

Cyclische Sulfoximide, V<sup>1)</sup>**3-Amino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide***Peter Stoss und Gerhard Satzinger\**

Forschungsinstitut der Gödecke AG, Chemische Forschung und Entwicklung,  
Postfach 569, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 21. Oktober 1975

---

*S*-(2-Aminophenyl)sulfoximide **1** wurden nach verschiedenen Methoden in die 3-Amino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide **2**, **4** und **6** übergeführt. Umsetzung von 3-Methylthio-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxiden **8** mit Formylhydrazin lieferte die neuartigen tricyclischen Sulfoximide **9**.

Cyclic Sulfoximides, V<sup>1)</sup>**3-Amino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazine 1-Oxides**

The 3-amino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazine 1-oxides **2**, **4**, and **6** were prepared from *S*-(2-aminophenyl)sulfoximides **1** by various methods. The 3-methylthio-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazine 1-oxides **8** reacted with formylhydrazine to yield the novel tricyclic sulfoximides **9**.

---

Die Sulfoximid-Funktion, als pharmakophore Wirkgruppe erstmals von uns beschrieben<sup>2)</sup>, wird in jüngster Zeit in zahlreichen Arbeitskreisen bearbeitet. Dabei richtet sich das Interesse in zunehmendem Maß auf Verbindungen, die diese Gruppe als Baustein eines heterocyclischen Systems enthalten. Der Austausch von Sulfoxid-, Sulfon- oder Sulfonamid-Gruppen in therapeutisch wertvollen Verbindungen durch die Sulfoximid-Gruppe ist dazu geeignet, unsere Kenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erweitern. Vereinzelt Untersuchungen in dieser Richtung liegen bereits vor. Im folgenden wird über die Ergebnisse unserer bisherigen Arbeiten am 1 $\lambda^4$ ,2,4-Benzothiadiazin-1-oxid-System berichtet.

Die erste Synthese eines 1 $\lambda^4$ ,2,4-Benzothiadiazin-1-oxids und gleichzeitig des ersten cyclischen Sulfoximids überhaupt wurde 1964 veröffentlicht<sup>3)</sup>. Durch dehydrierende Cyclisierung von 2-Alkylthio- und 2-Arylthiophenylharnstoffen mit Brom und Natriummethylat in wasserfreiem Methanol wurden 3,4-Dihydro-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-3-one erhalten, die durch KMnO<sub>4</sub> zu den entsprechenden 1-Oxiden oxidiert wurden. Später erschienen weitere Arbeiten, die sich mit diesem Ringsystem befaßten<sup>4-6)</sup>.

<sup>1)</sup> IV. Mitteil.: P. Stoss und G. Satzinger, Chem. Ber. 108, 3855 (1975).

<sup>2)</sup> G. Satzinger und P. Stoss, Arzneim. Forsch. 20, 1214 (1970).

<sup>3)</sup> A. W. Wagner und G. Reinöhl, Liebigs Ann. Chem. 675, 189 (1964).

<sup>4)</sup> T. R. Williams und D. J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7333 (1971); J. Org. Chem. 38, 20 (1973).

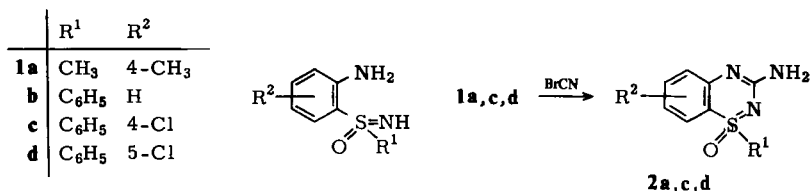
<sup>5)</sup> E. Cohnen und J. Mahnke, Chem. Ber. 105, 757 (1972); Chem. Ber. 106, 3368 (1973).

<sup>6)</sup> A. C. Barnes, P. D. Kennewell und J. B. Taylor, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 776.

Unter den bisher beschriebenen Verbindungen befinden sich keine mit Amin-Substitution in 3-Stellung des Heterocyclus<sup>7)</sup>. Solche Verbindungen, die neben der Sulfoximid-Funktion zugleich die strukturellen Merkmale von Guanidinen enthalten, erschienen uns aus arzneimittelchemischer Sicht interessant. Für die Synthese der 3-Amino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide gingen wir von den bekannten *S*-(2-Aminophenyl)sulfoximiden **1** aus<sup>4,5)</sup>. Diese ließen sich auf verschiedene Weise in die gewünschten Verbindungen überführen:

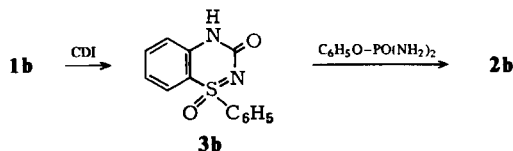
#### Methode A

Umsetzung von **1** mit Bromcyan lieferte in glatter Reaktion und guter Ausbeute die am Stickstoff unsubstituierten 3-Amino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide **2**, die als Hydrobromide oder als Basen isoliert wurden.



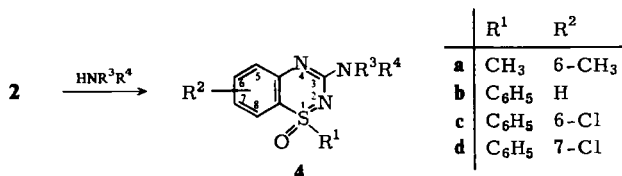
#### Methode B

Diamidophosphorsäure-phenylester wurde wiederholt zur unmittelbaren Überführung tautomerer Oxo-Hydroxy-Gruppen in die Aminogruppe eingesetzt<sup>8)</sup>. Die aus **1** und *N,N'*-Carbonyldiimidazol, Phosgen oder Chlorameisensäureestern leicht zugänglichen cyclischen Sulfoximid-Harnstoffe **3**<sup>4,6)</sup> reagierten mit Diamidophosphorsäure-phenylester zu **2** (Beispiel **3b**).



#### Methode C

Umsetzung von **2** mit prim. und sek. Aminen und mit Hydrazinen lieferte die entsprechend substituierten Verbindungen **4**.



R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> siehe im experimentellen Teil.

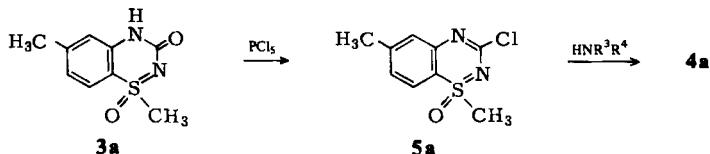
<sup>7)</sup> Nach Fertigstellung der vorliegenden Arbeit erhielten wir Kenntnis von der DOS 2455232 (21. Nov. 1974), *E. R. Squibb und Sons Inc.* (Erf. *F. A. Sowinski und R. B. Vogt*) [C. A. **83**, 97401 (1975)]. Darin werden ähnliche Verbindungen, wie unsere, beschrieben.

<sup>8)</sup> Siehe z. B. *A. Rosowsky und N. Papathanasopoulos*, *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 1235 (1972).

Im allgemeinen gelang die Umaminierung durch einfaches Erhitzen der Komponenten; bisweilen war jedoch Druckanwendung im Autoklaven erforderlich.

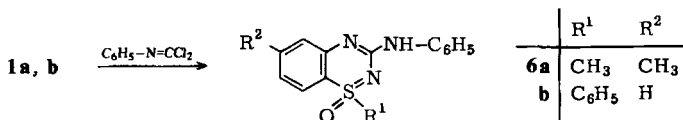
#### Methode D

Phosphorpentachlorid in siedendem Toluol überführte **3a** in 3-Chlor-1,6-dimethyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (**5a**). Das Chloratom am C-3 läßt sich unter Bildung von **4** leicht gegen Amine austauschen.



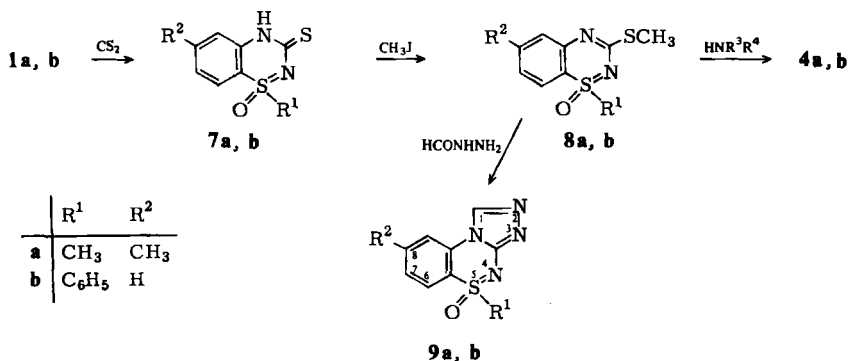
#### Methode E

Für Ringschlußreaktionen mit bifunktionellen Verbindungen sind Isocyanid-dichloride geeignete Partner<sup>9)</sup>. Wir setzten **1a** und **b** mit Phenylisocyanid-dichlorid um und erhielten die entsprechenden cyclischen Produkte **6a**, **b**. Damit liegt eine brauchbare Synthese für 3-Arylamino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide vor.



#### Methode F

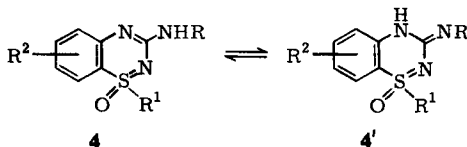
Die cyclischen Thioharnstoffe **7** sollten ähnlich wie die cyclischen Harnstoffe **3** zugänglich sein. Wir erhielten sie in guten Ausbeuten durch Reaktion von **1** mit Schwefelkohlenstoff (im Autoklaven), Thiophosgen oder *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol. Wie die Oxo-Verbindungen **3** liegen auch die Thio-Analoga **7** unter den Bedingungen der IR-Messung ausschließlich in der formulierten Thioketo-Form vor.



Methyljodid in Methanol lieferte die 3-Methylthio-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide **8**. Letztere reagierten, als cyclische Methylisothioharnstoffe, unter Abspaltung von Methylmercaptan, mit Aminen und Hydrazin zu **4**.

<sup>9)</sup> Übersicht siehe E. Kühle, *Angew. Chem.* **81**, 18 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 20 (1969).

3-Aminobenzothiadiazin-1-oxide mit mindestens einem Wasserstoffatom am Amin-Stickstoff (4) können theoretisch auch in einer tautomeren Imino-Form 4' existieren.



Die Entscheidung, ob die quasiaromatische Form 4 oder 4' mit der semicyclischen C=N-Doppelbindung vorliegt, kann auf der Basis der vorhandenen spektroskopischen Daten nicht gefällt werden. Eine Bevorzugung der erstgenannten Form wäre dann zu erwarten, wenn dem Heterocyclus aromatischer Charakter zukäme. Nach vorliegenden Untersuchungen<sup>4, 6, 10)</sup> ist dies jedoch nicht der Fall.

Umsetzungen von 2, 5 und 8 mit Alkyl- und Arylhydrazinen liefern die „normalen“ Reaktionsprodukte 4; Acylhydrazine können nach der Substitution in 3-Stellung zu neuartigen tricyclischen Systemen weiter kondensieren. Alle von uns eingesetzten Acylhydrazine, mit Ausnahme des Formylhydrazins, führten zu den offenkettigen Produkten 4. Unter welchen Bedingungen deren dehydratisierende Cyclisierung durchführbar ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Formylhydrazin lieferte, ohne daß offenkettige Zwischenprodukte isoliert werden konnten, unmittelbar die tricyclischen Sulfoximide 9.

Über die pharmakologischen Eigenschaften der hier beschriebenen Verbindungen wird später berichtet.

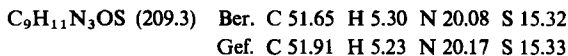
Herrn Dr. H. Gomahr, Direktor des Forschungsinstitutes der Gödecke AG, danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte durch Frau I. Fecht, die der IR-Spektren durch Herrn G. Kranz. Der präparative Teil wurde von Herrn K. Nagel mitbearbeitet.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Gerät nach Dr. Tottoli. – IR-Spektren: Perkin Elmer, Modell 457, in KBr. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian T 60, in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO (sofern nicht anders vermerkt), TMS als innerer Standard.

### Methode A

3-Amino-1,6-dimethyl-1<sup>λ</sup><sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (2a): 11.0 g S-(2-Amino-p-tolyl)-S-methylsulfoximid (1a)<sup>4)</sup>, 7.6 g Bromcyan und 125 ml Acetonitril werden 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Äther und saugt das Hydrobromid von 2a ab. Ausb. 13.8 g (79%); Schmp. 228°C (Zers.). Base: farblose Kristalle, Schmp. 194–195°C (aus Isopropylalkohol). – IR: 3430, 3315 (NH), 1645 (C=N), 1220 cm<sup>-1</sup> (OSN). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.4 ppm (3H), 3.7 (3H), 6.5 (2H, austauschbar), 6.9–7.9 (3H).



<sup>10)</sup> Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse: P. D. Kennewell und J. B. Taylor, Chem. Soc. Rev. 4, 189 (1975).

*3-Amino-7-chlor-1-phenyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (2d)*: Analog **2a** aus *S*-(2-Amino-5-chlorphenyl)-*S*-phenylsulfoximid (**1d**)<sup>11)</sup> und Bromcyan in Acetonitril. Schmp. 240°C (aus Methanol); Ausb. 75%. — IR: 3460, 3300 (NH), 1640 (C=N), 1235 cm<sup>-1</sup> (OSN). — <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 6.9 ppm (2H, austauschbar), 7.1–8.1 (8H).

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS (291.8) Ber. C 53.52 H 3.46 Cl 12.15 N 14.40 S 10.99  
Gef. C 53.49 H 3.66 Cl 11.90 N 14.40 S 10.71

*3-Amino-6-chlor-1-phenyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (2c)*: Analog **2a** aus *S*-(2-Amino-4-chlorphenyl)-*S*-phenylsulfoximid (**1c**)<sup>12)</sup> und Bromcyan. Schmp. 194°C (aus Isopropylalkohol); Ausb. 65%. — IR: 3440, 3300 (NH), 1635 (C=N), 1230 cm<sup>-1</sup> (OSN).

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS (291.8) Ber. C 53.52 H 3.46 Cl 12.15 N 14.40 S 10.99  
Gef. C 53.62 H 3.53 Cl 12.05 N 14.45 S 10.96

#### Methode B

*3-Amino-1-phenyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (2b)*: 12.0 g 3,4-Dihydro-1-phenyl-3-oxo-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (**3b**)<sup>13)</sup> werden mit 18.0 g Diamidophosphorsäure-phenylester 3 h auf 230°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 100 ml verd. wäbr. Natriumhydroxid-Lösung und erwärmt 1 h auf dem Dampfbad. Danach gießt man auf Eiswasser, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol/DMF um. Schmp. 237°C; Ausb. 7.6 g (63%). — IR: 3430, 3300 (NH), 1640 (C=N), 1220 cm<sup>-1</sup> (OSN).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (257.3) Ber. C 60.68 H 4.31 N 16.33 S 12.46  
Gef. C 60.93 H 4.52 N 16.60 S 12.38

#### Methode C

*1-Phenyl-3-pyrrolidino-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (4b, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = Pyrrolidino)*: 1.3 g **2b** werden mit 5 ml Pyrrolidin in einem Autoklaven 24 h auf 150°C erhitzt. Der nach dem Einengen i. Vak. verbleibende Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 166–167°C; Ausb. 1.3 g (83%). — IR: 1230 cm<sup>-1</sup> (OSN). — <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.7–2.1 ppm (4H), 3.4–3.7 (4H), 6.7–8.0 (9H).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS (311.4) Ber. C 65.67 H 5.50 N 13.49 S 10.30  
Gef. C 65.33 H 5.31 N 13.19 S 10.04

Ähnlich wie die vorstehende Verbindung wurden die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt. Teilweise genügte dabei bloßes Erhitzen der Komponenten unter Rückfluß.

#### Methode D

*3-Chlor-1,6-dimethyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid-hydrochlorid (5a · HCl)*: 16.0 g 3,4-Dihydro-1,6-dimethyl-3-oxo-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (**3a**)<sup>4)</sup> werden mit 20.0 g PCl<sub>5</sub> in 750 ml wasserfreiem Toluol 2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dabei entsteht aus der anfänglichen Suspension eine klare Lösung. Man kühlt im Eisbad, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Acetonitril um. Schmp. 163–164°C (Zers.); Ausb. 15.0 g (74%). **5a · HCl** ist in Lösung ziemlich unbeständig; sowohl beim Umkristallisieren als auch unter den Bedingungen der NMR-Messung wird teilweise das Ausgangsprodukt **3a** zurückgebildet.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>OS]Cl (265.2) Ber. C 40.76 H 3.80 Cl 26.74 N 10.57 S 12.09  
Gef. C 40.88 H 4.10 Cl 26.44 N 10.82 S 12.04

<sup>11)</sup> In Lit.<sup>5)</sup> als Hydrochlorid beschrieben. Wir erhielten die Base in farblosen Kristallen vom Schmp. 81°C (aus Benzol) mit korrekten Spektren und Analysendaten.

<sup>12)</sup> **1c** wurde analog **1d** nach Lit.<sup>2)</sup> hergestellt. Schmp. 103°C (aus Diisopropyläther).



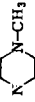

<sup>13)</sup> Erhalten aus **1b** und *N,N'*-Carbonyldiimidazol; Schmp. 238°C (Lit.<sup>2)</sup> 240°C).

Tab. I. 1 $\lambda^4$ ,2,4-Benzothiadiazin-1-oxide 4 nach Methode C

-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothia- diazin-1-oxid	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Schmp. (°C) Lösungsmittel	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N S
1,6-Dimethyl-Verbindungen 4a					
3-(Butylamino)-	NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n	124–125 Isopropylalkohol	65	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS (265.4)	Ber. 58.84 7.22 15.83 12.08 Gef. 58.65 7.16 16.09 12.38
3-(2-Phenyläthylamino)-, 1,5-Naphthalindisulfonat	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	277–278 Äthanol	55	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS · 0.5C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (457.6)	Ber. 57.74 5.07 9.18 14.01 Gef. 58.03 5.13 8.95 13.96
3-Piperidino-	Piperidino	131–132 Isopropylalkohol	50	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS (277.4)	Ber. 60.62 6.90 15.15 11.56 Gef. 60.45 6.89 15.00 11.68
3-(2-Phenylhydrazino)-	NHNHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	208–210 <sup>a)</sup> Äthanol	64	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS · 0.25C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (311.9)	Ber. 59.69 5.66 17.96 10.28 Gef. 60.00 5.72 18.00 10.11
3-Äthylamino-	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	128–129 Isopropylalkohol	52	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS (237.3)	Ber. 55.67 6.37 17.71 13.51 Gef. 55.76 6.55 17.70 13.54
3-(2-Hydroxyäthylamino)-	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	119–120 Äthylacetat	45	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (253.3)	Ber. 52.15 5.97 16.59 12.66 Gef. 52.26 6.18 16.38 12.64
1-Phenyl-Verbindungen 4b					
3-Benzylamino-	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	148 Methanol	68	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS (347.4)	Ber. 69.14 4.93 12.09 9.23 Gef. 69.05 4.88 12.32 9.38
3-Dimethylamino-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	214 Äthanol	57	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS (285.4)	Ber. 63.13 5.30 14.73 11.24 Gef. 63.04 5.31 14.49 11.20

a) Die Substanz kristallisiert mit 0.25 Mol. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

Tab. 2. 1 $\lambda^4$ ,2,4-Benzothiadiazin-1-oxide 4a nach Methode F

-1,6-dimethyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxide 4a	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Schmp. (°C) Lösungsmittel	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
					C	H	N	
3-(2-Äthoxyäthylamino)-	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	112–113 Diisopropyläther/ Isopropylalkohol	78	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (281.4)	Ber. 55.49 Gef. 55.70	6.81 6.75	14.93 14.73	11.40 11.52
3-Hydroxyamino-	NHOH	242 n-Propanol/DMF	64	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (225.3)	Ber. 47.98 Gef. 47.68	4.92 5.03	18.65 18.71	14.23 14.07
3-(2-Morpholinoäthylamino)-	NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	162–163 Isopropylalkohol	71	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (322.4)	Ber. 55.88 Gef. 56.05	6.88 6.87	17.38 17.34	9.94 10.05
3-Dimethylamino-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	144–145 Diisopropyläther/ Isopropylalkohol	40	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS (237.3)	Ber. 55.67 Gef. 55.73	6.37 6.15	17.71 17.68	13.51 13.40
3-Piperazino-		144–146 n-Propanol	53	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS (278.4)	Ber. 56.09 Gef. 55.98	6.52 6.59	20.13 19.86	11.52 11.36
3-(4-Methylpiperazino)-, Hydrochlorid		243–244 Methanol	58	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS · 2HCl <sup>a)</sup> (365.3)	Ber. 46.03 Gef. 46.32	6.07 5.98	15.34 15.11	8.78 9.01
3-[4-(2-Hydroxyäthyl)- piperazino]-, Fumarat		189–190 Isopropylalkohol	70	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S · 0.5C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (380.5)	Ber. 53.67 Gef. 53.76	6.36 6.37	14.73 14.48	8.43 8.18
3-(2-Methylhydrazino)-	NH-NH-CH <sub>3</sub>	130–132 Äthanol	68	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS (238.3)	Ber. 50.39 Gef. 50.46	5.92 5.93	23.51 23.41	13.46 13.41
3-(2-Acetylhydrazino)-	NH-NH-COCH <sub>3</sub>	198–199 Äthanol	53	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (266.3)	Ber. 49.61 Gef. 49.38	5.30 5.00	21.04 20.92	12.04 11.83
3-(2-Benzoylhydrazino)-	NH-NH-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	226–228 Äthanol	72	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (328.4)	Ber. 58.52 Gef. 58.39	4.91 4.74	17.06 16.76	9.76 9.54

a) Ber. Cl 1941, Gef. Cl 1927.

*3-Morpholino-1,6-dimethyl-1λ<sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (4a, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = Morpholino):* Man trägt 1 g **5a** · HCl langsam in 5 ml Morpholin ein und erwärmt danach 15 min unter Rückfluß. Überschüss. Morpholin wird im Rotavapor entfernt. Man versetzt den Rückstand mit verd. Salzsäure, filtriert von wenig Ungelöstem und alkalisiert das Filtrat mit wäbr. Ammoniak-Lösung. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 198–199°C; Ausb. 1.0 g (95%). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.35 ppm (3H), 3.35 (3H), 3.7 (8H), 6.7–7.6 (3H).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (279.4) Ber. C 55.89 H 6.13 N 15.04 S 11.48  
Gef. C 55.65 H 5.99 N 15.24 S 11.61

*3-Hydrazino-1,6-dimethyl-1λ<sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (4a, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = NH<sub>2</sub>):* 2.6 g **5a** · HCl werden unter Rühren bei ca. 80°C portionsweise in 30 ml Hydrazinhydrat eingetragen. Danach erhitzt man noch 15 min unter Rückfluß und gießt auf Eiswasser. Der Niederschlag (2.0 g, 91%) wird abgesaugt und aus n-Propanol/DMF umkristallisiert. Schmp. 219–220°C. — IR: 3310 (NH), 1625 (C=N), 1230 cm<sup>-1</sup> (OSN). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.3 ppm (3H), 3.6 (3H), 4.2 (3H, austauschbar), 6.8–7.9 (3H).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS (224.3) Ber. C 48.20 H 5.39 N 24.98 S 14.30  
Gef. C 48.14 H 5.35 N 24.89 S 14.10

#### Methode E

*3-Anilino-1,6-dimethyl-1λ<sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid-hydrochlorid (6a · HCl):* 11.0 g **1a**, 11.5 g Phenylisocyanid-dichlorid, 15.2 g Triäthylamin und 140 ml Dioxan werden 20 h unter Rückfluß erhitzt. Danach engt man i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit verd. wäbr. Natronlauge und extrahiert mit Dichlormethan. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Aus dem Rückstand erhält man durch Lösen in Äthylacetat und Einleiten von Chlorwasserstoffgas das Hydrochlorid von **6a**. Schmp. 227–228°C (Zers.); Ausb. 11.5 g (60%). — IR: 1625 (C=N), 1250 cm<sup>-1</sup> (OSN). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.3 ppm (3H), 3.9 (3H), 7.0–8.3 (8H), 11.3 (1H, austauschbar).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OS]Cl (321.8) Ber. C 55.98 H 5.01 Cl 11.02 N 13.06 S 9.96  
Gef. C 55.75 H 5.12 Cl 11.02 N 12.86 S 9.77

*3-Anilino-1-phenyl-1λ<sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid-hydrochlorid (6b · HCl):* Analog **6a** aus **1b** und Phenylisocyanid-dichlorid. **6b** · HCl kristallisiert mit 0.5 Mol. H<sub>2</sub>O; Schmp. 221°C (Zers.), Ausb. 54%.

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OS]Cl · 0.5H<sub>2</sub>O (378.9) Ber. C 60.23 H 4.52 Cl 9.36 N 11.09 S 8.46  
Gef. C 60.38 H 4.55 Cl 9.60 N 11.44 S 8.36

#### Methode F

*3,4-Dihydro-1,6-dimethyl-3-thioxo-1λ<sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (7a):* 22.0 g **1a**, 45.5 g Schwefelkohlenstoff und 120 ml wasserfreies Äthanol werden in einem Autoklaven 25 h auf 150°C erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Äthylacetat gewaschen und in dieser Form für die weitere Umsetzung verwendet. Schmp. 238–239°C (Zers.), Ausb. 23.7 g (87%). Eine Probe wurde für die Analyse aus Äthanol/DMF umkristallisiert. Schmp. 241–243°C (Zers.). — IR: 3150 (NH), 1225 cm<sup>-1</sup> (OSN). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.4 ppm (3H), 3.8 (3H), 7.1–8.1 (3H), 11.9 (1H, austauschbar).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (226.3) Ber. C 47.77 H 4.45 N 12.38 S 28.34  
Gef. C 47.96 H 4.73 N 12.28 S 28.13

*1,6-Dimethyl-3-methylthio-1λ<sup>4</sup>,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (8a):* 51 g **7a** werden mit 37 g Methyljodid in 1 Liter Methanol unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 2 h).



Man läßt abkühlen, versetzt mit Äther und saugt den Niederschlag ab. Ausb. 77 g **8a** · Hydrojodid (93%); Schmp. 167°C (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_2OS_2$ ]J (368.3) Ber. C 32.62 H 3.56 J 34.47 N 7.60 S 17.42  
Gef. C 32.90 H 3.65 J 34.20 N 7.55 S 17.46

Durch Alkalisieren einer wäßr. Lösung des Hydrojodids erhält man die Base **8a**. Schmp. 144 bis 145°C (aus Äthanol). —  $^1H$ -NMR:  $\delta$  = 2.8 ppm (3H), 2.9 (3H), 4.2 (3H), 7.5–8.5 (3H).

*3,4-Dihydro-1-phenyl-3-thioxo-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (7b)*: 46.4 g **1b** werden mit 80.0 g Schwefelkohlenstoff 24 h im Autoklaven auf 170°C erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Äthylacetat gewaschen. Ausb. 50.0 g (91%), Schmp. 280°C (Zers.) (aus Methanol/DMF).

$C_{13}H_{10}N_2OS_2$  (274.4) Ber. C 56.91 H 3.67 N 10.21 S 23.37  
Gef. C 56.93 H 3.71 N 10.17 S 23.08

*3-Methylthio-1-phenyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (8b)*: Analog **8a** aus **7a** und Methyljodid. Schmp. 166°C (aus Methanol/DMF); Ausb. 65%. —  $^1H$ -NMR:  $\delta$  = 2.45 ppm (3H), 7.1–8.1 (9H).

$C_{14}H_{12}N_2OS_2$  (288.4) Ber. C 58.31 H 4.19 N 9.71 S 22.24  
Gef. C 58.20 H 4.41 N 9.62 S 22.42

*3-Morpholino-1-phenyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (4b, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = Morpholino)*: 20.0 g **8b** werden in 100 ml Morpholin 72 h unter Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man überschüss. Morpholin i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Schmp. 117°C, Ausb. 17.7 g (78%).

$C_{17}H_{17}N_3O_2S$  (327.4) Ber. C 62.37 H 5.23 N 12.83 S 9.79  
Gef. C 62.10 H 4.95 N 12.64 S 9.49

*3-Cyclohexylamino-1,6-dimethyl-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (4a, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1,5-Naphthalindisulfonat*: 1.0 g **8a** werden in 10 ml Cyclohexylamin in einem Autoklaven 20 h auf 200°C erhitzt. Überschüss. Amin wird abdestilliert, der Rückstand in Isopropylalkohol gelöst und mit einer gesätt. Lösung von 1,5-Naphthalindisulfonsäure in Isopropylalkohol versetzt. Man saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol um. Schmp. 315°C (Zers.), Ausb. 0.95 g (52%).

$C_{15}H_{21}N_3OS \cdot 0.5C_{10}H_8O_6S_2$  (435.6) Ber. C 55.15 H 5.79 N 9.65 S 14.72  
Gef. C 55.24 H 5.77 N 9.38 S 14.63

*1,6-Dimethyl-3-(2-isonicotinoylhydrazino)-1 $\lambda^4$ ,2,4-benzothiadiazin-1-oxid (4a, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = NH–CO–4-pyridyl)*: 12.0 g **8a** werden mit 8.2 g Isonicotinsäure-hydrazid in 100 ml Essigsäure 10 h unter Rückfluß erhitzt. Danach engt man i. Vak. ein, versetzt mit Wasser und bringt das Reaktionsprodukt durch Kühlen und Anreiben zur Kristallisation. Die leuchtend gelben Kristalle werden aus Äthanol/DMF umkristallisiert. Schmp. 243–245°C (Zers.), Ausb. 11.0 g (67%). — IR: 3320, 3230 (NH), 1665 (CO), 1230 cm<sup>-1</sup> (OSN). —  $^1H$ -NMR:  $\delta$  = 2.3 ppm (3H), 3.7 (3H), 6.9–8.9 (7H), 9.0–11.0 (2H, austauschbar).

$C_{15}H_{15}N_5O_2S$  (329.4) Ber. C 54.70 H 4.59 N 21.26 S 9.73  
Gef. C 54.62 H 4.45 N 21.56 S 9.65

Weitere nach Methode F erhaltene Verbindungen sind in Tab. 2 aufgeführt.

*Tricyclische Sulfoximide 9*

*5,8-Dimethyl-s-triazolo[3,4-c][1 $\lambda$ <sup>4</sup>,2,4]benzothiadiazin-5-oxid (9a)*: 1.2 g **8a** werden mit 0.4 g Formylhydrazin in 30 ml Essigsäure 12 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 250–252°C (Zers.), Ausb. 0.8 g (68%). — <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 2.5 ppm (3H), 3.9 (3H), 7.5–8.4 (3H), 9.2 (1H).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS (234.3) Ber. C 51.27 H 4.30 N 23.92 S 13.69

Gef. C 50.98 H 4.33 N 24.01 S 13.76

*5-Phenyl-s-triazolo[3,4-c][1 $\lambda$ <sup>4</sup>,2,4]benzothiadiazin-5-oxid (9b)*: Analog **9a**. Schmp. 211°C (aus Äthanol), Ausb. 65%. — <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 7.5–8.3 ppm (9H), 9.3 (1H).

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS (282.3) Ber. C 59.56 H 3.57 N 19.85 S 11.36

Gef. C 59.56 H 3.81 N 20.06 S 11.32

[469/75]