

**171. Ringerweiterung von sechs- zu neungliedrigen Heterocyclen:
Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin mit
3,4-Dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxiden¹⁾**

von Marlise Schläpfer-Dähler²⁾ und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

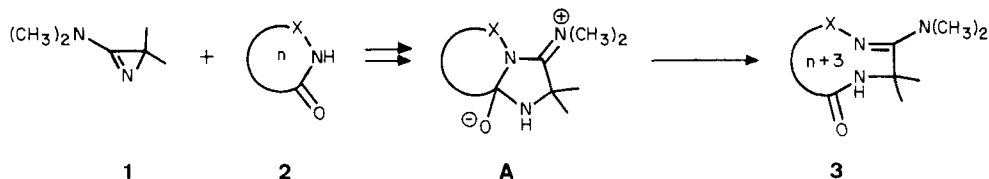
(19.VII.93)

**Ring Enlargement of Six- to Nine-Membered Heterocycles: Reaction of
3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirine with 3,4-Dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-one 1,1-Dioxides**

Reaction of 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) and *N*-substituted 3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-one 1,1-dioxides (**2**) in CHCl₃ yields 3-(dimethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,5,7-benzothiazin-6-one 1,1-dioxides **5**, a novel nine-membered heterocyclic system, by ring enlargement (*Schemes 2 and 4*). In refluxing MeOH, the heterocycle **5a** rearranges to give the *N*-[1-methyl-1-(1,1-dioxo-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)ethyl]-*N,N'*-dimethylurea **10**. The three isomeric 2-(methylamino)benzenesulfonamides **8**, **9**, and **11** (*Scheme 3*) are obtained by NaBH₄ reduction of **5a** and **10**, respectively. Mechanisms for the thermal isomerization **5a** → **10** and the NaBH₄ reduction of **5a** are proposed in *Schemes 5 and 6*.

1. Einleitung. – Ringerweiterungen von NH-aciden Heterocyclen bei der Umsetzung mit 3-Amino-2*H*-azirinen beschäftigen uns schon seit längerer Zeit (vgl. [2] und dort zit. Lit.). Neben der Bildung von Diazepin-Derivaten aus viergliedrigen Malonimiden [3] sind bisher vor allem Reaktionen von fünf- zu achtegliedrigen Heterocyclen beobachtet worden [4–7]. Vor kurzem gelang uns auch die Umsetzung von sechsgliedrigen 3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-3-on-1,1-dioxiden zu neungliedrigen 1,2,5-Benzothiadiazin-6-on-1,1-dioxiden [8]. Bei allen untersuchten Beispielen werden die drei Ring-Atome des Aminoazirins **1** unter Spaltung der (C=N)-Bindung als [–NH–CR¹R²–C(NR³R⁴)–]–Fragment zwischen N und CO der Amid-Funktion des NH-aciden Heterocyclus **2** eingebaut. Als Zwischenprodukt ist ein bicyclisches Zwitterion vom Typ **A** wahrscheinlich, das sich dann zum Produkt **3** umlagert (*Schema 1*).

Schema 1



¹⁾ Vorläufige Mitteilung: S. [1].

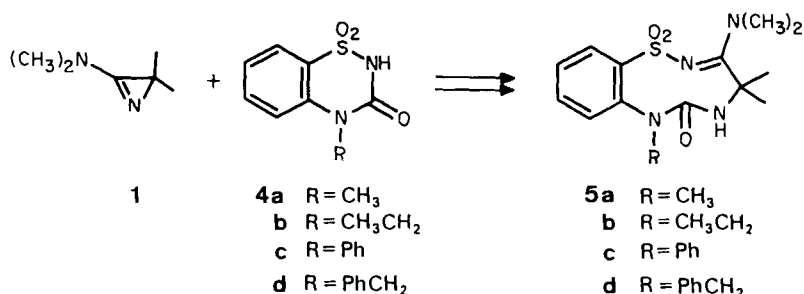
²⁾ Teil der Dissertation von M. S.-D., Universität Zürich, 1990.

Vor längerer Zeit beschrieben wir in Kurzmitteilungen die Bildung eines 1,2,5,7-Benzothiazinazin-6-on-1,1-dioxids **5c** bei der Umsetzung von **1** mit 3,4-Dihydro-4-phenyl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid (**4c**) [1] sowie einige Reaktionen dieses neuartigen Heterocyclus [9]. In der vorliegenden Arbeit werden weitere Beispiele dieser Ringverweiterung beschrieben sowie der vollständige experimentelle Teil wiedergegeben.

2. Resultate. – Die für die Umsetzung mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) ausgewählten 4-substituierten 3,4-Dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxide **4** wurden nach dem in [10] beschriebenen Verfahren hergestellt: Das entsprechende *N*-substituierte Anilin wurde jeweils in EtNO₂ bei –40° mit Chlorosulfonyl-isocyanat umgesetzt. Die Cyclisierung des dabei gebildeten Zwischenproduktes erfolgte nach Zugabe von AlCl₃ bei 110°.

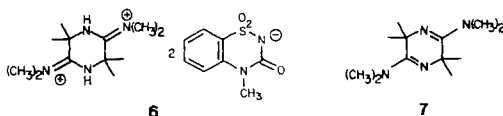
Die Reaktion von **1** mit **4** trat bereits unterhalb Raumtemperatur ein. Eine Suspension von **4** in CHCl₃ wurde bei ca. –15° mit einer äquimolaren Menge **1** versetzt. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft und der feste Rückstand aus CHCl₃/Et₂O umkristallisiert. Die Ausbeuten an **5** (Schema 2) lagen zwischen 85 und 99%³⁾. Aufgrund der spektralen Daten und der Elementaranalyse handelte es sich bei den Produkten um (1:1)-Addukte. Die Struktur von **5c** wurde durch eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung festgelegt [1], diejenige von **5a**, **5b** und **5d** durch Vergleich der spektralen Daten mit denjenigen von **5c**.

Schema 2



Charakteristisch für **5a–d** sind im IR-Spektrum (KBr) Absorptionsbanden bei 3450–3280 (NH), 1703–1676 (Harnstoff-CO), 1580–1540 (Amidin) und um 1395 und 1145 cm⁻¹ (SO₂). Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) absorbiert jeweils 1 arom. H (HC(11)) als *m* bei ca. 8,2, die übrigen arom. H als *m* bei 7,6–6,9 ppm. Das Amid-NH tritt als *s* zwischen 4,9 und 4,5 ppm auf, die Me₂N-Gruppe als *s* bei 3,7–3,1 ppm. Die Me₂C(4)-Gruppe führt zu 2 sehr breiten Signalen um 2,1 und 1,4 ppm. Auch in (D₆)DMSO sind die entsprechenden Signale um 1,9 und 1,5 ppm bei 30° sehr breit; sie koaleszieren beim Erhitzen auf 80° zu einem scharfen *s*. Die wichtigsten ¹³C-NMR-Daten sind in Tab. 1 wiedergegeben. Erwähnenswert ist, dass die Me-Gruppen an C(4) jeweils als 2 br. *s* absorbieren und

³⁾ Entsprechende Umsetzungen in MeCN ergaben schlechtere Ausbeuten an **5** (ca. 50%). Als Nebenprodukte wurden Dimere des Aminoazirins **1** isoliert. So lieferte z. B. die Umsetzung von **1** mit **4a** 18% des Salzes **6** und, aus der Mutterlauge, 28% 3,6-Bis-(dimethylamino)-2,2,5,5-tetramethyl-2*H*,5*H*-pyrazin (**7**) [11]. Basische Aufarbeitung des Salzes **6** ergab **7** in 63% Ausbeute.



Tab. 1. Chemische Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3) der 1,2,5,7-Benzothiazinon-6-on-1,1-dioxide **5a-d** (in ppm, bezogen auf internes TMS; s. auch *Exper. Teil*)

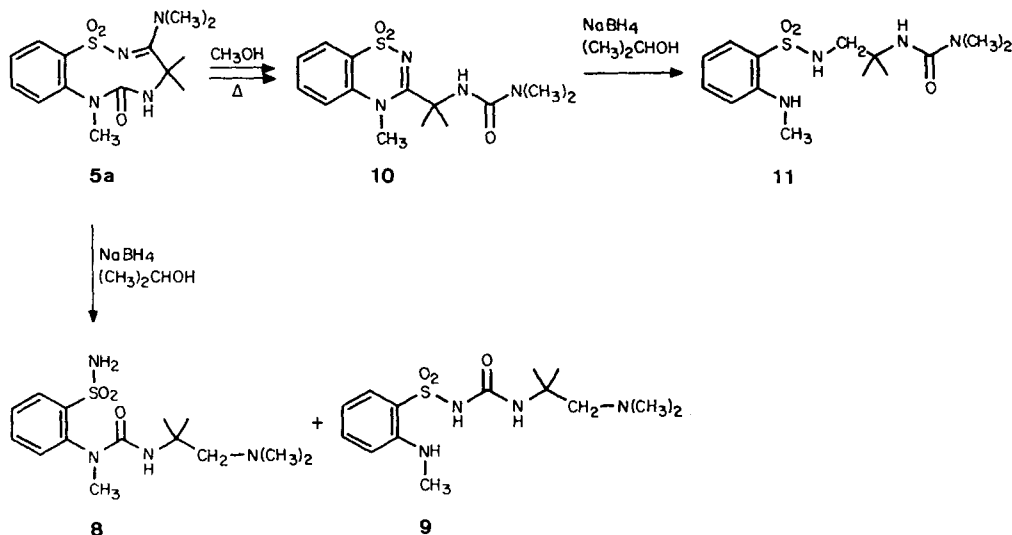
| 5 | C(3) | C(4) | C(6) | C(8) | C(9) | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ | $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ |
|------------------------|-------|------|-------|-------|-------|---------------------------|---------------------------|
| a | 172,6 | 62,2 | 158,2 | 141,6 | 139,2 | 43,8 (br.) | 30,4 (br.) 27,3 (br.) |
| b | 172,0 | 61,5 | 156,9 | 141,2 | 138,1 | 43,7 | 29,9 (br.) 26,2 (br.) |
| c | 172,1 | 61,9 | 156,5 | 141,5 | 138,7 | 43,7 (br.) | 30,2 (br.) 26,7 (br.) |
| d ^{a)} | 171,1 | 60,3 | 155,7 | 139,1 | 138,1 | 42,5 | 29,9 (br.) 24,3 (br.) |

^{a)} Spektrum in $\text{CDCl}_3/(\text{D}_6)\text{DMSO}$ aufgenommen.

auch Me_2N in **5a** und **5b** als sehr breites Signal erscheint. Die breiten Signale für Me_2C (4) sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum deuten auf eine bei ca. 30° langsame Konformationsänderung des neungliedrigen Ringes hin.

Die Strukturaufklärung der Verbindungen vom Typ **5** mit Hilfe chemischer Methoden war mit unerwarteten Schwierigkeiten verbunden, da diese bisher nicht bekannten Heterocyclen eine Reihe von Folgereaktionen unter Umlagerung des Ringsystems eingingen. So lieferte die Reduktion von **5a** mit NaBH_4 in *i*-PrOH bei Raumtemperatur ein Gemisch von zwei isomeren Verbindungen mit der Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MS) in 55 bzw. 37% Ausbeute. Aufgrund der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten⁴⁾ (s. Tab. 2) schreiben wir den Verbindungen die Strukturen **8** und **9** zu (Schema 3). Eine dritte isomere Verbindung **11** wurde in 77% Ausbeute erhalten, wenn **5a** in MeOH 24 h unter Rückfluss

Schema 3



⁴⁾ Berechnungen der chemischen Verschiebungen für die entsprechenden Strukturen erfolgten mit Hilfe der in [12] aufgeführten Inkremente.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindungen 8–11 (in ppm, bezogen auf internes TMS)

| Verbindung | CO | arom. C | arom. CH | CH_2 | $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ | CH_3N | $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ |
|------------------|-------|----------------|----------|-----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 8 ^{a)} | 158,8 | 142,7 141,9 | 135,1 | 69,2 | 54,7 | 48,2 | 38,0 | 27,6 |
| | | | 132,2 | | | | | 26,4 |
| | | | 130,1 | | | | | |
| | | | 129,7 | | | | | |
| 9 ^{a)} | 162,5 | 148,0 126,7 | 133,9 | 70,4 | 53,2 | 46,5 | 30,4 | 26,6 |
| | | | 130,3 | | | | | |
| | | | 115,5 | | | | | |
| | | | 112,0 | | | | | |
| 11 ^{b)} | 157,7 | 146,6 120,7 | 134,1 | 52,5 | 52,9 | 36,2 | 30,0 | 25,8 |
| | | | 129,6 | | | | | |
| | | | 115,3 | | | | | |
| | | | 111,5 | | | | | |
| 10 ^{c)} | 155,7 | 138,6 122,7 | 131,3 | – ^{d)} | 57,6 | 35,0 | 35,5 | 26,6 |
| | | | 124,2 | | | | | |
| | | | 122,1 | | | | | |
| | | | 115,1 | | | | | |

^{a)} In CD_3OD .

^{b)} In CDCl_3 .

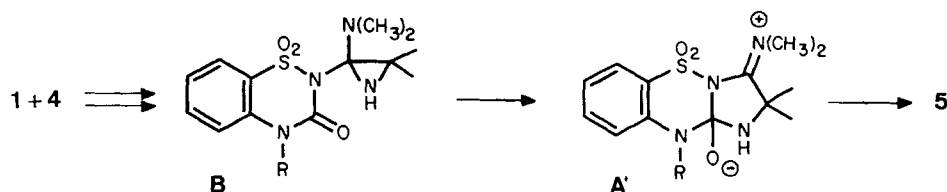
^{c)} In $\text{CDCl}_3/(\text{D}_6)\text{DMSO}$.

^{d)} Das entsprechende Amidin-C-Atom absorbiert bei 165,3 ppm.

erhitzt und das dabei gebildete 1,2,4-Benzothiadiazin-Derivat **10**⁵⁾ mit NaBH_4 in *i*-PrOH reduziert wurde. Da mit Hilfe der spektroskopischen Daten keine der isomeren Strukturen **8**, **9** oder **11** zweifelsfrei festgelegt werden konnte, wurde von **11** eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung durchgeführt [9].

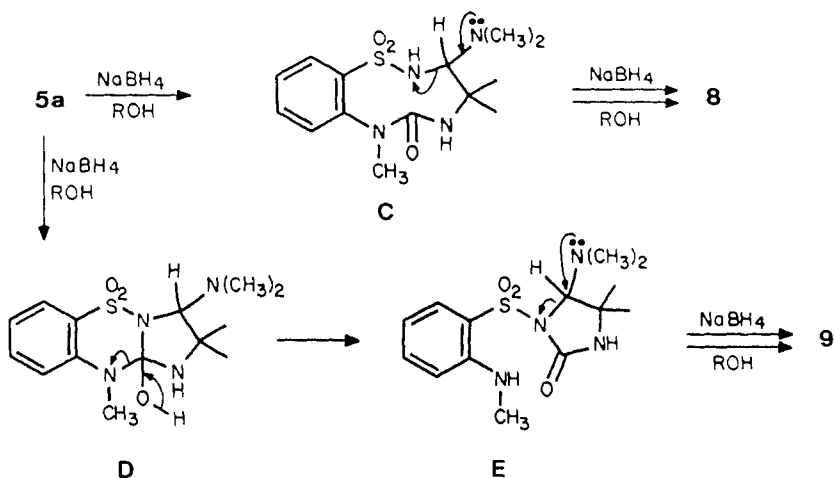
3. Diskussion. – Die Bildung der 1,2,5,7-Benzothiatriazonin-Derivate **5** bei der Umsetzung von **1** und **4** erfolgt offenbar analog zu den früher beschriebenen Ringerweiterungen von **1** und NH-aciden Heterocyclen (s. Einleitung). Dabei geht das Aziridin **B**, das *via* Protonierung von **1** durch **4** und nucleophilen Angriff des Anions von **4** am Amidinium-C-Atom entsteht, eine Umlagerung zum Zwitterion **A'** ein. In diesem Reaktionsschritt wird die ursprüngliche (C=N)-Bindung von **1** gespalten, unter Erweiterung des dreigliedrigen zu einem fünfgliedrigen Heterocyclen (Schema 4). Eine erneute Ringerweiterung unter Ladungsausgleich führt dann zu **5**.

Schema 4



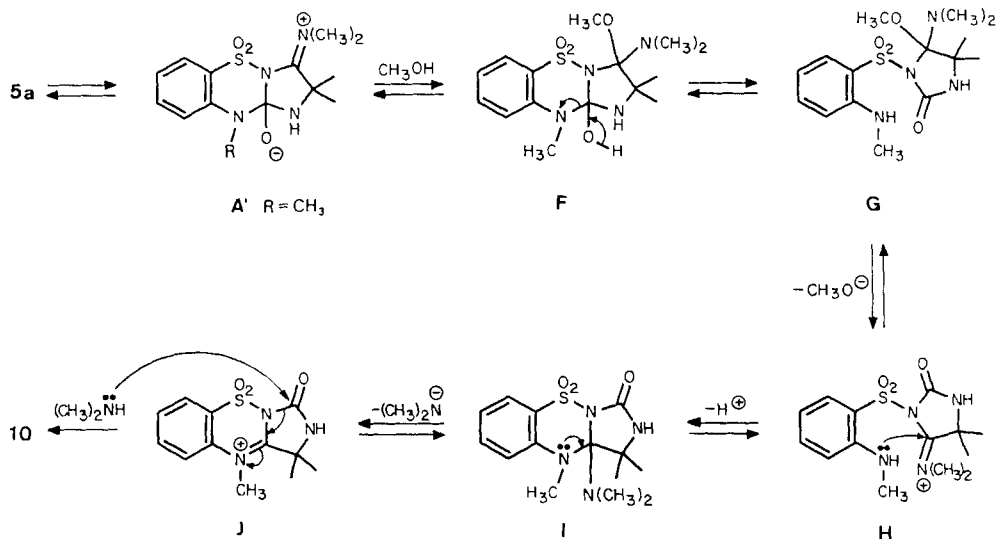
⁵⁾ Es ist bemerkenswert, dass die thermische Isomerisierung von **5a** zu **10** in MeCN nicht eintritt.

Schema 5



Erwartungsgemäss liefert die Reduktion von **5a** mit NaBH_4 das offenkettige Sulfonylharnstoff-Derivat **8** (vgl. [4]), dessen Bildung über das Zwischenprodukt **C** erklärt werden kann (Schema 5). Das Auftreten der isomeren Verbindung **9** ist dagegen überraschend. Ein Vorschlag für deren Bildung ist in Schema 5 formuliert: Bei der Reduktion der Sulfonylamidin-Gruppe in **5a** tritt ein transannularer Ringschluss zu **D** ein, das dann unter Ringöffnung **E** liefert. Erneute Ringöffnung führt zur offenkettigen Dimethylimi-

Schema 6



nium-Verbindung, die mit NaBH_4 zu **9** reduziert wird. Die Bildung der dritten isomeren Verbindung **11** kann nicht direkt aus **5a** erklärt werden. Vielmehr erfordert sie vorgängig der Reduktion eine Skelett-Umlagerung zu **10**, das *via* Reduktion der Sulfonylamidin-Gruppe **11** liefert.

Bei der Formulierung eines Reaktionsmechanismus für die thermische Isomerisierung von **5a** zu **10** muss berücksichtigt werden, dass das Lösungsmittel MeOH offenbar direkt beteiligt ist⁵). Dieser Tatsache trägt der in *Schema 6* skizzierte Mechanismus Rechnung: Nucleophile MeOH-Addition an die Iminium-Gruppe des durch einen transannularen Ringschluss in **5a** zurückgebildeten Zwitterions **A'** ($\text{R} = \text{Me}$) ergibt **F**, welches eine Ringöffnung zum Imidazolidin-2-on-Derivat **G** eingeht. Unter Abspaltung von MeOH tritt dann, z.B. *via* die Iminium-Verbindung **H**, die Cyclisierung zu **I** ein, einem Isomeren von **5a**. Eine Umlagerung der Me_2N -Gruppe in **I** liefert dann **10**. Als Zwischenprodukt könnte dabei **J** auftreten, dessen zwei Hetero-Ringe beim nucleophilen Angriff von Me_2NH geöffnet werden.

Die Reaktionsschritte $\text{A}' \rightarrow \text{F} \rightarrow \text{G}$ sind analog zu der in *Schema 5* formulierten Hydrid-Reduktion von **5a** *via* **D** und **E**. Eine zur Sequenz **5a** \rightarrow **I** analoge Umlagerung ist übrigens schon früher zur Erklärung für die Bildung eines Produktes, welches aus **1** und 1,3-Benzoxazin-2,4-dion gebildet wird [13] (vgl. auch [14]), postuliert worden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen und IR-Spektren, den Herren *Dr. R. Kunz* und *Dr. R. Hollenstein*† für die Aufnahme der ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Spektren, Frau *Dr. A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren, sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [15]. Die Lsgm. MeOH und *i*-PrOH wurden nach [16] absolutiert, CHCl_3 direkt vor Gebrauch über Alox (basisch, Akt. I) filtriert und MeCN über Molekularsieb (4 Å) getrocknet. Wenn nicht anders vermerkt, UV-Spektren in 99% EtOH, IR-Spektren in KBr, ^1H - (90 oder 200 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (25,2 oder 50,4 MHz) in (D_6)DMSO und Massenspektren (EI) bei 70 eV (Angabe der Pike mit rel. Intensität > 10%).

1. *Herstellung der 3,4-Dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid 4.* Die an N(4) substituierten 3,4-Dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxide **4a-d** wurden in Analogie zu der in [10] beschriebenen Synthese hergestellt.

1.1. *3,4-Dihydro-4-methyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid (4a)* [10]. Zu einer Lsg. von 5 g (37 mmol) Chlorosulfonyl-isocyanat in 45 ml EtNO_2 wurden bei -40° unter Rühren 3,21 g (30 mmol) *N*-Methylanilin in 5 ml EtNO_2 getropft. Nach Erwärmen des Gemisches auf 0° wurden 5 g (38 mmol) AlCl_3 zugefügt. Unter Ar wurde die Lsg. 20 min im Ölbad bei 110° gerührt, das erkaltete Gemisch auf Eiswasser gegossen, der Festkörper abfiltriert und aus 100 ml MeOH umkristallisiert. Schmp. 246–248°. UV: 288,5 (2,37), 246 (3,10), 209 (3,53); min. 265 (1,98), 226 (2,76). IR: 3450w (br.), 2970m, 2760m, 1680s, 1673s, 1600s, 1584m, 1495m, 1470s, 1453m, 1429m, 1365s, 1334s, 1182s, 1170s, 1144s, 1110m, 1080m, 985m, 777m, 662m. ^1H -NMR (60 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/(\text{D}_6)$ DMSO): 8,0–7,2 (m, 4 arom. H); 3,53 (s, CH_3). ^{13}C -NMR ((D_6) DMSO): 150,2 (C=O); 136,9, 125,2 (2 arom. C); 134,1, 123,4, 121,7, 116,7 (4 arom. CH); 31,7 (CH_3N). MS: 212 (75, M^+), 169 (54), 105 (64), 104 (100), 90 (21), 78 (38), 64 (16), 63 (19), 51 (17), 38 (15). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (212,23): C 45,28, H 3,80, N 13,20, S 15,11; gef.: C 45,34, H 3,82, N 13,18, S 15,03.

1.2. *4-Ethyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid (4b)*. Herstellung nach 1.1, Umkristallisation aus 250 ml MeOH/EtOH 1:1. Schmp. 221–223°. IR: 3430w (br.), 2960m, 2735w, 1667s, 1599s, 1580m, 1489m, 1462s, 1452m, 1383s, 1341s, 1255m, 1184s, 1144m, 773m, 602m. ^1H -NMR (60 MHz, (D_6) DMSO): 8,0–7,2 (m, 4 arom. H); 4,10 (q, $J = 6,5$, CH_3CH_2); 1,30 (t, $J = 6,5$, CH_3CH_2). ^{13}C -NMR: 149,8 (C=O); 135,9, 125,4 (2 arom. C); 134,3, 123,4, 122,1, 116,7 (4 arom. CH); 39,5 (CH_3CH_2); 12,6 (CH_3CH_2). MS: 226 (83, M^+), 211 (34), 198 (11), 183 (37), 168 (90), 161 (42), 140 (16), 120 (16), 119 (30), 118 (63), 117 (10), 104 (53), 92 (18), 91 (100), 78 (21),

77 (74), 65 (12), 64 (23), 63 (16), 52 (13), 51 (20), 50 (10), 42 (16), 39 (14). Anal. ber. für $C_9H_{10}N_2O_3S$ (226,26): C 47,78, H 4,46, N 12,38, S 14,17; gef.: C 47,75, H 4,36, N 12,45, S 14,02.

1.3. *3,4-Dihydro-4-phenyl-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid (4c)* [10]. Herstellung nach 1.1. Umkristallisation aus 250 ml MeOH/EtOH 1:1. Schmp. 235–237°. IR: 3430w (br.), 2970w, 2740w, 1684s, 1599m, 1582m, 1495m, 1484m, 1456m, 1363s, 1342s, 1295m, 1181s, 1144m, 770m, 697m, 612m. 1H -NMR ($CDCl_3/(D_6)DMSO$): 11,4 (br. s, NH); 8,2–6,4 (m, 9 arom. H). ^{13}C -NMR: 149,5 (s, C=O); 137,5, 136,4, 124,7 (3s, 3 arom. C); 130,0, 129,2 (2d, 4 arom. CH); 133,9, 129,1, 123,7, 121,9, 117,7 (5d, 5 arom. CH). MS: 274 (28, M^+), 231 (31), 168 (15), 167 (100), 166 (40), 140 (12), 139 (12), 84 (10), 77 (30), 51 (22). Anal. ber. für $C_{13}H_{10}N_2O_3S$ (274,30): C 56,92, H 3,67, N 10,21, S 11,69; gef.: C 56,76, H 3,89, N 10,19, S 11,48.

1.4. *4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-3-on-1,1-dioxid (4d)*. Herstellung nach 1.1. Die org. Phase wurde abgetrennt, zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 250 ml Aceton/MeOH 1:1 gelöst und mit Aktivkohle 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration wurde erneut zur Trockene eingedampft und aus Aceton/ H_2O umkristallisiert. Schmp. 204–207°. IR: 3430w (br.), 3110m, 2970m, 2750w, 1664s, 1598s, 1583m, 1488m, 1465m, 1455m, 1376s, 1333s, 1220m, 1188s, 1148m, 752s, 704s, 667m, 619m. 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3/(D_6)DMSO$): 8,0–7,1 (m mit s bei 7,30, 9 arom. H); 5,32 (s, $PhCH_2$). ^{13}C -NMR: 150,4 (s, C=O); 135,9, 135,8, 125,6 (3s, 3 arom. C); 128,6, 126,0 (2d, 4 arom. CH); 134,0, 127,1, 123,6, 121,9, 117,3 (5d, 5 arom. CH); 46,5 (t, $PhCH_2$). MS: 288 (11, M^+), 180 (18), 91 (100), 65 (13). Anal. ber. für $C_{14}H_{12}N_2O_3S$ (288,33): C 58,32, H 4,20, N 9,72, S 11,12; gef.: C 58,56, H 4,43, N 9,95, S 10,88.

2. Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 4a–d. 2.1. 3-(Dimethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-4,4,7-trimethyl-1,2,5,7-benzothiazinon-6-on-1,1-dioxid (5a). Im (Eis/NaCl)-Bad wurden 212 mg (1 mmol) 4a in 5 ml abs. $CHCl_3$ aufgeschlämmt und langsam 112 mg (1 mmol) I zugeotropf. Das Gemisch wurde auf RT. erwärmt, das Lsgm. i. HV. abgedampft, der Rückstand aus $CHCl_3/Et_2O$ umkristallisiert und die Kristalle i. HV. getrocknet: 274 mg (85%) 5a. Schmp. 165,5–166,5°. IR: 3450w (br.), 3430m, 3000w, 2960w, 1703s, 1589s, 1552s, 1504s, 1475s, 1450m, 1397m, 1388m, 1306s, 1282s, 1275s, 1256s, 1145s, 1114s, 1060m, 889m, 768m, 760m, 703m, 600m. IR ($CHCl_3$): 1679s, 1590s, 1583s, 1536m, 1489s, 1475m, 1442m, 1400s, 1363m, 1304m, 1290m, 1147s, 1123m, 1063m, 887w. 1H -NMR ($(D_6)DMSO$, 22°): 8,0–7,9 (m, 1 arom. H); 7,6–7,2 (m, 3 arom. H); 6,03 (s, NH); 3,24 (s, $(CH_3)_2N$); 3,16 (s, CH_3N); 1,92, 1,50 (2 br. s, $(CH_3)_2C$). 1H -NMR ($(D_6)DMSO$, 80°): 8,05–7,95 (m, 1 arom. H); 7,6–7,25 (m, 3 arom. H); 5,41 (s, NH); 3,30 (s, $(CH_3)_2N$); 3,16 (s, CH_3N); 1,67 (s, $(CH_3)_2C$). 1H -NMR ($CDCl_3$): 8,3–8,2 (m, 1 arom. H); 7,6–7,25 (m, 3 arom. H); 4,58 (s, NH); 3,65 (s, $(CH_3)_2N$); 3,28 (s, CH_3N); 2,10, 1,38 (2s, $(CH_3)_2C$). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): S. Tab. I. 132,3, 129,6, 128,4, 127,5 (4d, 4 arom. CH); 36,9 (q, CH_3N). MS: 324 (6, M^+), 212 (31), 190 (31), 175 (27), 169 (28), 156 (67), 134 (15), 113 (12), 111 (28), 107 (100), 106 (35), 105 (38), 104 (60), 97 (15), 90 (11), 85 (13), 84 (31), 83 (23), 78 (22), 77 (32), 71 (16), 68 (14), 58 (17), 56 (13), 51 (11), 45 (16), 44 (53), 42 (27), 41 (30), 39 (18). Anal. ber. für $C_{14}H_{20}N_4O_3S$ (324,41): C 51,83, H 6,21, N 17,27, S 9,88; gef.: C 51,76, H 6,27, N 17,37, S 9,79.

2.2. 3-(Dimethylamino)-7-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,4-dimethyl-1,2,5,7-benzothiazinon-6-on-1,1-dioxid (5b). Umsetzung von 1 und 4b analog zu 2.1: 303 mg (90%) 5b. Schmp. (Zers.) 149–151°. IR: 3450w (br.), 3410w, 3000w, 2980w, 2940w, 1684s, 1589s, 1575s, 1500s, 1474s, 1440m, 1425m, 1395m, 1295m, 1291s, 1275s, 1250m, 1145s, 1125m, 1066m, 977w, 891w, 782m. IR ($CHCl_3$): 1675s, 1589s, 1581s, 1535s, 1484s, 1470s, 1441m, 1397s, 1362m, 1299s, 1147s, 1123s, 1065m, 887w. 1H -NMR (60 MHz): 8,1–7,8 (m, 1 arom. H); 7,7–7,0 (m, 3 arom. H); 5,47 (s, NH); 3,72 (q, $J = 6,5$, CH_3CH_2); 3,25 (s, $(CH_3)_2N$); 1,73 (br. s, $(CH_3)_2C$); 1,08 (t, $J = 6,5$, CH_3CH_2). 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 8,3–8,1 (m, 1 arom. H); 7,6–6,8 (m, 3 arom. H); 4,50 (s, NH); 4,1–3,6 (br. s, CH_3CH_2); 3,53 (s, $(CH_3)_2N$); 2,1, 1,4 (2 br. s, $(CH_3)_2C$); 1,23 (t, $J = 7$, CH_3CH_2). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): S. Tab. I. 131,9, 129,7, 127,6, 126,8 (4 arom. CH); 43,7 (CH_3CH_2 , $(CH_3)_2N$); 13,6 (CH_3CH_2). MS: 338 (< 1, M^+), 226 (40), 211 (12), 183 (24), 168 (45), 161 (15), 156 (27), 121 (11), 120 (15), 119 (17), 118 (31), 112 (18), 111 (82), 106 (10), 104 (26), 97 (18), 91 (53), 78 (11), 77 (36), 71 (15), 68 (37), 64 (11), 51 (10), 45 (12), 44 (100), 42 (29), 41 (51), 39 (22). Anal. ber. für $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ (338,43): C 53,24, H 6,55, N 16,55, S 9,47; gef.: C 52,97, H 6,53, N 16,35, S 9,31.

2.3. 3-(Dimethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-4,4-dimethyl-7-phenyl-1,2,5,7-benzothiazinon-6-on-1,1-dioxid (5c). Umsetzung von 1 und 4c analog zu 2.1: 385 mg (99,5%) 5c. Schmp. (Zers.) 164–165°. IR: 3420w, 3290w (br.), 1692s, 1587m, 1565m, 1543s, 1490m, 1473m, 1438m, 1422m, 1399m, 1310m, 1295m, 1271s, 1256s, 1144s, 1120m, 865w, 740w, 710m. IR ($CHCl_3$): 1686s, 1587s, 1570s, 1532m, 1470s, 1437m, 1395s, 1308s, 1144s, 1120m, 884w. 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 8,3–8,1 (m, 1 arom. H); 7,5–6,9 (m, 8 arom. H); 4,87 (s, NH); 3,43 (s, $(CH_3)_2N$); 2,07, 1,43 (2 br. s, $(CH_3)_2C$). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): S. Tab. I. 142,3 (1 arom. C); 128,6, 126,5 (4 arom. CH); 132,2, 129,9, 129,3, 128,1, 125,3 (5 arom. CH). MS: M^+ nicht sichtbar, 274 (17), 231 (31), 168 (20), 167 (100), 166 (31), 140 (11), 139 (11), 111 (28), 97 (11), 85 (27), 83 (41), 77 (27), 71 (13), 68 (21), 58 (25), 51 (19), 45 (13), 44 (54), 42 (19), 41 (26), 39 (12). Anal. ber. für $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ (386,48): C 59,05, H 5,74, N 14,50, S 8,30; gef.: C 58,84, H 5,85, N 14,25, S 8,06.

2.4. 7-Benzyl-3-(dimethylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-4,4-dimethyl-1,2,5,7-benzothiaziazonin-6-on-1,1-dioxid (**5d**). Umsetzung von **1** und **4d** analog zu 2.1: 390 mg (97%) **5d**. Schmp. (Zers.) 182–184°. IR: 3420m (br.), 3280m, 1676s, 1590m, 1570m, 1558s, 1530m, 1475m, 1440m, 1395m, 1272s, 1143m, 1122m, 749m, 700w. IR (CHCl₃): 1675s, 1588s, 1570s, 1533m, 1480s, 1469s, 1451m, 1439m, 1395s, 1360m, 1294s, 1144s, 1119m, 1070w, 883w. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 22°): 7,95–7,85 (m, 1 arom. H); 7,4–7,05 (m, 8 arom. H); 6,44 (s, NH); 5,15–4,75 (m, PhCH₂); 3,17 (s, (CH₃)₂N); 1,92, 1,52 (2 br. s., (CH₃)₂C). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 50°): 8,0–7,85 (m, 1 arom. H); 7,4–7,05 (m, 8 arom. H); 6,10 (s, NH); 4,91 (br. s, PhCH₂); 3,15 (s, (CH₃)₂N); 1,73 (br. s., (CH₃)₂C). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 80°): 8,0–7,9 (m, 1 arom. H); 7,4–7,05 (m, 8 arom. H); 5,78 (s, NH); 4,90 (s, PhCH₂); 3,28 (s, (CH₃)₂N); 1,75 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): S. Tab. 1. 139,0 (s, 1 arom. C); 127,7, 126,9 (2d, 4 arom. CH); 131,5, 130,2, 126,3, 125,0 (4d, 5 arom. CH); 51,0 (t, PhCH₂). MS: M⁺ nicht sichtbar, 288 (13), 180 (19), 111 (24), 91 (100), 68 (11), 65 (11), 44 (32), 41 (18).

3. Thermische Isomerisierung von **5a** zu N-[1-Methyl-1-(4-methyl-1,1-dioxo-4-H-1,2,4-thiadiazin-3-yl)ethyl]-N',N'-dimethylharnstoff (**10**). In 25 ml abs. MeOH wurden 1,50 g (4,63 mmol) **5a** 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lsgm. und Kristallisieren aus abs. MeOH/Et₂O wurden 1,17 g (78%) **10** erhalten. Schmp. (Zers.) 227–230°. IR: 3350w, 3095w, 3000w, 2940w, 1633s, 1604m, 1585m, 1545s, 1468m, 1392m, 1364m, 1300s, 1240m, 1178s, 1170m, 1115m, 1104s, 894w, 765s. ¹H-NMR: 7,7–7,5 (m, 2 arom. H); 7,5–7,25 (m, 2 arom. H); 6,73 (s, NH); 3,66 (s, CH₃N); 2,79 (s, (CH₃)₂N); 1,59 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: S. Tab. 2. MS: M⁺ nicht sichtbar, 280 (14), 131 (10), 129 (35), 106 (19), 105 (20), 104 (26), 84 (41), 77 (18), 72 (100), 45 (12), 44 (18), 42 (12). Anal. ber. für C₁₄H₂₀N₄O₃S (324,40): C 51,84, H 6,21, N 17,27, S 9,88; gef.: C 52,09, H 6,38, N 16,98, S 9,77.

4. Reduktion von **5a** zu 2-{N'-[2-(Dimethylamino)-1,1-dimethylethyl]-N-methylureido}benzolsulfonamid (**8**) und N-{N-[2-(Dimethylamino)-1,1-dimethylethyl]carbamoyl}-2-(methylamino)benzolsulfonamid (**9**). Bei RT. wurden 162 mg (0,5 mmol) **5a** in 5 ml i-PrOH aufgeschlämmt und mit 40 mg (1 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 3 h wurde die Lsg. mit 2N HCl auf pH 5 angesäuert, filtriert und eingengt. Chromatographie an Alox mit CHCl₃/MeOH 9:1 ergab 90 mg (55%) **8** und 60 mg (37%) **9**.

8: Schmp. 165°. IR: 3435m, 3240m, 2950m, 2865m, 2830m, 2785m, 1650s, 1590m, 1518s, 1475m, 1440m, 1340s, 1308m, 1225w, 1168s, 1132m, 1069m, 1041m, 924w, 845w, 781m, 757w, 715w. ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 21°): 8,0–7,9 (dd-artig, 1 arom. H); 7,75–7,65 (td-artig, 1 arom. H); 7,65–7,5 (td-artig, 1 arom. H); 7,5–7,35 (m, 1 arom. H, NH₂); 4,97 (s, NH); 3,04 (s, CH₃N); 2,35–2,15 (m, CH₂); 2,04 (s, (CH₃)₂N); 1,16 (s, (CH₃)₂C). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 70°): 8,05–7,95 (dd, 1 arom. H); 7,75–7,6 (td, 1 arom. H); 7,6–7,45 (td, 1 arom. H); 7,4–7,3 (dd, 1 arom. H); 7,3–6,95 (br. s, NH₂); 4,94 (s, NH); 3,07 (s, CH₃N); 2,27 (s, CH₂); 2,08 (s, (CH₃)₂N); 1,19 (s, (CH₃)₂C). ¹H-NMR (CD₃OD): 8,15–8,05 (d-artig, 1 arom. H); 7,8–7,4 (m, 3 arom. H); 3,17 (s, CH₃N); 2,1–2,6 (m, CH₂); 2,14 (s, (CH₃)₂N); 1,25, 1,23 (2s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: S. Tab. 2. MS: 328 (< 1, M⁺), 270 (12), 187 (14), 105 (16), 104 (18), 77 (12), 58 (100).

9: Schmp. (Zers.) 114°. IR: 3400w (br.), 3330s, 2990w, 2815w, 1602m, 1585m, 1524m, 1505m, 1481m, 1468m, 1320s, 1298m, 1257m, 1240s, 1145s, 1129m, 1098m, 870w, 799w, 748m. ¹H-NMR: 7,7–7,55 (dd-artig, 1 arom. H); 7,45–7,25 (td-artig, 1 arom. H); 6,75–6,55 (m, 2 arom. H); 6,22 (br. s, 2–3 NH); 2,80 (s, CH₃N); 2,72 (s, CH₂); 2,41 (s, (CH₃)₂N); 1,16 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: S. Tab. 2. MS: M⁺ nicht sichtbar, 212 (11), 105 (14), 104 (28), 77 (11), 59 (14), 58 (100), 42 (14).

5. Reduktion von **10** zu 2-(Methylamino)-N-[2-(N',N'-dimethylureido)-2-methylpropyl]benzolsulfonamid (**11**). Eine Suspension von 100 mg (0,31 mmol) **10** in 5 ml i-PrOH wurde mit 70 mg (1,75 mmol) NaBH₄ versetzt, 3 h bei RT. gerührt und dann mit 2N HCl auf pH 4 angesäuert. Nach Abfiltrieren der Salze wurde das Filtrat eingengt und der Rückstand an Alox mit CHCl₃/MeOH 19:1 chromatographiert: 18 mg (21%) 2-(Methylamino)benzolsulfonamid und, nach Umkristallisation aus CHCl₃/Et₂O, 78 mg (77%) **11**. Schmp. (Zers.) 145,5°. IR: 3440s, 3370s, 1625s, 1600s, 1570m, 1550s, 1520m, 1484m, 1466m, 1385m, 1333s, 1313m, 1295m, 1179m, 1145s, 1100s, 831m, 765m. IR (CHCl₃): 3410w, 1643s, 1605s, 1519s, 1470s, 1367m, 1331s, 1300m, 1176m, 1165m, 1149s, 1120m. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,75–7,6 (dd-artig, 1 arom. H); 7,45–7,25 (td-artig, 1 arom. H); 6,8–6,55 (m, 2 arom. H); 6,5–4,5 (br. s, 2 NH); 4,43 (s, 1 NH); 2,93 (s, CH₂); 2,83 (s, CH₃N); 2,82 (s, (CH₃)₂N); 1,23 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: S. Tab. 2. ¹⁵N-NMR (20,3 MHz, CDCl₃)⁶: –283,8 (d, ¹J(N,H) = 86,1, CONH); –291,1 (d, ¹J = 84,3, SO₂NH); –324,7 (d, ¹J = 90,1, ArNHCH₃); das Signal für (CH₃)₂N wurde nicht lokalisiert. MS: 328 (5, M⁺), 158 (11), 130 (11), 129 (100), 106 (21), 77 (18), 72 (82). Anal. ber. für C₁₄H₂₄N₄O₃S (328,43): C 51,20, H 7,37, N 17,06; gef.: C 51,23, H 7,59, N 17,27.

⁶) Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu MeNO₃ als internem Standard (=0 ppm).

REFERENCES

- [1] M. Schläpfer-Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1667.
- [2] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [3] B. Scholl, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3050.
- [4] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2476.
- [5] B. Hostettler, J. P. Obrecht, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 298.
- [6] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1314.
- [7] A. Rahm, A. Linden, B. R. Vincent, H. Heimgartner, M. Mühlstädt, B. Schulze, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1002.
- [8] A. S. Orahovats, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2515.
- [9] M. Schläpfer-Dähler, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Chimia* **1984**, *38*, 316.
- [10] I. Girard, J. G. Atkinson, J. Rokach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1043.
- [11] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3765; P. Hoet, Dissertation, Université Catholique de Louvain, 1975; B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1191.
- [12] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, 'Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden', Springer-Verlag, Berlin, 1976.
- [13] B. P. Chandrasekhar, J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2079.
- [14] S. M. Ametamey, R. Hollenstein, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 521.
- [15] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262; P. Wipf, H. Heimgartner, *ibid.* **1986**, *69*, 1153.
- [16] 'Organikum', 12. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1973, S. 703, 714.