

단 신

Pyrazolyl-1,4-benzothiazine 유도체의 합성

金景讚 · 金浩植*

대구가톨릭대학교 자연대학 화학과
(2002. 7. 2 접수)

Synthesis of Pyrazolyl-1,4-benzothiazine Derivatives

Kyung Chan Kim and Ho Sik Kim*

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu, Gyeongsan 712-702, Korea
(Received July 2, 2002)

주제어: Pyrazolyl-1,4-benzothiazine류, 분자내 고리화반응

Keywords: Pyrazolyl-1,4-benzothiazines, Intramolecular cyclization

서 론

4*H*-1,4-Benzothiazine(**1**) 유도체들은 질소 원자와 황 원자를 각각 1개씩 가지고 있으며 나유과 같은 기본적인 구조를 가지고 있다(Chart 1).

4*H*-1,4-benzothiazine 유도체들은 항균성, 항염증성, 혈압강하성 및 항암성 등과 같은 다양한 생물학적 활성을 갖고 있다고 보고되었다.¹⁻⁵

본 연구에서는 생리활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구^{6,7}의 일환으로 1,4-benzothiazine 고리에 pyrazole 고리가 비집합된 새로운 pyrazolyl-1,4-benzothiazine 유도체들의 합성에 대하여 보고하고자 한다.

실 험

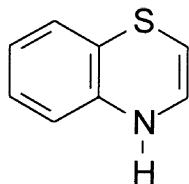
시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였으며, ethyl (ethoxymethylene)cianoacetate를 제외한 모든 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류는 합성하여 사용하였다.¹¹

녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Genesis II FT-IR 분광광도계를 사용하였으며, ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 MS 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

3,4-Dihydro-2-methoxycarbonylmethyl-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazine(3**)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 500 mL 플라스크에 화합물 **2**(5 g, 40 mmol), maleic anhydride (3.92 g, 40 mmol), 진한황산 5방울, 그리고 메탄올 150 mL를 넣고 불중탕에서 5시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 불, *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 화합물 **3**(8.64 g, 91%)



1

Chart 1

을 얻었다. mp: 138-140 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1746, 1667, 1481, 1396; MS(m/z): 237(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.70(s, 1H, NH), 7.38-6.92(m, 4H, aromatic), 3.86(t, *J*-6.6 Hz, 1H, C₂-H), 3.62(s, 3H, CH₃), 2.93(dd, *J*-6.6, 16.2 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 2.57(dd, *J*-6.6, 16.2 Hz, 1H, CH_b of CH₂).

2-Hydrazinocarbonylmethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine(4)의 합성. 환류냉각기가 부착된 200 mL 플라스크에 화합물 3(2 g, 8.44 mmol), hydrazine hydrate(4.22 g, 84.4 mmol), 그리고 에탄올 60 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 냉각고에 하룻밤 방치한 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 화합물 4(1.15 g, 57%)를 얻었다. mp: 190-192 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3298, 3201, 1671, 1650; MS(m/z): 237(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.65(s, 1H, NH), 9.09(s, 1H, NH), 7.37-6.89(m, 4H, aromatic), 4.25(s, 2H, NH₂), 3.83(dd, *J*-5.2, 9.4 Hz, 1H, C₂-H), 2.68(dd, *J*-5.2, 16.0 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 2.25(dd, *J*-5.2, 16.0 Hz, 1H, CH_b of CH₂).

Alkyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate류(5a-f)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 4(1 g, 4.22 mmol), alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류(6.33 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 methyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate(5a) 1.02 g(70%)을 얻었다. mp: 222-224 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3473, 3362, 1727, 1666, 1623, 1389, 1262; MS(m/z): 346(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.75(s, 1H, NH), 7.79(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.49-6.94(m, 4H, aromatic), 4.06(t, *J*-7.0 Hz, 1H, C₂-H), 3.74(s, 3H, CH₃), 3.65(dd, *J*-7.0, 17.1 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 3.24(dd, *J*-7.0, 17.1 Hz, 1H, CH_b of CH₂). The NH₂ proton signal was not observed.

Ethyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate(5b). 흰색 결정, 수율: 43%; mp: 224-226 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3461, 3339, 1727, 1666, 1621, 1390, 1261; MS(m/z): 360(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.76(s, 1H, NH), 7.77(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.55-6.90(m, 4H, aromatic), 4.22(q,

J-7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.06(t, *J*-7.0 Hz, 1H, C₂-H), 3.65(dd, *J*-7.0, 17.1 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 3.27(dd, *J*-7.0, 17.1 Hz, 1H, CH_b of CH₂), 1.26(t, *J*-7.0 Hz, 3H, CH₃).

n-Propyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate(5c). 흰색 결정, 수율: 82%; mp: 220-222 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3450, 3319, 1728, 1665, 1620, 1338, 1262; MS(m/z): 374(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.76(s, 1H, NH), 7.78(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.47-6.92(m, 4H, aromatic), 4.13(t, *J*-6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.05(t, *J*-6.6 Hz, 1H, C₂-H), 3.64(dd, *J*-7.0, 17.1 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 3.27(dd, *J*-7.0, 17.1 Hz, 1H, CH_b of CH₂), 1.67(sextet, *J*-7.2 Hz, 2H, CH₂), 0.93(t, *J*-7.2 Hz, 3H, CH₃).

Isopropyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate(5d). 흰색 결정, 수율: 58%; mp: 206-208 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3466, 3352, 1725, 1667, 1621, 1386, 1262; MS(m/z): 374(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.76(s, 1H, NH), 7.74(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.42-6.94(m, 4H, aromatic), 5.06(septet, *J*-6.4 Hz, 1H, CH), 4.05(t, *J*-7.2 Hz, 1H, C₂-H), 3.64(dd, *J*-7.0, 17.2 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 3.27(dd, *J*-7.2, 17.2 Hz, 1H, CH_b of CH₂), 1.27(d, *J*-6.0 Hz, 6H, 2CH₃).

n-Butyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate(5e). 흰색 결정, 수율: 72%; mp: 182-184 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3452, 3325, 1728, 1667, 1619, 1381, 1258; MS(m/z): 388(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.76(s, 1H, NH), 7.77(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.46-6.93(m, 4H, aromatic), 4.18(t, *J*-6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.06(t, *J*-7.0 Hz, 1H, C₂-H), 3.65(dd, *J*-7.0, 17.0 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 3.27(dd, *J*-7.0, 17.0 Hz, 1H, CH_b of CH₂), 1.64(qintet, *J*-7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.37(sextet, *J*-7.0 Hz, 2H, CH₂), 0.91(t, *J*-7.0 Hz, 3H, CH₃).

2-Ethylhexyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate(5f). 흰색 결정, 수율: 72%; mp: 178-180 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3482, 3366, 1730, 1667, 1610, 1385, 1258; MS(m/z): 444(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.76(s, 1H, NH), 7.76(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.44-6.92(m, 4H, aromatic), 4.10(d, *J*-7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.05(t, *J*-7.0 Hz, 1H, C₂-H), 3.64(dd, *J*-7.0, 17.0 Hz, 1H, CH_a of CH₂), 3.27(dd, *J*-7.0,

17.0 Hz, 1H, CH₃ of CH₂), 1.72-1.52(m, 2H, CH₂), 1.46-1.18(m, 7H, CH(CH₂)), 0.87(t, *J*=7.0 Hz, 6H, 2CH₃).

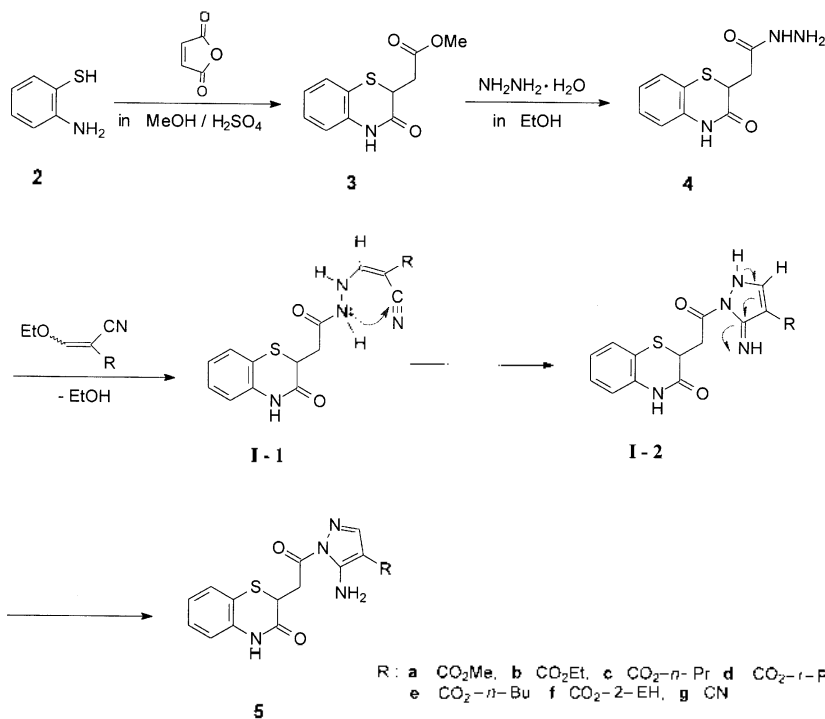
5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile(5g)의 합성. 환류 냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **4**(1 g, 4.22 mmol), ethoxymethylenemalononitrile(0.77 g, 6.33 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 침입여과하고 에탄올과 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 화합물 **4 g**(0.70 g, 53%)을 얻었다. mp: 187-189 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3424, 3297, 2225, 1719, 1669, 1623, 1386; MS(*m/z*): 313(M⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.76 (s, 1H, NH), 8.00(s, 2H, NH₂), 7.88(s, 1H, pyrazole C₅-H), 7.41-6.93(m, 4H, aromatic), 4.03(t, *J*=7.0, Hz, 1H, C₂-H), 3.63(dd, *J*=7.0, 17.1 Hz, 1H, CH₂ of CH₂), 3.26(dd, *J*=7.0, 17.1 Hz, 1H, CH₂ of CH₂).

2-[2-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-oxoethyl]-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazine (6**)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 200 mL 플라스크에 화합물 **4**(1 g, 4.22 mmol), 아세틸아세톤(0.85 g, 8.44 mmol), 그리고

디옥산 50 mL를 넣고 기름중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 냉장고에 하룻밤 방치한 후 생성된 결정을 침입여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 화합물 **6**(0.70 g, 55%)을 얻었다. mp: 180-182 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3209, 1738, 1667, 1483, 1379; MS(*m/z*): 301(M⁺); ¹H NMR(CDCl₃, δ): 8.58(s, 1H, NH), 7.35-6.85(m, 4H, aromatic), 5.98(s, 1H, pyrazole C₅-H), 4.22(t, *J*=7.0 Hz, 1H, C₂-H), 3.89(dd, *J*=7.0, 17.4 Hz, 1H, CH₂ of CH₂), 3.42(dd, *J*=7.0, 17.4 Hz, 1H, CH₂ of CH₂), 2.56(s, 3H, CH₃), 2.23(s, 3H, CH₃).

결과 및 고찰

2-Aminothiophenol(**2**)을 에테르 혹은 톨루엔 용액중에서 maleic anhydride와 반응시켜 3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazin-2-acetic acid의 합성은 이미 보고^[4,7]되어있는데, 본인들은 2-aminothiophenol과 maleic anhydride를 황산 촉매하에서 메탄올 용매에서 환류시켜 3,4-dihydro-2-methoxycarbonylmethyl-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazin(**3**)을 합성하였다(Scheme 1). 화합물 **3**



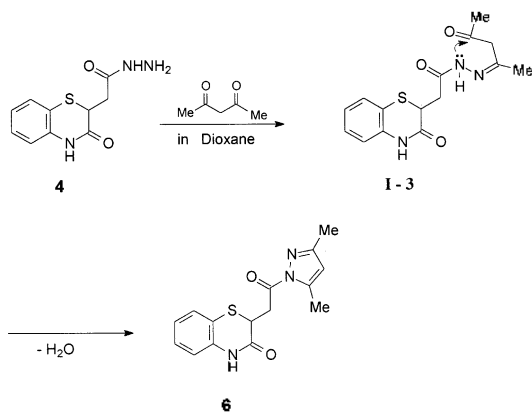
Scheme 1

의 구조는 IR 스펙트럼에서 1746, 1667 cm^{-1} 에서 각각 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 3.62 ppm에서 나타난 메톡시기의 메틸 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 3을 에탄올 용액중에서 같은 당량의 hydrazine hydrate와 반응시키니 반응이 일어나지 않아서 과량의 10당량의 hydrazine hydrate와 반응시켜 2-hydrazino-carbonylmethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine(4)을 합성하였다. 그리고 화합물 4를 methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl 및 2-ethylhexyl 등과 같은 알킬기를 가진 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류 또는 ethoxymethylenemalononitrile과 반응시켜 분자내 고리화반응에 의해¹¹ alkyl 5-amino-1-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate류(5a-f) 및 5-amino-1-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile(5g)을 합성하였다. 즉, 화합물 4가 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류 혹은 ethoxymethylenemalononitrile과 반응하여 에탄올 한 분자가 이탈되면서 중간체 1-1이 생성되고, 질소 원자의 비공유전자가 니트릴기의 탄소 원자를 공격하여 분자내 고리화반응으로 중간체 1-2를 거쳐 화합물 5가 생성되는 것으로 생각한다(Scheme 1).

화합물 5a-f의 구조확인용 IR 스펙트럼에서 3482-3319 cm^{-1} 에서 나타난 아미노기의 흡수띠와 1730-1665 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 7.79-7.74 ppm에서 나타난 pyrazole C₄-H의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 5g의 구조확인용 IR 스펙트럼에서 3424, 3297 cm^{-1} 에서 각각 나타난 아미노기의 흡수띠, 2225 cm^{-1} 에서 나타난 시아노기의 흡수띠 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 8.00 ppm에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크, 7.88 ppm에서 나타난 pyrazole C₄-H의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

한편 화합물 4를 아세트알리세론과 니옥산 용액중에서 반응시켜 분자내 고리화반응에 의해¹⁰ 2-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxoethyl]-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine(6)을 합성하였다. 즉, 화합물 4를 아세트알리세론과 같은 β -디케톤류와 반응시키니 김지술에서 분자내 탈수반응이 일어나고 중간체 1-3의 분자내 고리화반응에 의하여 pyrazole 고리가 생성된 화합물 6을 합성할 수 있었다(Scheme 2).



Scheme 2

화합물 6의 구조확인용 IR 스펙트럼에서 1738, 1667 cm^{-1} 에서 각각 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 2.46, 2.16 ppm에서 각각 나타난 pyrazole에 있는 두개의 메틸기 양성자 피이크, 6.21 ppm에서 나타난 pyrazole C₄-H의 양성자 피이크로 확인하였으며, 또한 MS 스펙트럼으로도 확인하였다.

앞으로 본 연구에서 합성한 화합물 뿐만 아니라, 더 많은 benzothiazine 유도체들을 합성한 다음 생물학적 활성에 대한 연구도 계속 진행하여 신항생물질 및 신농약개발의 활용여부에 대해서도 연구되어야 할 것이다.

본 연구는 2002학년도 대구가톨릭대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었기에 감사드립니다.

인용 문헌

- Sainsbury, M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1984; Vol. 3, pp 1031-1038.
- Gupta, R. R. *Phenothiazines and 1,4-Benzothiazines. Chemical and Biomedical Aspects*; Elsevier Sci. Pub., 1988; pp 163-269.
- Fringuelli, R.; Schiaffella, F.; Bistoni, F.; Pitzurra, L.; Vecchiarelli, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 103.
- Fringuelli, R.; Schiaffella, F.; Vecchiarelli, A. *J. Chemotherapy* **2001**, *13*, 9.
- Shah, A.; Naliapara, Y.; Sureja, D.; Motohashi, N.; Kawase, M.; Miskolci, C.; Szabo, D.; Molnar, J. *Anti-cancer Res.* **1998**, *18*, 3001.
- Kim, H. S.; Chung, J. Y.; Kim, E. K.; Park, Y. T.; Hong,

- Y. S.; Lee, M. K.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1855.
7. Kim, H. S.; Kim, E. K.; Kim, S. S.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 39.
8. Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *Heterocycles* **1998**, *49*, 557.
9. Kim, H. S.; Kwag, S. T.; Choi, K. O.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Fujivara, N.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 103.
10. Kim, H. S.; Kwag, S. T. *J. Korean Chem. Soc.* **2000**, *44*, 229.
11. Kim, H. S.; Choi, K. O.; Lee, H. C.; Kwag, S. T.; Kurasawa, Y. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45*, 454.
12. Kim, H. S.; Jeong, W. Y.; Choi, K. O.; Lee, S. U.; Kwag, S. T.; Lee, M. K. *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, *46*, 37.
13. Horing, E. C. *Organic Syntheses*; Parham, W. E., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1955; Collective Vol. 3, pp 395-397.
14. Gupta, R. R.; Kumar, R. *Synthetic Commun.* **1987**, *17*, 229.
15. Gupta, R. R.; Gautam, R. K.; Kumar, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 171.
16. Mukherji, S. K.; Jain, M.; Gupta, A.; Saraswat, V.; Gupta, R. R. *Ind. J. Chem.* **1994**, *33B*, 990.
17. Okafor, C. O.; Akpuaka, M. U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 159.
-