

## 2-치환 4-Hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxides와 Dicyclohexylcarbodiimide의 축합환화 반응

서 정 진 · 홍 유 화

유한양행 중앙연구소

(Received January 17, 1987)

Cyclocondensation of 2-Substituted-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxides with Dicyclohexylcarbodiimide

Jung Jin Suh and You Hwa Hong

Yuhan Research Center, Kun Po-Eup, Shi Heung-Gun, Kyung Ki-Do 171, Korea

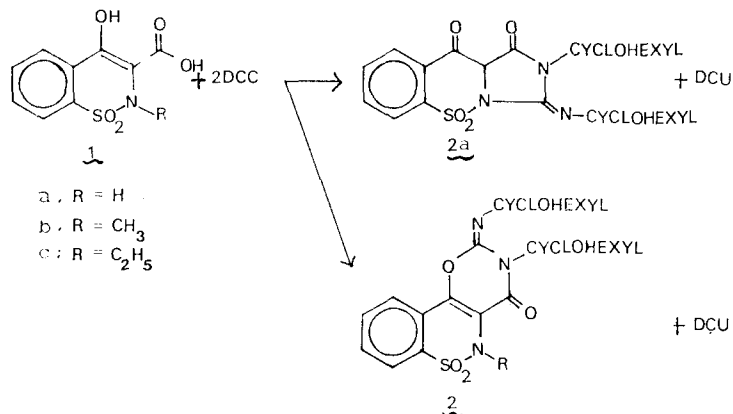
**Abstract**—4-Hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid **1a** was reacted with 2 equivalents of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) to give 2-cyclohexyl-3-cyclohexylimino-4, 5-dihydro-1H-imidazo [1, 5-b] [1, 2] benzothiazine-10, 10a-dihydro-1, 10-dione 5, 5-dioxide **2a** and dicyclohexylurea (DCU). On the other hand 2-substituted-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxide **1b** or **c** was reacted with DCC to give 2-cyclohexylimino-3-cyclohexyl-5-alkyl-4-oxo-2, 5H-1, 3-oxazino [5, 6-c]-1, 2-benzothiazine 6, 6-dioxide **2b** or **c** and DCU.

최근 1, 2-benzothiazines에 관련된 연구는 생리활성을 갖는 화합물들이 많이 나타나고 있는데 힘입어 더욱 활발하게 이루어져 많은 논문이 발표되고 있다.<sup>1,2)</sup> 특히 1, 2-benzothiazine-3-carboxamides(oxicams)<sup>3)</sup>는 항염작용이 우수한 것으로 알려졌고 piroxicam을 대표적인 예로 들 수 있다. oxicams의 합성은 Lombardino et al.,<sup>4,5)</sup> Zinnes et al.,<sup>6,7)</sup> Weeks,<sup>8)</sup> Hammen<sup>9)</sup> 등의 연구자들에 의해 이루어 졌다. 그런데 일반적으로 알려진 amide합성법인 산과 amine을 축합제로서 dicyclohexylcarbodiimide(DCC) 등을 사용하는 경우에 좋은 수율로 carboxamide를 얻기 곤란하다. 이와 같은 결과는 2-치환-4-hydroxy-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1, 1-dioxide가 keto-enol tautomerism이 가능하여  $\beta$ -keto acid에서 볼 수 있는 탈탄산이 용이하게 일어나는 점으로 설명할 수도 있으나 축합제와 경쟁적으로 반응이 일어나는 것으로 추정되었다. 그러므로 저자들은  $\beta$ -keto acid의 한 예인 화합물 **1a** 축합제인 DCC의 반응을 검토하였다(Scheme 1).

화합물 **1a**는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 용액 중에서 2당량의 DCC

와 반응하여 축합화합물을 생성하였고 dicyclohexylurea(DCU)가 부생하였다. 그러나 2 위치의 치환 여하에 따라서 다른 화합물이 생성되었다. 2 위치가 치환되지 않은 **1a**로 부터는 2-cyclohexyl-3-cyclohexylimino-4, 5-dihydro-1H-imidazo [1, 5-b] [1, 2] benzothiazine-10, 10a-dihydro-1, 10-dione 5, 5dioxide **2a**가 형성되었고 2-치환 화합물 **1b, c**의 경우에는 2-cyclohexylimino-3-cyclohexyl-5-alkyl-2, 5H-1, 3-oxazino[5, 6-c]-1, 2-benzothiazine-4(3H)-one 6, 6-dioxide **2b, c**가 각각 합성되었다(Scheme 1). DCC는 ester<sup>10)</sup> dimeric anhydride,<sup>11)</sup> lactone,<sup>12)</sup> peptide,<sup>13)</sup>  $\beta$ -Lactam<sup>14)</sup> 등의 유기합성에 유용하게 이용되어 왔으나 화합물 **1a**의 축합환화반응은 보고된 바 없었다.

화합물 **1<sup>15)</sup>** (0. 04mole)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200ml에 넣고  $-5^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 DCC 18. 15g(0. 088mole)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50ml에 용해한 용액을 저가한다. 3시간 동안 교반 후 실온으로 하여 다시 30분간 교반 후 생성된 DCU를 여과한다. 여액을 농축하고 n-Hexane을 가하여 결정을 얻는다. EtOAc로 재



Scheme 1

결정 하였다. **2a** : 수득율 77%, m.p 148~149°C,  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$  calculated, C : 61.52, H : 6.33, N : 9.78 Found C : 61.60, H : 6.54, N : 9.72 IR(KBr) : 1730(C=O), 1687(C=O), 1370(SO<sub>2</sub>), 1177cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.8~2.5 (m, 20H), 4.20(m, 2H), 7.5~8.3(m, 4H, phenyl) MS : m/e 429(M<sup>+</sup>). **2b** : 수율 85%, mp 186~187°C,  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  Calculated C : 62.29, H : 6.59, N : 9.47 Found C : 62.21, H : 6.57, N : 9.41, IR(KBr) : 1671(C=O), 1347(SO<sub>2</sub>), 1180cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.2~2.5 (m, 22H), 3.22(s, 3H), 3.9(m, 2H), 7.82(m, 4H). MS : m/e 443(M<sup>+</sup>). **2c** : 수득율 70%, mp 173~174°C,  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$  Calculated C : 63.00, H : 6.83, N : 9.18 Found C : 62.90, H : 6.81, N : 9.24, IR(KBr) : 1665(C=O), 1340(SO<sub>2</sub>), 1180cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>), NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.0(t, 3H), 1.2~2.5(m, 22H), 3.9(q, 2H), 7.83(m, 4H, phenyl), MS : m/e 457(M<sup>+</sup>).

## 문헌

- 1) Catsoulacos, P. and Camoutsis, Ch.: *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 1503 (1979).
- 2) Lombardino, J.G. and Kuhla, D.E.: *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. **28**, 73, Academic Press, Inc. (1981).
- 3) Lombardino, J.G. and Wiseman, E.H.: *Trends Pharmacol. Sci.*, **2**, 132 (1981).
- 4) Lombardino, J.G. Wiseman, E.H. and Chiaini, J.: *J. Med. Chem.*, **16**, 493 (1973).
- 5) Lombardino, J.G. and Watson, Jr. H.A.: *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 333 (1976).
- 6) Zinnes, H. Lindo N.A. and Shavel, Jr., J.: *U.S. Patent* 4, 074, 048 (1978).
- 7) Zinnes, H. Lindo, N.A. Sircar, J.C. Schwartz M.L. and Shavel, Jr., J.: *J. Med. Chem.*, **16**, 44 (1973).
- 8) Weeks, P.D.: *European Patent Application* 0076643 (1982).
- 9) Hammen, P.D.: U.S. Patent **4**, 100, 347 (1978).
- 10) Buzas, A. Egnell C. and Freon, P.: *Comp., Rend.*, **225**, 945 (1962).
- 11) Brown, D. Stevenson, R.: *Tetrahedron Letters*, **43**, 3213 (1964).
- 12) Woodward, R.B. Bader, F.W. Bickel, H. Frey A.J. and Kierstead, R.W.: *Tetrahedron*, **2**, 1 (1958).
- 13) Sheehan, J.C. and Hess, G.P.: *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1067 (1955).
- 14) Sheehan J.C. and Henery-Logan, K.R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3089 (1959).
- 15) Unpublished, 1 was prepared from 2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-4(3H)-one 1,1-dioxide and magnesium methyl carbonate.