

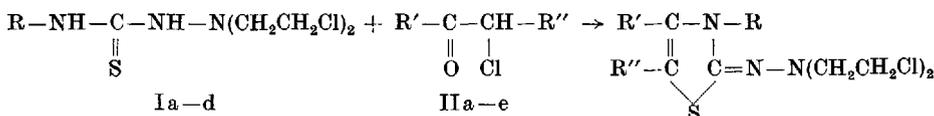
Thiazolon-(2)-bis-(β -chloräthyl)-hydrazone und 2-Amino-4-(β -chloräthyl)-dihydro-1,3,4-thiadiazine-4² aus 4-substituierten 1,1-Bis-(β -chloräthyl)-thiosemicarbaziden

Von W. SCHULZE, G. LETSCH und H. FRITZSCHE

Inhaltsübersicht

4-substituierte 1,1-Bis-(β -chloräthyl)-thiosemicarbazide reagieren mit α -Chlorketonen zu Thiazolon-(2)-bis-(β -chloräthyl)-hydrazonen. Die genannten Thiosemicarbazide können durch innere Ringschlußreaktion in 2-Amino-4-(β -chloräthyl)-dihydro-1,3,4-thiadiazine-4² übergehen.

Bei der Suche nach neuen, potentiell cytostatisch wirksamen Stickstofflost-Verbindungen gingen wir von 4-substituierten 1,1-Bis-(β -chloräthyl)-thiosemicarbaziden (Ia–d) aus und kondensierten diese im Sinne einer HANTZSCH-Synthese mit α -Chlorketonen (IIa–e).



	R	R'	R''
Ia:	CH ₃	CH ₃	H
b:	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃	COOC ₂ H ₅
c:	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
d:	α -C ₁₀ H ₇	p CH ₃ -C ₆ H ₄	H
		e: p Cl-C ₆ H ₄	H

Tabelle 1

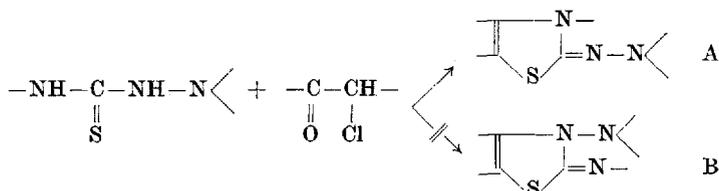
Thiazolon-(2)-bis-(β -chloräthyl)-hydrazone, Übersicht

$ \begin{array}{c} \text{R}'-\text{C}-\text{N}-\text{R} \\ \parallel \quad \\ \text{R}''-\text{C} \quad \text{C}=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array} $	R: CH ₃	R: CH ₂ =CH-CH ₂ -	R: C ₆ H ₅	R: α -C ₁₀ H ₇
R': CH ₃ , R'': H	III	IV	V	—
R': CH ₃ , R'': COOC ₂ H ₅	VI	VII	VIII	—
R': C ₆ H ₅ , R'': H	IX	X	XI	XII
R': p CH ₃ -C ₆ H ₄ , R'': H	XIII	XIV	XV	XVI
R': p Cl-C ₆ H ₄ , R'': H	XVII	XVIII	XIX	XX

Eine Übersicht über die erhaltenen Thiazolon-(2)-bis-(β -chloräthyl)-hydrazone gibt Tab. 1.

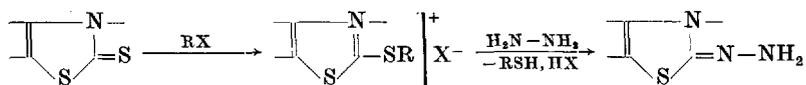
Bei der Umsetzung von Id mit II a und II b wurde nur das Thiadiazin XXIII d erhalten, ein Thiazolon-(2)-hydrazon konnte nicht isoliert werden.

Im Prinzip bestehen bei der Reaktion der Thiosemicarbazide I mit den Chlorketonen II zwei Möglichkeiten des Thiazol-Ringschlusses:



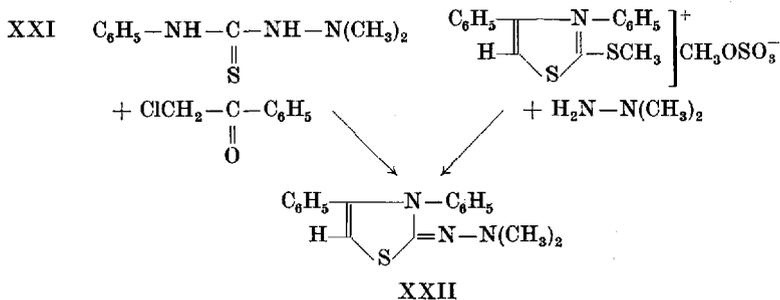
Der Beweis, daß tatsächlich die Thiazolon-(2)-hydrazone (A) und nicht die 3-Amino-thiazolon-(2)-imide (B) entstanden waren, wurde folgendermaßen geführt:

Es ist bekannt¹⁻³), daß die aus 3, 4-disubstituierten Thiazolthionen-(2) und Alkylierungsmitteln wie Dimethylsulfat oder Triäthylxonium-fluoroborat entstehenden 2-Alkylmercapto-thiazolium-Salze mit Hydrazin zu Thiazolon-(2)-hydrazonen reagieren:



Versuche, die Verbindung XI aus dem 2-Methylmercapto-3, 4-diphenylthiazolium-methylsulfat und N, N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin zu gewinnen, scheiterten, wahrscheinlich infolge Alkylierungsreaktionen des Stickstofflost-Hydrazins.

Mit N, N-Dimethylhydrazin als Hydrazinkomponente gelang es jedoch, das Thiazolon-(2)-hydrazon XXII auf beiden Wegen zu erhalten.



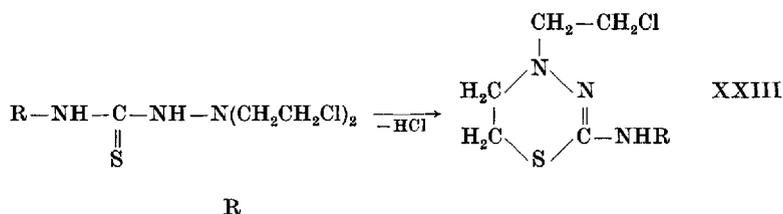
1) S. HÜNIG u. W. LAMPE, J. prakt. Chem. [4] 8, 264 (1959).

2) S. HÜNIG u. W. LAMPE, Liebigs Ann. Chem. 647, 66 (1961).

3) E. BULKA, H.-G. ROHDE u. H. BEYER, Chem. Ber. 98, 259 (1965).

Das läßt den Schluß zu, daß auch in den anderen Fällen der Reaktion von 4-substituierten 1,1-Dialkyl-thiosemicarbaziden mit α -Chlorketonen die Thiazolon-(2)-hydrazone und nicht die 3-Amino-thiazolon-(2)-imide entstehen.

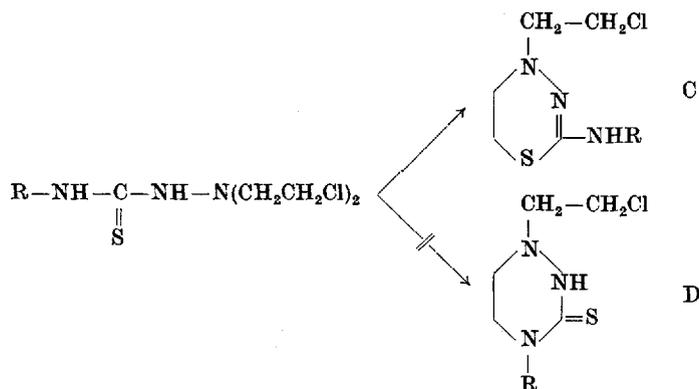
Erhitzt man die Thiosemicarbazide I für sich in äthanolischer Lösung längere Zeit unter Rückfluß, so tritt Ringschluß zu 2-Amino-4-(β -chloräthyl)-dihydro-1,3,4-thiadiazinen- Δ^2 (bzw. den tautomeren 2-Imino-tetrahydro-1,3,4-thiadiazinen) ein.



- XXIIIa: CH₃
 b: CH₂=CH-CH₂-
 c: C₃H₅
 d: α -C₁₀H₇

Diese Thiadiazine bildeten sich auch oft in beträchtlicher Menge bei der Herstellung der Thiazolon-(2)-hydrazone. Die beiden Konkurrenzreaktionen konnten durch das Arbeiten in möglichst konzentrierter Lösung zugunsten der Bildung der Thiazolon-(2)-hydrazone verschoben werden.

Auch bei dem inneren Ringschluß der Bis-(β -chloräthyl)-thiosemicarbazide muß eine zweite, wenn auch von vornherein weniger wahrscheinliche Möglichkeit ausgeschlossen werden. Es ist zwischen einer Bildung der Dihydro-1,3,4-thiadiazine (C) und der 3-Thiono-hexahydro-1,2,4-triazine (D) zu unterscheiden.



Es konnte folgendermaßen zugunsten des Reaktionsverlaufs C entschieden werden:

Als Dihydro-thiadiazine enthalten die Verbindungen eine C=N-Bindung (die bei der möglichen Tautomerie auch exocyclisch sein kann), als Thionohexahydro-triazine aber nicht (es sei denn, sie liegen wenigstens teilweise in der Thiolform vor; dagegen spricht jedoch die Unlöslichkeit der Produkte in Alkalilaugen).

Die Anwesenheit einer C=N-Bindung sollte sich im UR-Spektrum nachweisen lassen. Für die Untersuchung wurde die Verbindung XXIII a gewählt, weil sie keine weiteren Doppelbindungen enthält, die die Auswertung erschweren würden. XXIII a zeigt im UR-Spektrum (KBr-Preßling) eine starke ν (N—H)-Bande bei 3240 cm^{-1} und im ν (C=N)-Bereich zwei Banden bei 1540 und 1605 cm^{-1} . Mindestens eine dieser beiden Banden muß der δ (N—H)-Schwingung zugeordnet werden, die andere könnte zu einer ν (C=N)-Schwingung gehören. Nach der N—H-Deuterierung (Behandlung mit D_2O) fanden wir, daß die Bande bei 1540 cm^{-1} in ihrer Intensität stark vermindert war und demzufolge der δ (N—H)-Schwingung zugeordnet werden muß, während die Bande bei 1605 cm^{-1} unverändert blieb und damit das Vorhandensein einer C=N-Bindung anzeigt.

Experimenteller Teil

Die benötigten α -Chlorketone und Isothiocyanate wurden, soweit sie nicht käuflich zu erhalten waren, nach üblichen Methoden hergestellt:

ω -Chlor-acetophenon durch Chlorieren von Acetophenon mit Cl_2 ⁴⁾; ω -Chlor-p-methylacetophenon durch FRIEDEL-CRAFTS-Synthese aus Toluol und Chloracetylchlorid⁵⁾; ω , p-Dichloracetophenon analog aus Chlorbenzol; Chloraceton⁶⁾ und α -Chlor-acetessigester⁷⁾ durch Chlorieren von Aceton bzw. Acetessigester mit Sulfurylchlorid; Methylisothiocyanat aus N-Methyl-dithiocarbaminat und Chlorkohlensäureäthylester⁸⁾ und α -Naphthyl-isothiocyanat durch Erhitzen von α -Naphthyl-thioharnstoff in Chlorbenzol⁹⁾.

Thiosemicarbazide

1,1-Bis-(β -chloräthyl)-4-allyl- und -4-phenyl-thiosemicarbazid (Ib, c) sind von PREUSSMANN¹⁰⁾ aus N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin und Allyl- bzw. Phenyl-isothiocyanat dargestellt worden.

⁴⁾ H. KORTEN u. R. SCHOLL, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1902 (1901).

⁵⁾ H. RYAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2132 (1898).

⁶⁾ E. R. BUCHMAN u. H. SARGENT, J. Amer. chem. Soc. **67**, 401 (1945).

⁷⁾ F. ALLIHN, Ber. dtsch. chem. Ges. **11**, 569 (1878).

⁸⁾ M. L. MOORE u. F. S. CROSSLEY, Org. Syntheses **21**, 81 (1941).

⁹⁾ J. N. BAXTER, J. CYMERMAN-CRAIG, M. MOYLE u. R. A. WHITE, J. chem. Soc. (London) **1956**, 662.

¹⁰⁾ R. PREUSSMANN, Arzneimittel-Forsch. **12**, 260 (1962).

1,1-Bis-(β -chloräthyl)-4-methyl-thiosemicarbazid (Ia)

23,4 g (0,12 Mol) N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazinhydrochlorid wurden in die freie Base übergeführt (in Wasser gelöst, unter Kühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht, 3mal mit etwa 100 ml Äther ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet) und in ätherischer Lösung mit 7,3 g (0,1 Mol) Methylisothiocyanat vermischt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und dann eingeengt. Ausbeute 10,0 g (44% d. Th.), aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 99–100°.



ber.: C 31,30; H 5,69; N 18,26; Cl 30,80; S 13,93;

gef.: C 31,51; H 5,76; N 18,22; Cl 31,27; S 13,96.

1,1-Bis-(β -chloräthyl)-4-(α -naphthyl)-thiosemicarbazid (Id)

Analog Ia aus 18,5 g α -Naphthyl-isothiocyanat. Id kristallisiert aus der ätherischen Lösung beim Stehen aus. Ausbeute 30 g (88% d. Th.), aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 133–136°.



ber.: C 52,63; H 5,01; N 12,28; Cl 20,72; S 9,37;

gef.: C 53,01; H 5,14; N 12,28; Cl 20,61; S 9,46.

1,1-Dimethyl-4-phenyl-thiosemicarbazid (XXI)

13,5 g Phenylisothiocyanat (0,1 Mol) und 6,0 g N,N-Dimethylhydrazin (0,1 Mol) wurden in je 100 ml Äther gelöst und unter Kühlung vereinigt. Nach kurzer Zeit kristallisierten 16 g (82% d. Th.) des Thiosemicarbazids aus. Farblose Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 186–187° (Lit.¹¹⁾: 188°.

Thiazolon-(2)-hydrazone

0,03 Mol des jeweiligen 4-substituierten 1,1-Bis-(β -chloräthyl)-thiosemicarbazids und 0,03 Mol des α -Chlorketons wurden in 20 ml Äthanol 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die gebildeten Hydrochloride der Thiazolon-(2)-hydrazone wurden in einigen Fällen isoliert, in anderen Fällen wurden gleich die freien Hydrazone dargestellt. Mitunter mußten mitentstandene Thiadiazine abgetrennt werden.

Zur Gewinnung der freien Hydrazone wurden die Hydrochloride in äthanolischer Lösung (entweder wurden die isolierten Hydrochloride verwendet oder gleich die Reaktionslösungen) mit verd. Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und, wenn nötig durch Zugabe von mehr Wasser, die Hydrazone gefällt. Im allgemeinen entstanden zunächst Emulsionen, aus denen sich die Hydrazone beim Stehen und Reiben langsam kristallin abschieden.

Zur Isolierung der Hydrazone sind noch folgende spezielle Bemerkungen zu machen:

III: Hydrochlorid nicht isoliert, freies Hydrazon kristallisierte langsam.

IV: Hydrochlorid nach Einengen der Reaktionslösung isoliert, freies Hydrazon kristallisierte sehr langsam (niedriger Schmp.).

V: Reaktionslösung auf 1/3 des Volumens eingeengt: kristallines Hydrochlorid. Freies Hydrazon kristallisierte langsam und enthielt erhebliche Mengen des Thiadiazins XXIIIc. Mehrmalige Reinigung durch Umkristallisieren aus Äthanol war nötig.

¹¹⁾ R. S. Lévy, *Mém. Poudres* **40**, 429 (1958); s. *Chem. Zbl.* **1963**, 3574.

VI: Hydrochlorid nicht isoliert, freies Hydrazon kristallisierte gut.

VII: kein kristallines Hydrochlorid erhalten, freies Hydrazon blieb zunächst ölig und kristallisierte nach Abtrennen und Verreiben mit Äthanol.

VIII: wie bei VII.

IX: wie bei VII.

X: nach Einengen der Reaktionslösung und Zugabe von Äther kristallines Hydrochlorid erhalten.

XI: nach Einengen kristallines Hydrochlorid.

XII: nach Zusatz von Äther kristallines Hydrochlorid, dieses mehrmals gereinigt durch Umfällen aus Äthanol/Äther.

XIII: Hydrochlorid nicht isoliert, freies Hydrazon kristallisierte gut.

XIV: kristallines Hydrochlorid, freies Hydrazon kristallisierte nach Verreiben mit Äthanol.

XV: beim Einengen und Zusatz von Äther kristallines Hydrochlorid erhalten. Freies Hydrazon mehrmals umkristallisiert, um beigemengtes XXIII c zu entfernen.

XVI: Bei Zugabe von Äther (1:1) kristallisierte eine kleinere Menge (etwa 2 g) des Thiazolhydrochlorids (XXIII d, Hydrochlorid), identifiziert durch Vergleich der UR-Spektren (als Perchlorat). Bei Zusatz von mehr Äther fiel das Hydrochlorid von XVI aus.

XVII: Hydrochlorid nicht isoliert.

XVIII: beim Einengen kristallines Hydrochlorid, dieses vor Überführung in freie Base mehrmals aus Äthanol umkristallisiert.

XIX: kristallines Hydrochlorid erhalten.

XX: beim Abkühlen, eventuell nach geringem Einengen, kristallisierte eine kleinere Menge XXIII d — Hydrochlorid aus, identifiziert durch Vergleich der UR-Spektren (als Perchlorat). Beim weiteren Einengen kristallisierte das Hydrochlorid von XX aus. Dieses wurde vor Überführung in die freie Base mehrmals umgefällt (Äthanol/Äther).

Das Umkristallisieren der freien Hydrazone erfolgte generell aus Äthanol (XII und XIX sind relativ schwer löslich in heißem Äthanol), gegebenenfalls unter Zugabe von etwas Wasser (bei IV, X, XVI). Alle Verbindungen sind in reinem Zustand farblos.

Bei der Umsetzung von Id mit II a und II b wurde beim Einengen nur kristallines XXIII d — Hydrochlorid in erheblicher Menge erhalten. Thiazolon-(2)-hydrazone konnten nicht isoliert werden.

Eine Übersicht über Eigenschaften und Analysenwerte gibt Tab. 2.

3,4-Diphenyl-thiazolon-(2)-dimethylhydrazon (XXII)

a) 5,9 g (0,03 Mol) 1,1-Dimethyl-4-phenyl-thiosemicarbazid (XXI) und 4,6 g (0,03 Mol) ω -Chlor-acetophenon wurden in 20 ml Äthanol 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene dunkelgrüne Lösung wurde abgekühlt und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Dabei fiel eine dunkelgrüne halbfeste Masse aus, die abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure gewaschen wurde (es verbleibt ein dunkelgrüner teeriger Rückstand). Die vereinigten Filtrate wurden mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht, wobei 5,5 g XXII (62% d. Th.) ausfielen. Aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln vom Schmp. 191—192°.

$C_{17}H_{17}N_3S$ (295,4)

ber.: C 69,12; H 5,80; N 14,23; S 10,85;

gef.: C 69,12; H 5,99; N 14,04; S 11,03.

b) 5,4 g (0,02 Mol) 3,4-Diphenyl-thiazol-thion-(2)¹) wurden mit 2,5 g Dimethylsulfat quaterniert¹). Das sirupöse Thiazoliumsals wurde in 100 ml Äthanol gelöst und zu einer

Tabelle 2. Dargestellte Thiazolen-(2)-bis-(β -chloräthyl)-hydrazone

-thiazolon-(2)-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	Analyse			
					H	N	Cl	S
3, 4-Dimethyl- (III)	60	71—73°	$C_9H_{15}Cl_2N_3S$ (268,2)	ber.: 40,30 gef.: 40,65	5,64 5,61	15,67 15,52	26,44 26,74	11,95 11,97
3-Allyl-4-methyl- (IV)	55	44—45°	$C_{11}H_{17}Cl_2N_3S$ (294,3)	ber.: 44,90 gef.: 44,95	5,82 5,94	14,28 14,67	24,10 24,15	10,90 10,86
3-Phenyl-4-methyl- (V)	30	91,5—92°	$C_{14}H_{17}Cl_2N_3S$ (330,3)	ber.: 50,91 gef.: 51,09	5,19 5,32	12,72 12,57	21,47 21,40	9,71 9,97
3, 4-Dimethyl-5-äthoxy- carbonyl- (VI)	80	78—79°	$C_{12}H_{16}Cl_2N_3O_2S$ (340,3)	ber.: 42,35 gef.: 42,41	5,62 5,90	12,35 12,00	20,84 21,16	9,42 9,40
3-Allyl-4-methyl-5- äthoxycarbonyl- (VII)	55	44—46°	$C_{14}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ (366,3)	ber.: 45,90 gef.: 45,85	5,78 5,73	11,47 11,53	19,36 19,71	8,75 8,98
3-Phenyl-4-methyl- 5-äthoxycarbonyl- (VIII)	40	137—138°	$C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ (402,3)	ber.: 50,75 gef.: 51,05	5,26 5,34	10,44 10,59	17,63 17,49	7,97 8,17
3-Methyl-4-phenyl- (IX)	70	93—94°	$C_{14}H_{17}Cl_2N_3S$ (330,3)	ber.: 50,91 gef.: 50,83	5,19 5,43	12,72 12,35	21,47 21,30	9,71 9,64
3-Allyl-4-phenyl- (X)	60	68°	$C_{16}H_{19}Cl_2N_3S$ (356,3)	ber.: 53,94 gef.: 53,98	5,37 5,38	11,79 11,87	19,90 19,76	9,00 9,01
3, 4-Diphenyl- (XI)	45	119—120°	$C_{19}H_{19}Cl_2N_3S$ (392,3)	ber.: 58,17 gef.: 58,11	4,88 4,98	10,71 11,04	18,08 17,79	8,17 8,24
3-(α -Naphthyl)-4- phenyl- (XII)	70	181—183°	$C_{23}H_{21}Cl_2N_3S$ (442,4)	ber.: 62,44 gef.: 62,23	4,79 4,82	9,50 9,45	16,03 16,17	7,25 7,54
3-Methyl-4-(p-tolyl)- (XIII)	85	76—77°	$C_{15}H_{16}Cl_2N_3S$ (344,3)	ber.: 52,33 gef.: 52,46	5,56 5,64	12,21 12,32	20,59 20,53	9,31 9,40
3-Allyl-4-(p-tolyl)- (XIV)	60	71,5—72°	$C_{17}H_{21}Cl_2N_3S$ (370,3)	ber.: 55,14 gef.: 55,14	5,72 5,82	11,35 11,32	19,15 19,22	8,66 8,82

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
				C	H	N	S	
-thiazolon-(2)-bis- (β -chloräthyl)-hydrazon								
3-Phenyl-4-(p-tolyl)- (XV)	50	95—96°	$C_{10}H_{21}Cl_2N_3S$ (406,4)	ber.: 59,10 gef.: 59,04	5,21 5,27	10,34 10,42	17,45 17,42	7,89 8,20
3-(α -Naphthyl)-4-(p-tolyl)- (XVI)	50	150—152°	$C_{24}H_{23}Cl_2N_3S$ (456,4)	ber.: 63,15 gef.: 63,37	5,08 5,14	9,21 9,35	15,54 15,46	7,03 7,19
3-Methyl-4-(p-chlorphenyl)- (XVII)	70	90—91°	$C_{14}H_{16}Cl_3N_3S$ (364,7)	ber.: 46,11 gef.: 46,16	4,42 4,32	11,52 11,47	29,16 28,93	8,79 8,78
3-Allyl-4-(p-chlorphenyl)- (XVIII)	40	51—52°	$C_{16}H_{18}Cl_3N_3S$ (390,8)	ber.: 49,18 gef.: 49,37	4,64 4,65	10,76 10,67	27,21 27,36	8,20 8,31
3-Phenyl-4-(p-chlorphenyl)- (XIX)	75	125°	$C_{19}H_{18}Cl_3N_3S$ (426,8)	ber.: 53,47 gef.: 53,46	4,25 4,40	9,84 9,94	24,92 24,87	7,51 7,63
3-(α -Naphthyl)-4- (p-chlorphenyl)- (XX)	40	148—150°	$C_{23}H_{20}Cl_3N_3S$ (476,9)	ber.: 57,93 gef.: 57,86	4,22 4,15	8,81 8,75	22,31 22,37	6,72 6,84

Tabelle 3
 Dargestellte 2-Amino-4-(β -chloräthyl)-dihydro-1,3,4-thiadiazine-1²

-4-(β -chloräthyl)-dihydro- 1,3,4-thiadiazin-1 ²	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
				C	H	N	S	
2-Methylamino- (XXIII a)	80	51° (Äthanol-Wasser)	C ₆ H ₁₂ ClN ₃ S (193,7)	ber.: 37,20 gef.: 37,21	6,25 6,26	21,70 22,05	18,30 18,30	16,55 16,54
2-Allylamino- (XXIII b)	55	36–38° (Äthanol-Wasser)	C ₈ H ₁₄ ClN ₃ S (219,7)	ber.: 43,73 gef.: 43,85	6,42 6,51	19,13 19,45	16,14 16,54	14,60 14,71
2-Anilino- (XXIII c)	85	83° (Äthanol)	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ S (255,8)	ber.: 51,65 gef.: 51,52	5,51 5,52	16,43 16,27	13,86 14,08	12,54 12,54
2-(α -Naphthyl-amino)- (XXIII d)	85 ¹²⁾	42–43° (Äthanol-Wasser)	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ S (305,8)	ber.: 58,89 gef.: 59,15	5,28 5,19	13,74 13,61	11,60 11,59	10,49 10,82

¹²⁾ ber. für Hydrochlorid.

Mischung von 25 ml N,N-Dimethylhydrazin und 100 ml Äthanol unter Rühren getropft. Dann wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, und anschließend wurden 150 ml Wasser in der Siedehitze zugetropft. Dabei fielen 5,0 g XXII (67% d. Th.) aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol war das Produkt nach Schmp., Misch-Schmp. und UR-Spektrum mit dem nach a) erhaltenen Präparat identisch.

Dihydro-1,3,4-thiadiazine-4² (XXIII)

0,03 Mol des jeweiligen 4-substituierten 1,1-Bis-(β -chloräthyl)-thiosemicarbazids (Ia—d) wurden in 300 ml Äthanol 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt, und die kristallinen Hydrochloride der gebildeten Thiadiazine wurden in äthanolischer Lösung mit verdünnter Natronlauge in die freien Basen übergeführt. XXIIIa, b und d waren schwierig zur Kristallisation zu bringen (niedriger Schmp.). XXIII d wurde am besten unter Ausschluß von Wasser kristallin erhalten: Das Hydrochlorid wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren (aus Äthanol) in Toluol suspendiert und mit einem Überschuß Triäthylamin 20 Stunden gerührt. Nach Zusatz von Äther wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das verbleibende Öl kristallisierte allmählich.

Eigenschaften und Analysenwerte enthält Tab. 3.

Deuterierung von XXIIIa

Etwa 100 mg XXIIIa wurden in 0,5 ml Dimethylformamid gelöst, dann wurden etwa 0,3 ml D₂O zugegeben (es darf noch keine Trübung entstehen). Die klare Lösung wurde 5 Stunden stehengelassen, dann mit weiterem D₂O versetzt, das sich zunächst ölig abscheidende Produkt durch Reiben und Kühlen zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, zur Entfernung von Dimethylformamid mehrmals mit D₂O gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Die Aufnahme der UR-Spektren der ursprünglichen und der N—H-deuterierten Verbindung erfolgte in Nujol-Suspension.

Der Abteilung Chemische Analyse unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen, Frau R. PASCHY für die Aufnahme der UR-Spektren und Herrn J. HASCHKE für experimentelle Mitarbeit.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 7. April 1967.