigten Methylketonen synthetisiert [1–4] werden können – sind wertvolle Synthesebausteine in der Heterocyclenchemie, da sie durch einfache Reaktionsschritte leicht in 1,2-Oxazole, 1,2-Thiazole (**6**), 4-Pyranone sowie 4-Aminopyridinderivate (**8**) [5, 6] übergeführt werden können. Heterocyclen der genannten Verbindungsklassen besitzen zum einen teils selbst herbizide bzw. fungizide Wirkung, zum anderen sind sie Strukturelemente zahlreich therapeutisch verwendeter Arzneistoffe [7, 8] (Schema 1).



Schema 1

\* Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner zum 70. Geburtstag gewidmet

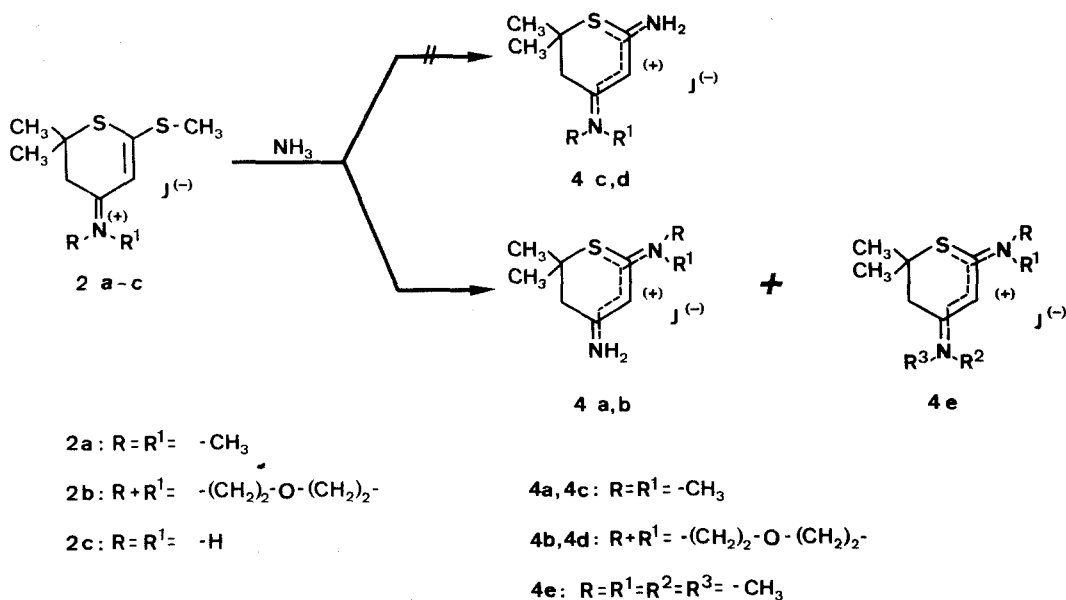
An dieser Stelle wird über die Synthese von 1,2-Thiazolen **6** – ausgehend von 4-Amino-2*H*-thiopyran-2-thionen **1** – berichtet. Sie besteht in der Überführung von **1** in entsprechende 4-Amino-2-dialkylaminothiopyranylumjodide **4**, die über die ungesättigten Thiocarbonsäureamide **5** in 1,2-Thiazole **6** umgewandelt werden können. Die Strukturen von **5** und **6** sind durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Befunde sowie durch eine Kristallstrukturanalyse von **6a** gesichert.

## Ergebnisse und Diskussion

### Synthesen

Beim Einleiten von Ammoniak in eine siedende ethanolische Lösung der N,N-Dialkyl-N-(2-methylthio-4*H*-thiopyran-4-yliden)ammoniumjodide **2a, b** entstehen nicht – wie zu erwarten wäre – unter alleiniger Aminolyse der Methylthiogruppe die 2-Amino-4-dialkylaminoverbindungen **4c, d**<sup>\*\*</sup>, sondern hauptsächlich die 4-Amino-2-dialkylaminothiopyranylumjodide **4a, b**.

Darüber hinaus ist im Falle der 4-Dimethylamino-2-methylthioverbindung **2a** (in Abhängigkeit von der Einleitgeschwindigkeit des Ammoniaks) noch das Entstehen des 2,4-Bisdimethylaminoproduktes **4e** zu beobachten. Das Gemisch von **4a** mit **4e** kann durch Behandlung mit wäßriger Lauge sowie Etherextraktion getrennt werden (Schema 2).



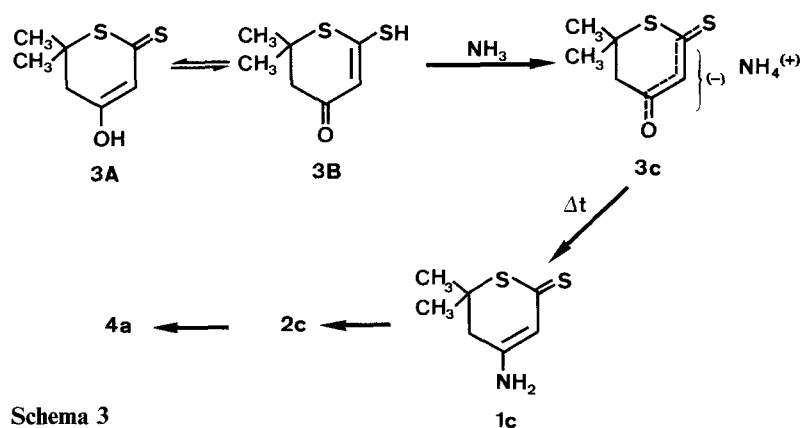
Schema 2

Die Strukturen der Verbindungen **4a, b** sind durch NMR-spektroskopische Befunde und anhand ihrer Folgeprodukte **5a, b** sowie in weiterer Folge von **6a, b**

<sup>\*\*</sup> Die in der 71. Mitteilung über Heterocyclus [9] berichteten Ergebnisse müssen an dieser Stelle z. T. korrigiert werden. Dem Pyranylumjodid **4a** wurde seinerzeit eine 4-Dimethylamino-2-aminostruktur (**4c**) zugeordnet und in der Folge dem Thioamid **5a** die Konfiguration eines unsubstituierten Säureamides

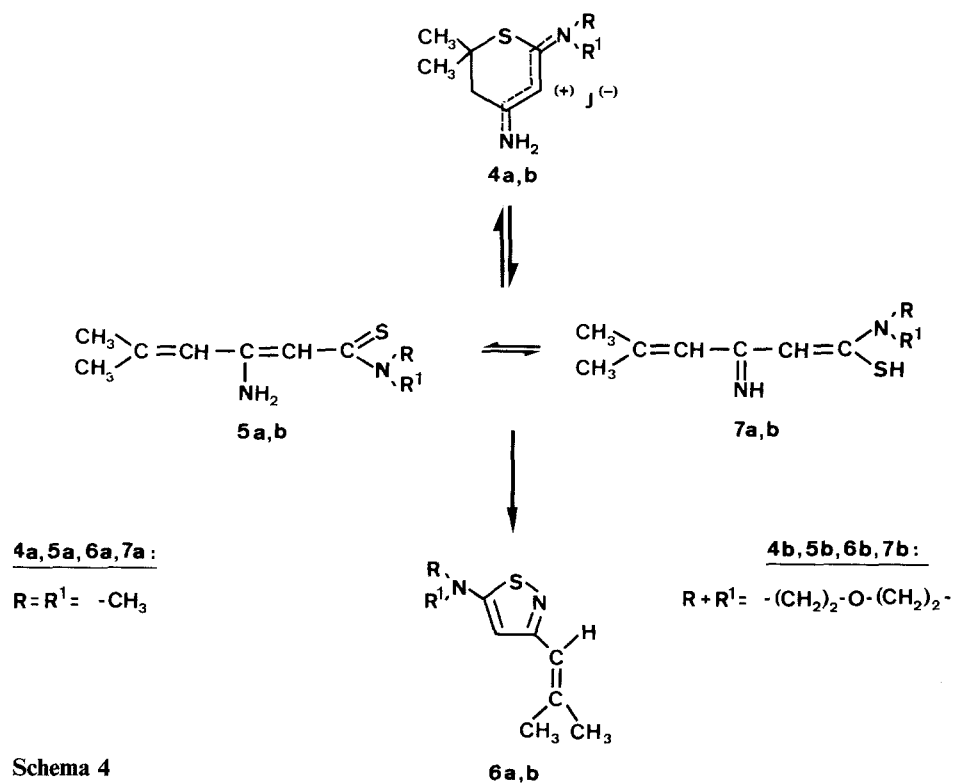
gesichert. Darüber hinaus wird die Struktur von **4a** noch durch eine alternative Synthese bewiesen.

Als Primärreaktion der Aminolyse von **2a** mit Ammoniak muß der nucleophile Angriff in Position 4 des Thiopyranringes unter Abspaltung der Dialkylamino-Gruppe angesehen werden; in weiterer Folge erfolgt dann Substitution der Methylthiogruppe durch das sekundäre Amin.



Schema 3

Alternativ kann **4a** noch aus dem 4-Amino-2-methylthiopyraniliumjodid **2c**, welches aus dem 4-Hydroxythiopyran **3A** bzw. dessen tautomeren Form **3B** [10] mit Ammoniak über das Ammoniumsalz **3C** zugänglich ist, durch schonende Aminolyse mit Dimethylamin synthetisiert werden (Schema 3).



Schema 4

Analog reagiert das 4-Dimethylaminomethylthioprodukt **2 a** mit Dimethylamin zur Bisdimethylaminoverbindung **4 e**. Unterwirft man die Bisaminothiopyraniumjodide **4 a, b** der Hydrolyse mit 2*N* NaOH, so erfolgt unter Abspaltung eines Methylenprotons in Position 5 mit gleichzeitiger Heterolyse der Bindung S-1/C-6 die Bildung der ungesättigten Thioamide **5 a, b**. Diese cyclisieren im sauren Milieu wieder zu den Ausgangsverbindungen **4 a, b** (Schema 4).

Beim Einwirken von Peroxyd auf die Thiocarbonsäureamide **5 a, b** in wäßrig alkalischer Lösung erfolgt – wohl über die tautomeren Formen **7 a, b** – oxidativer Ringschluß zu den 1,2-Thiazolen **6 a, b** (vgl. [11–20]). Die Strukturen der 1,2-Thiazole **6 a, b** werden anhand von <sup>13</sup>C-NMR sowie der Kristallstrukturanalyse von **6 a** bewiesen.

### Spektroskopische Untersuchungen

Mit dem Vorliegen der <sup>13</sup>C-NMR-Daten konnten die Strukturen der Verbindungen **2 a**, **4 a**, **5 a** und **6 a** festgelegt werden. In Übereinstimmung mit der durch die Formel **2 a** wiedergegebenen Struktur werden im Kohlenstoffspektrum 9 Signale beobachtet. Die Zuordnung der Signale der Kohlenstoffatome C-5 und C-6, die im Spektrum dicht neben den Signalen der N-Methylgruppen liegen, wurde anhand eines SEFT-<sup>13</sup>C-NMR-Spektrums getroffen (Spin-Echo Fourier Transform). Ausgehend vom 4*H*-Thiopyran **2 a** führt der Ersatz der Dimethylaminogruppe durch die Aminogruppe (**4 a**) zu einer Hochfeldverschiebung des Signals des Ringkohlenstoffes C-4 um 9.86 ppm. Hingegen führt der Ersatz der S-Methylgruppe durch die Dimethylaminogruppe nur zu einer geringfügigen Änderung der chemischen Verschiebung von C-2.

Zur Untersuchung der Bildung der ungesättigten Thioamide **5** aus den Thio-

**Tabelle 1.** <sup>13</sup>C-NMR-Chemische Verschiebungen (δ in ppm, δ<sub>TMS</sub> = 0) der Verbindungen **2 a**, **4 a**, **5 a** und **6 a** in CDCl<sub>3</sub> (75.75 MHz)

C-Atom	<b>2 a</b>	<b>4 a</b>	<b>4 a</b> <sup>2</sup>	<b>5 a</b>	<b>5 a</b> <sup>3</sup>	<b>6 a</b>
1	–	–	–	187.68	187.73	–
2	167.63	168.39 <sup>1</sup>	169.40 <sup>1</sup>	92.19	92.27	–
3	105.88	86.52	87.55	157.00	156.95	165.77
4	178.44	168.58 <sup>1</sup>	168.70 <sup>1</sup>	–	–	101.43
5	42.07	42.13	42.67	–	–	175.86
6	46.55	45.58	46.43	–	–	–
SCH <sub>3</sub>	16.63	–	–	–	–	–
	44.82 <sup>1</sup>					
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		41.64	42.35	41.10	41.30	41.90
	45.63 <sup>1</sup>					
C 6(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	27.70	27.51	28.26	–	–	–
a	–	–	–	124.23	124.12	120.18
b	–	–	–	140.22	140.58	139.23
c	–	–	–	20.14	20.53	19.97
d	–	–	–	26.73	26.53	26.73

<sup>1</sup> Zuordnung nicht gesichert

<sup>2</sup> 50 mg **5 a** in 0.5 ml CDCl<sub>3</sub> + 2 Tropfen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1 h Wartezeit und darauffolgende Messung

<sup>3</sup> 50 mg **4 a** in 0.5 ml CDCl<sub>3</sub> + 2 Tropfen NaOD, 1 h Wartezeit und darauffolgende Messung

pyranylumjodiden **4** wurden 2 Tropfen NaOD zu einer Lösung von **4a** in  $\text{CDCl}_3$  zugefügt und nach einer Wartezeit von einer Stunde die Kohlenstoffresonanzen gemessen. Es zeigte sich, daß sich **4a** während der angegebenen Zeit vollständig zu **5a**<sup>3</sup> umsetzt. Die so ermittelten <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen vortrefflich mit jenen von **5a** überein. Zur Sicherung der Struktur der ungesättigten Thioamide **5** wurde auch das Massenspektrum von **5a** in unsere Untersuchungen einbezogen. Mittels hochauflösender Massenspektrometrie wurde festgestellt, daß sich das Hauptfragmentation  $m/z=169$  (100%) vom Molekülion ( $M^+$ ,  $m/z=184$ , 30%) durch den Verlust von  $\text{CH}_3$  unterscheidet. Aus dem Auftreten eines Fragmentes mit der Masse 88 (6%) folgt, in Übereinstimmung mit der Struktur von **5a**, die Abspaltung einer N,N-Dimethylthioamidgruppe.

Zur NMR-spektroskopischen Überprüfung des säurekatalysierten Ringschlusses der ungesättigten Thioamide **5** wurden 2 Tropfen  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu einer Lösung von **5a** in  $\text{CDCl}_3$  zugefügt und nach einer einstündigen Wartezeit das Kohlenstoffspektrum aufgenommen. Die dabei ermittelten Daten sind in Tabelle 1 (**4a**<sup>2</sup>) angeführt und stehen mit der <sup>13</sup>C-NMR-chemischen Verschiebung von **4a** im Einklang.

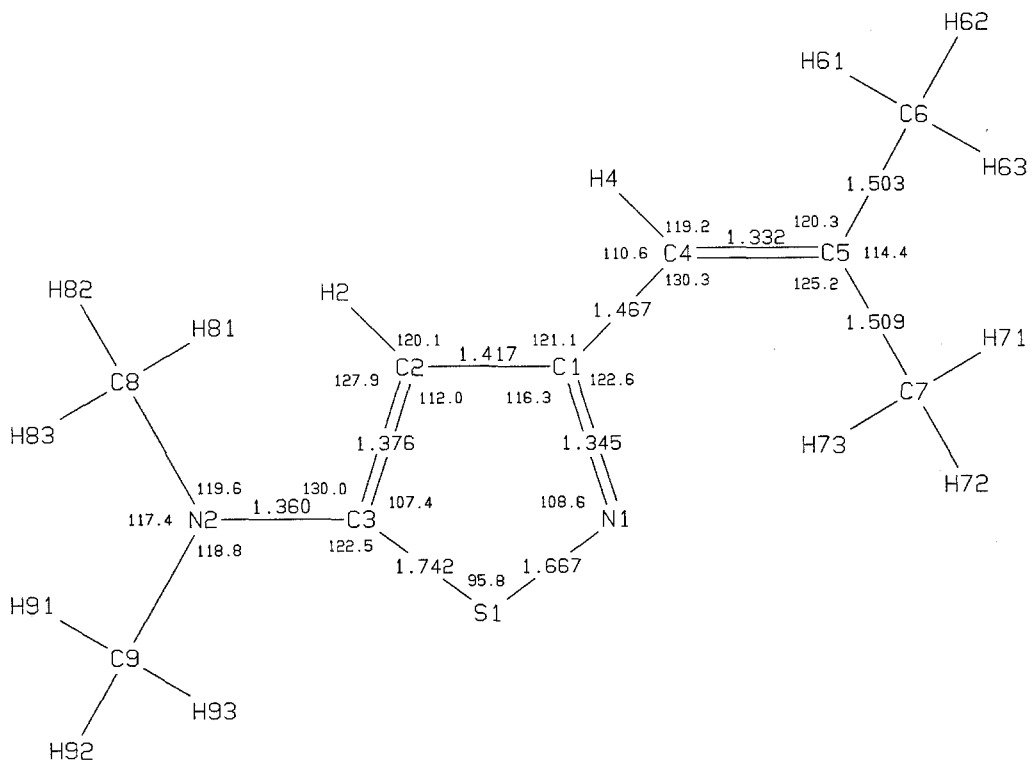
Bei **6a** erfolgte die Zuordnung der beobachteten Kohlenstoffsignale durch Vergleich mit den Daten des unsubstituierten 1,2-Thiazols [21]. Aufgrund des Einflusses der Dimethylaminogruppe erfährt das Kohlenstoffatom C-5 eine Tieffeldverschiebung um 28.06 ppm. Dies entspricht dem Verschiebungsunterschied für das Kohlenstoffatom 1 im Paar Benzol/Dimethylanilin. In gleicher Weise verursacht der Alkenylrest eine Tieffeldverschiebung (8.77 ppm) des Kohlenstoffatoms C-3. Für die Hochfeldverschiebung des Kohlenstoffatoms C-4 um 21.97 ppm dürfte in erster Linie der Aminsubstituent in Position 5 verantwortlich sein (vgl. [21], S. 287).

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen sowohl die Strukturen der Verbindungen **2**, **4**, **5** und **6** als auch das *pH*-abhängige Gleichgewicht zwischen den 4*H*-Thiopyranen **4** und den ungesättigten Thioamiden **5**.

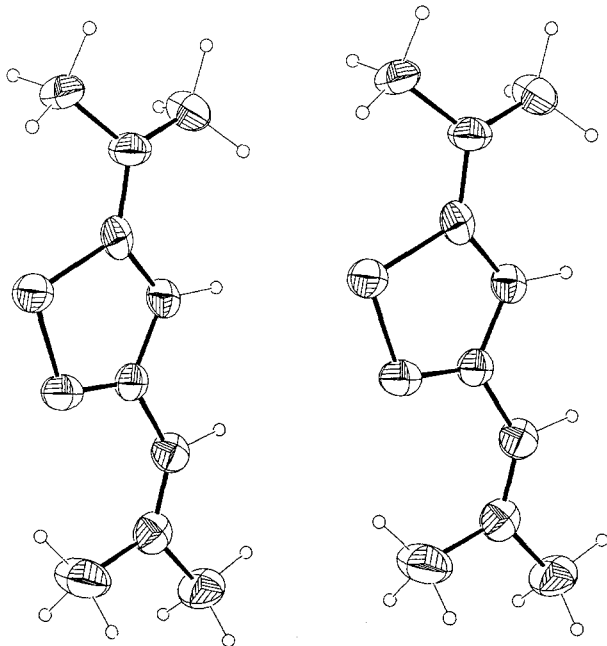
#### Kristallstrukturanalyse von **6a**

Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung der Bindungsabstände und -winkel, sowie die von der chemischen Nomenklatur verschiedene Benennung der Atome, Abb. 2 eine stereoskopische ORTEP-Zeichnung und Abb. 3 ein Stereopackungsbild der Kristallstruktur von **6a**.

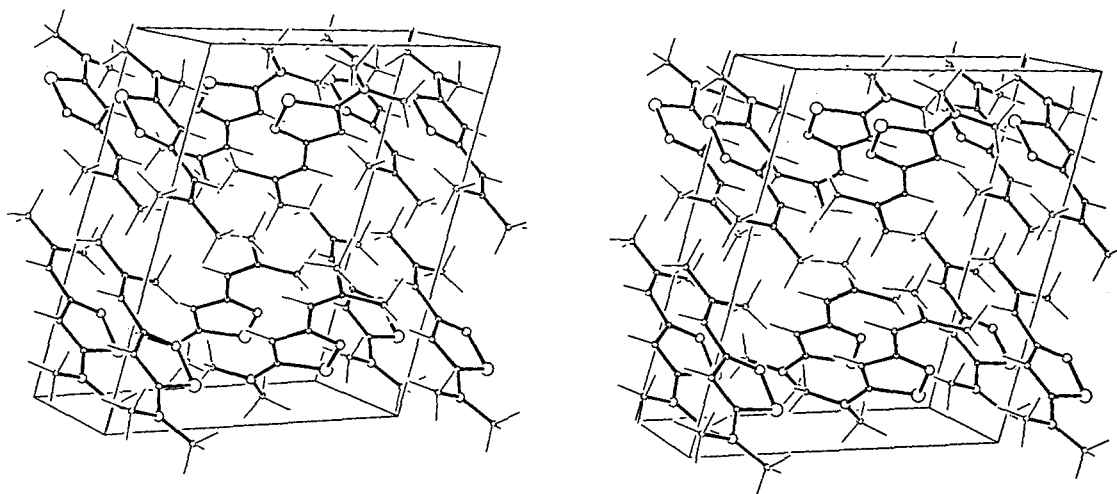
Eine Suche in der Cambridge Structural Database [22] lieferte 3 nichtkondensierte Isothiazol-Verbindungen [23]: mit Ausnahme der etwas verlängerten S 1-C 3-Bindung [1.742 (3) Å gegenüber dem Mittelwert von 1.709 (6) Å] zeigen die Bindungsparameter des Isothiazolringes von **6a** keine signifikanten Abweichungen von den durch die Suche erhaltenen Mittelwerten. Bedingt durch das konjugierte Doppelbindungssystem sind die Moleküle von **6a** (abgesehen von den Wasserstoffatomen der Methylgruppen) annähernd planar [max. Abweichung 0.138 (4) Å von der besten Ebene]; der Isothiazolring ist innerhalb der Meßgenauigkeit planar, der Stickstoff der Dimethylaminogruppe N2 nur schwach pyramidalisiert [Winkelsumme um N 2 355.8 (4)°]. Von den durch Rotation der 2-Methyl-1-propenylgruppe um die C 1-C 4-Einfachbindung möglichen Konformationen wird diejenige beobachtet, bei der ein Wasserstoffatom (H 73) intramolekular in die Nähe des einsamen



**Abb. 1.** Schematische Darstellung der Bindungsabstände und -winkel in **6a**; die Standardabweichungen betragen 0.003–0.004 Å bzw. 0.2–0.3°



**Abb. 2.** Stereographische Projektion eines Moleküls von **6a**. Die Wasserstoffatome wurden mit willkürlichen Radien, die übrigen Atome mit den beobachteten Temperaturellipsoiden (90% Wahrscheinlichkeit) gezeichnet



**Abb. 3.** Stereopackungsbild der Kristallstruktur von **6a**. Die Atome wurden mit willkürlichen Radien gezeichnet, die kristallographischen Achsen haben die Orientierung: *a* nach rechts, *b* nach vorne, *c* nach unten

Elektronenpaares des Ring-Stickstoffatoms N1 gelangt [N1···C7 2.994(4) Å, N1···H 73 2.25(4) Å]; der Torsionswinkel N1=C1–C4=C5 beträgt 2.2(5)°.

### Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 225; KBr-Preßlinge, Bandenlage in  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Perkin-Elmer 90 MHz Kernresonanzspektrometer R 32; in  $\text{CDCl}_3$  bzw.  $\text{DMSO-}d_6$ , innerer Standard 3-(Trimethylsilyl)propionsäure- $d_4$ -Natriumsalz;  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Die Spektren wurden mit einem Bruker AC 300 Kernresonanzspektrometer ( $^{13}\text{C}$ : 75.47 MHz) in 5-mm-Meßzellen bei 21 °C Probenkopftemperatur aufgenommen; Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$ , innerer Standard *TMS*. Massenspektren (70 eV): Varian-Mat-312-Spektrometer.

Bei den von sämtlichen hier beschriebenen Substanzen angefertigten Analysen stimmten die berechneten mit den experimentell gefundenen Werten gut überein.

#### *Umsetzung der 2-Methylthiopyranylidin-Ammoniumjodide 2a, b mit Ammoniak*

Das betreffende Methylthiopyranylidin-Ammoniumjodid **2** wird in 150 ml abs. Ethanol suspendiert, das Gemisch zum Sieden erhitzt und währenddessen 24 h Ammoniak eingeleitet. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur fällt das Bisaminothiopyranyliumjodid **4** kristallin an. Zur Erhöhung der Ausbeute bzw. wenn sich kein Produkt abscheidet, wird der Ansatz auf  $-30\text{ °C}$  abgekühlt, wobei weitere Kristallisation von **4** eintritt.

1. 20.6 g (60 mmol) **2a**; schwacher  $\text{NH}_3$ -Strom, Ausb. 14.6 g **4a** + **4e**.
2. 20.6 g (60 mmol) **2a**; starker  $\text{NH}_3$ -Strom, Ausb. 12.2 g **4a**.
3. 23.1 g (60 mmol) **2b**; starker  $\text{NH}_3$ -Strom, Ausb. 10.5 g **4b**.

Das Gemisch **4a** + **4e** wird mit 80 ml 2N NaOH und 250 ml Ether in einem geschlossenen Erlenmeyerkolben 20 min kräftig gerührt. Der verbleibende Niederschlag (**4e**) wird abfiltriert, die Etherphase getrennt, getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand (**5a**) mit Petrolether angerieben. **5a** kann durch Aufkochen mit 2N HCl bzw. 2N HI wieder in das Thiopyranyliumhalogenid **4a** rücküberführt werden.

#### *4-Amino-6,6-dimethyl-2-dimethylamino-5,6-dihydrothiopyranyliumjodid (4a)*

Schmp. 222–224 °C (Chloroform/Essigester);  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{S}$  (312.21). IR: 3120 s, 1645 s, 1550 s, 1510 w.  $^1\text{H-NMR}$ : 1.45 [s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ], 2.80 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 5.90 (s, 1H, =C–H), 8.70 (s, b, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

*4-Amino-6,6-dimethyl-2-(4-morpholinyl)-5,6-dihydrothiopyranylumjodid (4b)*

Schmp. 209 °C (Chloroform/Essigester); C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>2</sub>OS (354.25). IR: 3120 s, 1630 s, 1550 s, 1530 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.50 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.85 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.70 [s, 8 H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>+O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 6.10 (s, 1 H, =C-H), 8.90 (s, b, 2 H, NH<sub>2</sub>).

*6,6-Dimethyl-2,4-bisdimethylamino-5,6-dihydrothiopyranylumjodid (4e)*

Schmp. 218 – 220 °C (Chloroform/Petrolether); C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>2</sub>S (340.12). IR: 1570 m, 1540 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.50 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.00 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.45 [s, s12 H, 2 × N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5.50 (s, 1 H, =C-H).

*Ammonium-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2-thioxo-2H-thiopyran-4-olat bzw. Ammonium-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4-oxo-4H-thiopyran-2-thiolat (3c)*

1.74 g des Tautomerengemisches **3A**, **3B** werden mit 50 ml conc. NH<sub>3</sub> versetzt und bei Raumtemperatur bis zum Entstehen einer klaren Lösung gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Toluol durchgerieben. Ausb. 1.5 g **3c**. Schmp. 154 – 156 °C; C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NOS<sub>2</sub> (191.31). IR: 1530 s, 1510 s, 1445 s.

*4-Amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran-2-thion (1c)*

1.4 g **3c** werden 3 – 4 min bei 155 °C im Ölbad geschmolzen. Nach dem Abkühlen wird die Schmelze mit Toluol angerieben, der erhaltene kristalline Rückstand abfiltriert und mit einer 0.2 N NaOH durchgerieben. Ausb. 0.7 g **1c**. Sublp. 191 – 193 °C (Aceton/Petrolether); C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NS<sub>2</sub> (173.29). IR: 3250 m, 1650 s, 1520 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.35 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.60 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.35 (s, 1 H, =C-H), 7.65 – 8.35 (d, 2 H, NH<sub>2</sub>).

*N-(6,6-Dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-4H-thiopyran-4-yliden)-Ammoniumjodid (2c)*

2.1 g Thiopyran **1c** wird in 25 ml Chloroform gelöst, mit 1.7 g Methyljodid versetzt und 16 h unter Rühren bei Raumtemperatur belassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Essigester durchgerieben und abfiltriert. Ausb: 3.3 g. Schmp. 192 – 194 °C (Chloroform/Essigester); C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>INS<sub>2</sub> (343.28). IR: 3160 m, 1665 m, 1525 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.55 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.70 (s, 3 H, S-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.35 (s, 1 H, =C-H), 9.20 – 10.60 (2 H, NH<sub>2</sub>).

*6,6-Dimethyl-2,4-bisdimethylamino-5,6-dihydrothiopyranylumjodid (4e)*

2. Synthesevariante: 3.15 g **2c** wird in 10 ml. abs. Ethanol gelöst, mit 20 ml Dimethylaminlösung (33%ig in abs. Ethanol) versetzt und 16 h unter Rühren bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert. Ausb. 2.85 g **4e**. Das so erhaltene Thiopyranylumjodid ist mit dem Produkt aus Synthesevariante 1 identisch.

*Hydrolyse der 4-Amino-2-dialkylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-thiopyranylumjodide 4a, b*

30 mmol Thiopyranylumjodid **4a**, **b** werden in 60 ml 2N NaOH suspendiert und hintereinander 2mal mit jeweils 200 ml Ether in einem verschlossenen Erlenmeyerkolben 20 min kräftig gerührt. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, der Ether im Vakuum abgedampft und der Rückstand umkristallisiert.

1. 20.6 g **4a** Ausb. 14.5 g **5a**.
2. 23.1 g **4b** Ausb. 17.9 g **5b**.



*3-Amino-5-methyl-N,N-dimethyl-2,4-hexadienthioamid (5 a)*

Schmp. 77–79 °C (*n*-Hexan); C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S (184.3). IR: 3340 m, 1645 m, 1590 s, 1530 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.25 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5.10 (s, 1 H, =C–H), 5.85 (s, 1 H, =C–H), 8.20–9.20 (2 H, NH<sub>2</sub>).

*3-Amino-5-methyl-2,4-hexadienthiomorpholid (5 b)*

Schmp. 115 °C (*n*-Heptan); C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS (226.43). IR: 3100 w, 1650 w, 1600 s, 1540 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.80 [m, 8 H, N–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>+O–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 5.15 (s, 1 H, =C–H), 5.75 (s, 1 H, =C–H), 7.30–8.50 (2 H, NH<sub>2</sub>).

*Darstellung der 1,2-Thiazole 6 a, b*

Zu einer Lösung von 8 g KOH in 200 ml 50%igem Ethanol werden 20 mmol Thiocarbonsäureamid **5** beigefügt. Anschließend werden 20 ml 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> portionsweise so zugesetzt, daß die Reaktionstemperatur nie über 30 °C ansteigt. Man rührt über Nacht, zerstört das überschüssige Peroxyd mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und reibt den Rückstand mit Wasser durch, wobei die Isothiazole **6** kristallin anfallen.

1. 3.68 g **5 a**; Ausb. 1.6 g **6 a**.
2. 4.61 g **5 b**; Ausb. 2.3 g **6 b**.

*5-Dimethylamino-3-(2-methyl-1-propenyl)-1,2-thiazol (6 a)*

Schmp. 68 °C (Ethanol); C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S (182.29). IR: 1650 m, 1550 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.85 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.90 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5.90 (s, 1 H, =C–H), 6.10 (s, 1 H, =C–H).

*3-(2-Methyl-1-propenyl)-5-(4-morpholinyl)-1,2-thiazol (6 b)*

Schmp. 73 °C (Ethanol), C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO (224.33). IR: 1645 m, 1540 s. <sup>1</sup>H-NMR: 1.90 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.20 [m, 4 H, N–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.75 [m, 4 H, O–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 6.15 (s, 2 H, 2 × =C–H).

*Kristallstrukturanalyse von 6 a*

Von einem hellgelben Kristall (0.25 × 0.45 × 0.50 mm) wurde die Kristallstruktur bei 100 K wie folgt bestimmt: Modifiziertes STOE 4-Kreis Diffraktometer mit MoK<sub>α</sub>-Strahlung (Graphit-Monochromator, λ = 0.71069 Å); Bestimmung der Zellkonstanten durch „least-squares“-Anpassung an die Diffraktometerwinkel von 34 sorgfältig zentrierten Reflexen; Datensammlung aller Reflexe eines Quadranten mit 2θ < 60° (sinθ/λ < 0.704 Å<sup>-1</sup>, ω Scan, Scanbreite 1.5°); Datenreduktion (LP-Korrektur der 3267 gemessenen bzw. 1832 signifikanten Reflexe [Signifikanzkriterium  $I < 2.5I(I)$ ]; Mittelung der äquivalenten zu 1675 symmetrieunabhängigen Reflexe; Strukturlösung mit direkten Methoden [24 a] lieferte alle Nicht-Wasserstoffatombestimmungen, die anisotrop verfeinert wurden [24 b]; nach einer empirischen Absorptionskorrektur mit DIFABS [24 c] (μ = 27.0 cm<sup>-1</sup>) und Ausschluß von 3 vermutlich durch Extinction in ihrer Intensität geschwächten Reflexen (0 2 0, –2 0 1, 2 0 1) konnten in einer Differenz-Fourier-Synthese die Positionen sämtlicher Wasserstoffatome ermittelt werden, die mit einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor pro Methylgruppe sowie mit der Randbedingung C–H-Abstand = 1.08 Å verfeinert werden; Gewichtssystem  $w = 1/I^2(F)$ . Nach dem letzten Verfeinerungszyklus zeigte eine berechnete Differenz-Fourier-Synthese keine Maxima über 0.37 eÅ<sup>-3</sup>, die R-Faktoren betragen bei 1672 Observablen und 157 Parametern R = 4.93% und R<sub>w</sub> = 4.84%. Die Atomkoordinaten und äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Für die diversen Berechnungen wurden die Computerprogramme in Lit. [24] verwendet.

**Tabelle 2.** Relative Atomkoordinaten ( $\cdot 10^4$ ) und isotrope bzw. äquivalente isotrope Temperaturfaktorkoeffizienten ( $\cdot 10^3$ ,  $U$ -Werte in  $\text{\AA}^2$ ) von **6a**. Der isotrope Temperaturfaktor hat die Form  $T = \exp(-8 \pi^2 U_{iso} \sin^2 \theta / \lambda^2)$ ; die Werte für  $U_{iso}$  wurden für die Nicht-Wasserstoffatome als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors berechnet

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{iso}$
S1	6468(1)	1419(1)	8475(1)	159(3)
N1	6075(2)	3357(4)	7627(2)	164(12)
N2	4796(2)	-1203(4)	8907(2)	159(12)
C1	4893(2)	3261(4)	7236(2)	130(13)
C2	4282(2)	1636(4)	7617(2)	127(12)
H2	3332(5)	1464(50)	7332(25)	300(92)
C3	5037(2)	431(4)	8340(2)	131(13)
C4	4256(2)	4753(4)	6466(2)	152(14)
H4	3325(7)	4347(44)	6230(21)	116(73)
C5	4654(2)	6412(5)	6045(2)	161(13)
C6	3814(3)	7716(5)	5258(3)	222(16)
H61	3862(28)	9349(18)	5503(26)	345(58)
H62	4074(28)	7694(54)	4553(13)	345(58)
H63	2933(12)	7054(50)	5142(28)	345(58)
C7	5927(3)	7162(5)	6291(3)	251(17)
H71	6269(36)	7425(72)	5636(20)	769(91)
H72	5918(40)	8801(23)	6520(35)	769(91)
H73	6562(30)	6174(57)	6805(28)	769(91)
C8	5769(3)	-2469(5)	9507(2)	184(15)
H81	5522(26)	-3189(48)	10141(15)	277(54)
H82	6487(19)	-1378(38)	9807(24)	277(54)
H83	6080(26)	-3745(35)	9112(21)	277(54)
C9	3630(3)	-2175(5)	8626(3)	194(15)
H91	3465(30)	-3128(48)	9233(18)	413(63)
H92	3573(30)	-3239(46)	7997(18)	413(63)
H93	2969(23)	-945(38)	8408(28)	413(63)

## Dank

M.S.-Z. dankt Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Haslinger (Universität Bayreuth) für die NMR-Meßzeiten. F. B. dankt Herrn Ass.-Prof. Doz. Dr. Ch. Kratky, Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz, für die Überlassung des Diffraktometers.

## Literatur

- [1] Schweiger K. (1980) Monatsh. Chem. **111**: 1175
- [2] Mayer R., Laban G., Wirth M. (1967) Liebigs Ann. Chem. **703**: 140
- [3] Mayer R., Gewald K. (1967) Angew. Chemie **79**: 298
- [4] Sauv e J. P., Lozac'h N. (1970) Bull. Soc. Chim.: 2016
- [5] Schweiger K., Schmidt J., Zaoral I. (1986) Sci. Pharm. **54**: 271
- [6] Schweiger K. (1983) Monatsh. Chem. **114**: 581
- [7] Slack R., Woolridge K. R. H. (1965) Adv. Heterocycl. Chem. **4**: 107
- [8] Woolridge K. R. H. (1972) Adv. Heterocycl. Chem. **14**: 1
- [9] Schweiger K. (1983) Monatsh. Chem. **114**: 317
- [10] Schweiger K. (1983) Monatsh. Chem. **113**: 1283
- [11] Pain D. L., Peart B. J., Woolridge K. R. H. (1984) Comp. Heterocycl. Chem. **6**: 166
- [12] Slack R., Woolridge K. R. H. (1965) Adv. Heterocycl. Chem. **4**: 107
- [13] Woolridge K. R. H. (1972) Adv. Heterocycl. Chem. **14**: 1
- [14] Adams A., Slack R. (1959) J. Chem. Soc. 3061

- [15] Goerdeler J., Pohland H. W. (1961) Chem. Ber. **94**: 2950
- [16] Goerdeler J., Pohland H. W. (1963) Chem. Ber. **96**: 526
- [17] Goerdeler J., Pohland H. W. (1965) Chem. Ber. **98**: 4040
- [18] Goerdeler J. (1962) Angew. Chem. **74**: 498
- [19] Goerdeler J., Mittler W. (1963) Chem. Ber. **96**: 944
- [20] Faust J. (1967) Z. Chem. **7**: 306
- [21] Kalinowski H.-O., Berger S., Braun S. (1984) <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. Thieme, Stuttgart New York
- [22] Allen F. H., Kennard O., Taylor R. (1983) Acc. Chem. Res. **16**: 146
- [23] (a) DUWFIK (4-Cyano-3-methyl-5-phenyl-isothiazol): Voss J., Mischke P., Adiwidjaja G. (1986) Phosphorus and Sulfur **27**: 261; (b) HMITZC (4-Hydroxymethyl-isothiazol-3-carbonsäure): Koster W. H., Dolfini J. E., Toeplitz B., Gougoutas J. Z. (1978) J. Org. Chem. **43**: 79; (c) HMSPTZ (3-Hydroxy-5-methylsulfonyl)-4-phenyl-isothiazol): McVicars J. L., Mackay M. F., Davis M. (1977) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: 1332
- [24] (a) Sheldick G. M. (1986) SHELXS-86, A Computer Program for Crystal Structure Solution. Univ. of Göttingen, BRD; (b) Sheldrick G. M. (1976) SHELX-76, A Computer Program for Crystal Structure Determination. Univ. of Cambridge, England; (c) DIFABS: Walker N, Stuart D. (1983) Acta Crystallogr. **A 39**: 158; (d) PLATON: Spek A. L. (1982) In: Sayre D. (ed.) Computational Crystallography. Clarendon Press, Oxford, p. 528; (e) Johnson C. K. (1965) ORTEP, Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA

*Eingegangen 8. Januar 1991. Revision 15. März 1991. Angenommen 4. April 1991*