

2-치환-3, 4-Dihydro-2H- 1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxides로부터 2-치환-4-Hydroxy-2H-1, 2- benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxides의 합성

서 정 진 · 홍 유 화

유한양행 중앙연구소

(Received January 17, 1987)

Synthesis of 2-Substituted-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxides from 2-Substituted-3, 4-dihydro-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxides

Jung Jin Suh and You Hwa Hong

Yuhan Research Center, Kun Po-Eup, Shi Heung-Gun, Kyung Gi-Do171, Korea

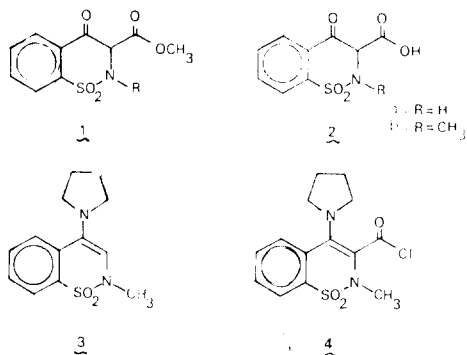
Abstract--2-Substituted-3, 4-dihydro-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide **6** was reacted with magnesium methyl carbonate to form magnesium chelate **7**, which could be hydrolyzed in cold hydrochloric acid solution to give 2-substituted-4-hydroxy-2H, 1, 2-benzothiazine-3-Carboxylic acid 1, 1-dioxide **2** in good yield.

최근 1, 2-benzothiazine에 관련된 연구는 진통, 항염효과 등 생리활성을 갖는 화합물을 찾기 위하여 활발히 진행되고 있으며 수많은 결과가 발표되고 있다.^{1,2)} 특히 1, 2-benzothiazine-3-carboxamides (oxicams) 중 piroxicam은 이들 화합물의 대표적인 예로 지적될 수 있다.³⁻⁶⁾ 이러한 이유로 2-치환-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxides는 상응하는 carboxamides 등의 관련된 화합물들 합성에 중요한 중간체로 알려져 있다.

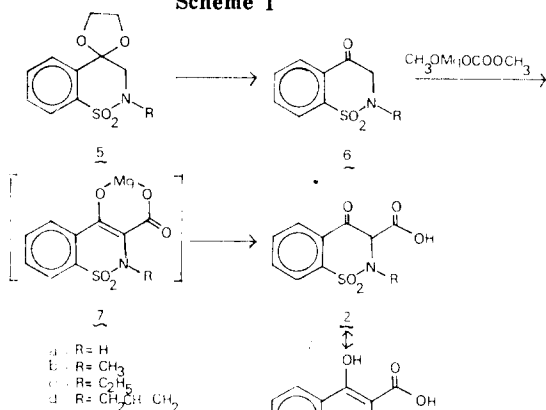
Hamman⁷⁾은 ester인 화합물 **1b**로부터 NaOH 수용액 또는 KOH와 dicyclohexyl-18-crown-6-ether를 함유하는 benzene 용액중에서 가수분해하여 유리산인 화합물 **2b**를 합성하였으며, Schapira 등⁸⁾은 ester **1a**로부터 NaOH 수용액중에서 반응시켜 유리산인 화합물 **2a**를 제조하였다. 그러나 위의 경우에 있어서 유리산인 **2a**나 **2b**를 순수하게 좋은 수율로 얻기는 극히 곤란하다. 이것은 이들 화합물들이 β -keto acid 구조를 가져 탈탄산되기 쉽기 때문인 것으로 추정된다.

한편 Zinnes 등⁹⁾은 4위치의 carbonyl기가 보호된 산 chloride인 2-methyl-4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid chloride **4**를 2-methyl-4-(1-pyrrolidinyl)-2H-1, 2-benzothiazine 1, 1-dioxide **3**과 COCl₂를 반응시켜 in situ로 합성하였다(*Scheme 1*). 이 방법 역시 반응조건이 까다롭고 보호기를 제거하여야 하는 등 번거로운 조작을 피할 수 없다.

그러므로 저자는 조작이 간편하고 유리산을 순수하게 얻을 수 있는 방법을 개발하기 위하여 2-치환-3, 4-dihydro-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide **6**의 carboxyl화를 검토하였으며 그 결과를 보고하고자 한다. 화합물 **6**은 2-치환-3, 4-dihydro-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide ethylene ketal **5**로부터 Zinnes 등^{10,11)}의 방법을 이용하여 합성하였다. Carboxyl화에 사용한 magnesium methyl carbonate¹²⁻¹⁵⁾ (MMC)는 극히 제한된 화합물의 carboxyl화, decarboxyl화 또는 이를 이용한 alkyl화에 이용되었으나 1, 2-benzothiazin-4-one에는 적용된 바 없었다. 화합물 **6**



Scheme 1



Scheme 2

은 MMC의 N,N-dimethyl formamide 용액과 실온 또는 가열온도에서 반응이 진행되어 magnesium chelate 7을 형성함을 알게 되었다. 실온에서 4~6시간에 반응이 완결되었으며 생성된 chelate 7은 냉각 HCl 수용액중에서 쉽게 가수 분해되어 유리산 2을 쉽게 얻을 수 있었다(Scheme 2).

Schapiro 등은 methyl ester 1a을 40% NaOH 수용액에서 실온에서 28시간 반응시킨 후 산석하여 유리산 2a를 70% 수율로 얻었고, Hammen 등은 1b를 32% NaOH 수용액에서 90~95°C로 45분간 가열한 후 산석하여 34.6%의 수율로 2b를 합성하였고 또 다른 조건으로는 1b를 KOH와 dicyclohexyl-18-crown-6-ether의 benzene 용액중에서 반응시켜 61.9%로 얻었음을 보고하였다.

그러나 본 연구에서 얻은 결과는 이러한 기존의 방법에 비하여 높은 80~94%의 수율로 순수한 유리산을 얻을 수 있었다. 합성된 화합물은 m.p, IR, NMR 등에 의하여 구조를 확인하였다.

합성된 화합물중 5a, 5b, 6a, 6b, 2a 및 2b는 문헌과 거의 일치하였으며 5c, 5d, 6c, 6d, 2c 및 2d의 6종은 새로 합성이 성취되어 졌다. 합성된 유리산의 IR spectra는 2a의 경우 3,253cm⁻¹ (NH)를 확인할 수 있었고 모든 화합물에서 3,500~2,200cm⁻¹(OH), 1,667~1,645cm⁻¹(C=O), 1,345~1,325cm⁻¹(SO₂) 및 1,180~1,170cm⁻¹(SO₂)의 특징적인 흡수 band를 발견할 수 있었다. NMR spectra에서는 9.5~11.2ppm에서 enolic OH와 carboxylic acid의 OH가 동시에 발견되었다. Mass spectrum에서 2b의 경우 m/e 225의 molecular ion peak와 m/e 104의 base ion peak를 찾아볼 수 있었다.

Schapiro 등은 화합물 2a를 keto form으로 보고한 반면 Hammen은 화합물 2b를 enol form으로 발표하였다. 그러나 본 연구에서 합성된 4종의 유리산 2a, 2b, 2c 및 2d는 전부 enol form의 구조를 갖는 것으로 판단되어 진다.

실 험 부

융점은 Mettlers FP5 melting point apparatus로 측정하였고, ¹H-NMR spectra는 Hitachi R-600 Spectrometer로 내부표준물질로 tetramethylsilane를 사용하여 기록하였다. IR spectra는 Perkin-Elmer 467 Spectrometer, Mass spectrum은 Hewlett-Packard 5985B GC-Mass system을 이용하였다. 반응진행의 확인은 E. Merck Co.의 precoated silicagel GF 254 sheets로 TLC를 시행하였다.

3, 4-Dihydro-2-methyl-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide ethylene ketal (5b)의 합성

5a 9.65g과 NaOH 2.4g을 MeOH 80ml에 가하고 교반하면서 서서히 dimethylsulfate 6.1ml를 적가한다. 반응액을 실온에서 3시간 계속 교반한 후 감압하에서 농축하고 반응잔류액을 얼음물 250ml에 붓는다. 생성된 침전을 여과하여 iso-PrOH로 재결정하였다. 수득량 8.2g(80.4%), mp 93~94°C (92~93)^{10,11}, IR(KBr) : 1,330(SO₂), 1,150cm⁻¹(SO₂). NMR(CDCl₃) : δ 3.09(s, 3H,

CH₃), 3.87(s, 2H, CH₂N), 4.30(s, 4H, CH₂CH₂), 7.60(m, 4H, phenyl).

3, 4-Dihydro-2-ethyl-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide ethylene ketal (5c)의 합성

5a 9.65g과 NaOH 2.4g을 MeOH 80ml에 가하고 교반하면서 서서히 diethylsulfate 8.4ml를 적가한다. 반응액을 실온에서 7.5시간 교반을 계속한 후 감압하에서 농축한다. 농축액을 얼음물 250ml에 붓고 생성된 침전을 여과하여 다시 CH₂Cl₂에 녹인 후 물로 세척해 준다. CH₂Cl₂층을 무수 MgSO₄로 탈수하여 여과한 후 여액을 감압농축한다. 생성된 결정은 여과하고 iso-PrOH로 재결정하였다. 수득량 8g(74%), mp 100~101°C, IR(KBr): 1,327(SO₂), 1,157cm⁻¹(SO₂), NMR(CDCl₃): δ 1.30(t, 3H, CH₃), 3.30(q, 2H, N-CH₂), 3.91(s, 2H, CH₂N), 4.24(d, 4H, CH₂CH₂) 7.62 (m, 4H, phenyl).

3, 4-Dihydro-2-allyl-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide ethyleneketal (5d)의 합성

5a 12.1g을 N-NaOH 54ml iso Pr-OH 250ml 및 물 60ml의 혼액에 가하고 교반하면서 allylbromide 6.9ml를 적가한다. 반응액을 실온에서 24시간 교반하고 감압농축한 후 얼음물 300ml에 붓는다. 생성된 결정을 여과하여 CH₂Cl₂에 녹인 후 물로 세척한다. CH₂Cl₂층을 무수 MgSO₄로 탈수하고 감압농축하여 결정을 생성시키고 여과 후 iso-PrOH로 재결정하였다. 수득량 10.5g(74.4%), mp 80~81°C, IR(KBr): 1,327(SO₂), 1,150(SO₂), 990(CH=CH₂) 940cm⁻¹(CH=CH₂), NMR(CDCl₃): δ 3.90(s, 2H, CH₂N), 4.20(t, 6H, CH₂CH₂, N-CH₂), 5.45(m, 3H, CH=CH₂), 7.60(m, 4H, phenyl).

3, 4-Dihydro-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide (6a)의 합성

5a 9.65g을 MeOH 180ml 및 9% HCl 180ml에 가하고 30분간 환류시킨다. 반응액을 냉각시키고 감압농축시킨다. 생성된 결정을 여과하여 CH₂Cl₂에 녹이고 물로 세척한다. CH₂Cl₂층을 무수 MgSO₄로 탈수시킨 후 여과하고 여액을 감압농축한다. 생성된 결정을 EtOH에서 재결정하였다. 수득량 6.4g(81.4%), mp 158~159°C (157

~158°C)^{10,11}, IR(KBr): 3,270(NH), 1680(C=O), 1,335(SO₂), 1,180cm⁻¹(SO₂), NMR(CDCl₃): δ 4.33(d, 2H, CH₂) 7.83 (m, 4H, phenyl), 8.10(s, 1H, NH).

3, 4-Dihydro-2-methyl-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide (6b)의 합성

5b 7.66g을 MeOH 180ml 및 9% HCl 180ml에 가하고 90분간 환류한다. 반응액을 냉각 후 감압농축하고 생성된 결정을 여과하고 결정을 CH₂Cl₂에 녹이고 물로 세척한다. CH₂Cl₂층은 무수 MgSO₄로 탈수한 후 농축하여 생성된 결정을 EtOH로 재결정하였다. 수득량 6.3g(81%) mp 107~108°C (107.5~108.5°C),^{10,11} IR(KBr): 1,688(C=O), 1,345(SO₂), 1,173cm⁻¹(SO₂), NMR(CDCl₃): δ 3.02(s, 3H, CH₃), 4.40(s, 2H, CH₂), 7.90(m, 4H, phenyl).

3, 4-Dihydro-2-ethyl-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide (6c)의 합성

5c 6.7g을 MeOH 180ml와 9% HCl 180ml의 혼액에 가하고 24시간 환류시킨다. 반응액을 냉각 후 감압농축하고 생성된 침전을 여과하여 CH₂Cl₂에 녹인 후 물로 세척한다. CH₂Cl₂층을 무수 MgSO₄로 탈수하여 농축하고 생성된 결정을 다시 EtOH로 재결정하였다. 수득량 2.4g(43%), mp 78~79°C, IR(KBr): 1,690(C=O) 1,335(SO₂), 1,175cm⁻¹(SO₂), NMR(CDCl₃): δ 1.20(t, 3H, CH₃), 3.30(q, 2H, NCH₂), 4.40(s, 2H, CH₂), 7.80(m, 4H, phenyl).

3, 4-Dihydro-2-allyl-2H-1, 2-benzothiazin-4-one 1, 1-dioxide (6d)의 합성

5d 9g을 MeOH 200ml 및 9% HCl 200ml의 혼액에 가하고 2.5시간 환류시킨다. 냉각 후 감압농축하여 생성된 결정을 여과하여 CH₂Cl₂에 녹이고 물로 세척한다. CH₂Cl₂층은 무수 MgSO₄로 탈수한 후 농축하여 생성되는 결정을 다시 EtOH로 재결정하였다. 수득량 6.2g(82%), mp 37~38°C, IR(KBr): 1,690 (C=O), 1,341 (SO₂), 1,172(SO₂), 990(CH=CH₂), 920cm⁻¹ (CH=CH₂), NMR(CDCl₃): δ 3.94(d, 2H, N-CH₂), 4.36(s, 2u, CH₂), 5.40(m, 3H, CH=CH₂), 7.83(m, 4H, phenyl).

4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide (2a)의 합성

6a 4.68g을 2M-MMC의 DMF 용액¹⁴⁾ 87ml에 가하고 실온에서 5시간 교반한다. 반응액을 c-HCl 31ml와 얼음물 600ml의 혼액에 가한다. 생성된 침전을 여과하고 소량의 MeOH에 용해한 후 물을 가하여 재결정하고 P₂O₅상에서 감압건조하였다. 소득량 : 4.6g(80%), mp 120°C 이상에서 gas를 발생하면서 분해 하였다.⁸⁾ IR (KBr) : 3,500~2,200(OH), 3,253(NH), 1,667(C=O), 1,325(SO₂), 1,177cm⁻¹ (SO₂), NMR(DMSO-d₆) : δ 7.85(m, 4H, phenyl), 8.0(s, 1H, NH), 9.70(s, 2H, OH)

4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide (2b)의 합성

6b 4.88g을 2M-MMC의 DMF 용액 80ml에 가하고 실온에서 4시간 교반시킨 후 반응액을 c-HCl 30ml와 얼음물 600ml의 혼액에 붓는다. 생성된 결정을 MeOH-물로 재결정하고 P₂O₅상에서 감압건조하였다. 수득량 5.5g(94%), mp 131~133°C (134~141, 144~146)⁷⁾, IR(KBr) : 3,500~2300 (OH), 1,645(C=O), 1,340(SO₂), 1,170cm⁻¹(SO₂), NMR(DMSO-d₆) : δ 2.96(s, 2H, N-CH₃), 7.85(m, 4H, phenyl), 9.63(s, 2H, OH), Mass m/e : 255(M⁺).

4-Hydroxy-2-ethyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide (2c)의 합성

6c 0.9g을 2M-MMC의 DMF 용액 20ml에 가하고 실온에서 3시간 교반한 후 c-HCl 7ml와 얼음물 250ml의 혼액에 붓는다. 생성된 결정을 여과하여 MeOH-물로 재결정하였다. 수득량 : 0.9g(84%), mp 115~117°C, IR(KBr) : 3,500~2,000 (OH), 1,655(C=O), 1,345(SO₂), 1,170cm⁻¹ (SO₂), NMR(DMSO-d₆) : δ 0.75(t, 3H, CH₃), 3.50(q, 2H, N-CH₂), 7.90(m, 4H, phenyl)₃ 11.20 (s, 2H, OH).

4-Hydroxy-2-allyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide (2d)의 합성

6d 4.74g을 2M-MMC의 DMF 용액 80ml에 가하고 실온에서 6시간 교반시킨다. 반응액을 c-HCl 28ml와 얼음물 600ml의 혼액에 붓는다. 생

성된 결정을 여과하고 MeOH-물로 재결정한 후 P₂O₅상에서 감압건조하였다. 수득량 : 5.2g(92%), mp 124~126°C, IR(KBr) : 3,300~2,500 (OH), 1,655(C=O), 1,345(SO₂), 1,180cm⁻¹ (SO₂), NMR(DMSO-d₆) : δ 4.09(d, 2H, N-CH₂), 5.10(m, 3H, CH=CH₂) 7.88(m, 4H, phenyl), 9.50 (s, 2H, OH).

문 헌

- 1) Catsoulacos, P. and Camoutsis, Ch.: Benzothiazinone dioxides and Their derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 1503 (1979)
- 2) Lombardino, J.G. and Kuhla, D.E.: 1,2- and 2,1-Benzothiazines and Related Compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry Vol. 28*, Academic press, Inc. p.73 (1981).
- 3) Lombardino, J.G. and Wiseman, E.H.: The Oxicams: a new class of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Trends pharmacol. Sci.*, **2**, 132(1981).
- 4) Lombardino, J.G., Wiseman, E.H. and Chiaini, J.: Potant Anti-inflammatory N-Heterocyclic 3-Carboxamides of 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Med Chem.*, **16**, 493 (1973).
- 5) Lombardino, J.G. and Watson, Jr. H.A.: New Synthetic Approaches to 3-Carboxamides of 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 333 (1976).
- 6) Zinnes, H., Lindo, N.A. and Shavel, Jr. J.: Process for The preparation of 4-Hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxides United States Patent 4,074,048(1978).
- 7) Hammen, P.D.: 3,4-Dihydro-2-Methyl-4-oxo-2H-1,2-Benzothiazine-3-Carboxylic acid 1,1-dioxide, United States Patent 4,100,347(1978).
- 8) Schapira, C.B., Perillo, I.A. and Lamdan, S.: 3-oxo-1,2-benzoisothiazoline-2-acetic acid 1,1-dioxide Derivatives. I. Reaction of Esters with Alkoxides. *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1281(1980).
- 9) Zinnes, H., Lindo, N.A. Sircar, J.C., Schwartz, M.L. and Shavel, Jr. J.: 1,2-Benzothiazines, **6**.

- 3-carbamoyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxides as Anti-inflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **16**, 44(1973).
- 10) Zinnes, H., Comes, R.A. and Shavel, Jr. J.: 1,2-Benzothiazines. III. The preparation of 2H-1,2-Benzothiazin-4(3H)-one 1,1-dioxide by the Acid-Catalized Deacetylation of β -Diketone. *J. Org. Chem.*, **31**, 162(1966).
- 11) Zinnes, H., Comes, R.A., Zuleski, F.R., Cara, A.N. and Shavel, Jr. J.: 1,2-Benzothiazines II. The preparation and Sodium Brohydride Reduction of 3-Acyl-2H-1,2-benzothiazin-4(3H)-one 1,1-dioxides. *J. Org. Chem.*, **30** 2241(1965).
- 12) Finkbeiner, H.: The Carboxylation of Hydantoins. *J. Org. Chem.*, **30**, 3414(1965).
- 13) Stiles, M.: Chelation as a Driving force in Synthesis. II. Use of Magnesium Methyl Carbonate in The Carboxylation and Alkylution of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2598(1959).
- 14) Finkbeiner, H. and Stiles, M.: Chelation as a Driving force in organic reactions. IV. Synthesis of α -Nitro Acid by Control of The Carboxylation-Decarboxylation Equilibrium. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 616(1963).
- 15) Finkbeiner, H.: The Carboxylation of 3-phenyl-2,4-oxazolidinedione. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4588(1965).