

3-머캅토-4H피롤로피리딘의 합성

마 은 숙*

대구가톨릭대학교 약학대학

(Received September 30, 2002; Revised November 18, 2002)

Synthesis of 3-mercapto-4H-pyrrolopyridine

Eun-sook Ma*

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang, 712-702, Korea

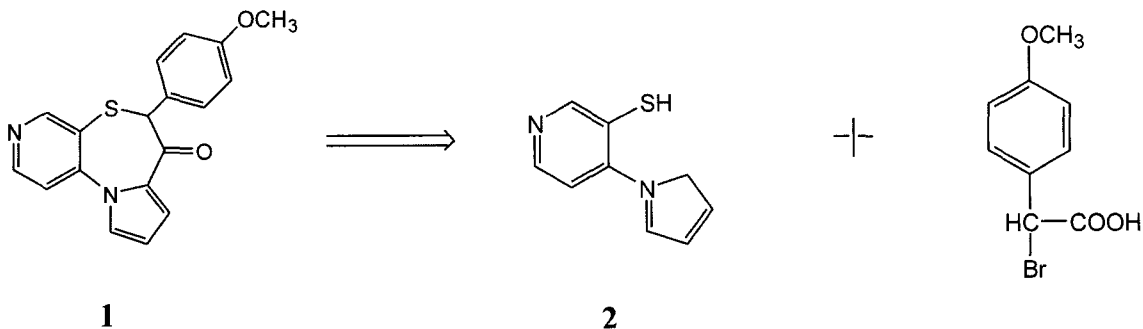
Abstract — Dilithiation of 4-(pivaloylamino)pyridine (5) followed by reaction with tetraisopropylthiuram disulfide(TITD) gave rise to 3-(diisopropylidithiocarbamato)-4-(pivaloylamino)pyridine (6). 3-Mercapto-4H-pyrrolopyridine(2) was synthesized from compound 6 by two methods. The first method was that compound 6 was treated with 5M-HCl to form 2-t-butylthiazolo[5,4-c]pyridine (7) and hydrolysed in refluxing 10% NaOH and solid NaOH to prepare bis(4-amino-3-pyridyl)disulfide (8). And compound 8 was reacted with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran and NaBH₄ to afford compound 2. The second method was that compound 6 was hydrolysed with 10% NaOH and followed to react with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran to form compound 11. And then compound 11 was treated with 20% ethanolic KOH solution to synthesize compound 2.

Keywords □ Dilithiation, 3-mercapto-4H-pyrrolopyridine, tetraisopropylthiuram disulfide (TITD), bis (4-amino-3-pyridyl) disulfide, 2,5-dimethoxytetrahydrofuran

질소와 황을 포함하고 있는 benzothiazepine 유도체는 다양한 생물활성을 나타내는 화합물이다. 특히 2-aryl-1,5-benzothiazepine-4(5H)-one은 thiazesim과 같은 항우울제¹⁾로, diltiazem과 같은 고혈압치료제,²⁻⁴⁾ 그리고 BTM-1086 같은 케양치료제⁵⁾ 등으로 사용되는 의약품의 골격구조에 해당한다. 이들 화합물 중에서 pyrrole 환을 포함한 pyrrolobenzothiazepine 유도체가 약물학적으로 관심이 있는 화합물의 전구체로 개발되고 있다.⁶⁻⁹⁾ 또한 benzene 환 대신에 pyridine 환을 가진 pyridothiazepine도 개발되고 있으며 이중 pyrido[2,3-b][1,5]benzothiazepine 유도체는 anti-HIV 치료제로, 2-dialkylaminoalkylpyrido1-1,4-thiazepine-5-one은 H₁ 항히스타민 활성이 있음이 보고되어 있다.¹⁰⁻¹³⁾ 그러나 pyridothiazepine은 benzothiazepine에 비해 합성에 어려움이 있어 유도체의 개발이 미흡한 실정이다. 그러므로 약리학적인 활성의 증대 및 다양성을 위하여 pyrrole 환을 가진 pyrrolopyridothiazepine 유도체 합성이 요구된다.

본 실험에서는 pyrrolopyridothiazepine 유도체(1)의 합성을 위하여 Scheme 1과 같이 retrosynthesis하여 여러 가지 유도체 합성에 기본 골격으로 사용될 수 있는 3-mercapto-4H-pyrrolopyridine(2)를 합성하고자 하였다. 화합물 2의 합성에 있어서의 문제점은 SH기의 도입이다. 그러므로 SH기의 효과적인 도입을 위하여 출발물질로 4-aminopyridine을 사용하여 pivaloyl chloride와 반응시켜 4-(pivaloylamino)pyridine을 합성하고,¹⁴⁾ -78°C에서 2.5M *n*-BuLi을 가하여 dilithio intermediate를 생성시키고 tetraisopropylthiuram disulfide(TITD)를 가하여 dithiocarbamate 유도체를 합성한다.¹⁵⁾ 이 화합물을 산으로 처리하여 thiazolopyridine 유도체를 합성하고 이를 염기 조건 하에서 개환하여 bis(4-amino-3-pyridyl)disulfide를 얻는다. 이를 pyrrole화하고 NaBH₄로 환원시켜 bis체를 mono체로 합성하는 4단계 반응으로 최종생성물을 합성하고자 하였다. 다른 방법으로는 dithiocarbamate 유도체를 먼저 염기 조건 하에서 가수분해시켜 pivaloyl기를 제거하여 mono-amine 기를 가진 화합물을 합성한다. 이를 pyrrole화시키고 염기 조건 하에서 dithiocarbamate기를 cleavage하여 최종생성물을 얻는 3단계 반응을 실시하고, 이들 두 가지 방법으로부터 합성상의 용이성 및 수득률을 비교하고자 하였다.

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-850-3621 (팩스) 053-850-3602
(E-mail) masook@cuth.cataegu.ac.kr



Scheme 1.

실험방법

시약 및 기기 - 본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich 사와 Fluka 사에서 특급을 구입하여 사용하였고, 각종 용매는 일급을 사용하였다. Methylene chloride와 tetrahydrofuran(THF)는 금속 Na 존재 하에서 24시간 이상 증류하여 수분을 제거하여 사용하였고 다른 용매는 molecular sieve 4Å으로 탈수하여 사용하였다. 용접은 Gallenkamp 595-030G를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Jasco FT-IR 300E spectrometer를 사용하여 측정하였다. NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 200 MHz spectrometer를 사용하여 tetramethylsilan (TMS)를 내부표준물질로 하여 CDCl₃를 용매로 사용하였으며, chemical shift는 δ(ppm)으로 표시하였고 coupling constant는 Hz로 나타내었다. 질량분석은 Shimadzu QP-5000을 사용하여 측정하였다. TLC plate는 Merck의 Kieselgel 60 F₂₅₄(Art. 5715)를 사용하였고, column chromatography용 충전제는 Kieselgel 60(Merck Art. 9385, 230~400 mesh)를 사용하였다.

합성

4*H*-Pyrrolopyridine(3)의 합성¹⁶⁾ - 4-Aminopyridine (4.7 g, 0.05 mol)을 빙초산 65 ml에 현탁시킨 액에 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (13.2 g, 0.1 mol)의 빙초산 25 ml를 실온에서 서서히 가한다. 질소 기류 하에서 반응혼합물을 100°C 유욕에서 30분간 반응시키고 실온으로 냉각시킨 후 감압 농축하고 잔류액을 에테르로 수회 추출하고 포화 NaHCO₃, 물로 세척하고 건조시킨다. 건조된 에테르 층을 여과한 후 여액을 감압 농축하고 column chromatography(ethyl acetate: *n*-hexane=1:5)를 실시하여 순수한 화합물을 얻었다.

yield : 6.3 g(86.8%), mp : 85.7~86.3°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 6.40(2H, t, β-pyrrole-H), 7.20(2H, t, α-pyrrole-H), 7.29(2H, d, *J*=6.1Hz, ArH), 8.62(2H, d, *J*=5.8 Hz, ArH)

3-*n*-Butyl-4*H*-Pyrrolopyridine(4)의 합성 - 화합물 3 (1 g, 6.94 mmol)을 무수 tetrahydrofuran 100 ml에 용해시키고 반응

혼합물을 -78°C로 냉각시킨 후 2.5M *n*-butyllithium(6.25 ml, 13.9 mmol)을 천천히 가한다. 반응 온도를 0°C로 올린 후 실온에서 1시간 교반시키고 반응 온도를 다시 -78°C로 냉각시키고 sulfur powder를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 반응시킨다. TLC로 출발물질이 사라짐을 확인하고 반응혼합물에 얼음 물을 천천히 가한 후 ethyl acetate로 3회 추출하고 여과, 건조하여 crude compound를 얻었다. 이를 column chromatography (ethyl acetate: *n*-hexane=1:5)를 실시하여 순수한 백색 결정물 얻었다.

yield : 3.15 g(63%)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.95(3H, t, CH₃), 1.30~1.50(2H, m, CH₂), 1.67~1.82(2H, m, CH₂), 2.82(2H, t, CH₂), 6.39(2H, t, β-pyrrole-H), 7.12(2H, t, α-pyrrole-H), 7.20(2H, t, ArH), 8.50(1H, d, *J*=5.4Hz, ArH)

4-(Pivaloylamino)pyridine (5)의 합성 - 4-Aminopyridine (18.82 g, 0.2 mol)의 무수 염화 메틸렌 90 ml 용액에 triethyl amine 27 ml를 가하고 0°C로 냉각시킨 반응혼합물에 pivaloyl chloride (24.33 ml, 0.2 mol)의 무수 염화 메틸렌 36 ml 용액을 1시간 동안 서서히 가한다. 실온에서 6시간 반응시킨 후 물을 가하고 염화 메틸렌으로 3회 추출하고 유기층을 포화 NaHCO₃, 물로 세척하고, 역으로 물층을 염화 메틸렌으로 재 추출하여 두 유기층을 합한다. 유기층을 MgSO₄로 건조, 여과하고 여액을 감압 농축하여 얻은 결정을 ethyl acetate/*n*-hexane으로 재결정시켜 순수한 백색결정을 얻었다.

yield : 30.41 g(85.3%), mp : 135~137°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 3507, 2967, 1701, 1591

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.33(9H, s, -C(CH₃)₃), 7.51(2H, d, *J*=6.1Hz, ArH), 7.61(1H, brs, NH), 8.48(2H, d, *J*=5.8Hz, ArH)

Tetraisopropylthiuram disulfide(TITD)의 합성 - 40% NaOH 용액 (57.2 g in 145 ml H₂O)과 diisopropylamine (200 ml, 1.43 mol)의 혼합물을 -10°C의 빙욕 중에서 CS₂ 용매 중에 1시간 동안 서서히 가한다. 물 2000 ml에 potassium ferricyanide (475 g, 1.44 mol)를 용해시키고 0°C 빙욕에서 2시간에 걸쳐 위의 반응액에 서서히 가한다. 실온에서 2시간 더 교반시켜 생성

된 연두색의 침전물을 염화 메틸렌(3×1000 ml)으로 추출하고 물로 수회 세척, 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과한 여액을 감압 농축하여 황색의 고체를 얻었다. 이를 methylene chloride와 *n*-hexane으로 재결정하여 순수한 황색 침상 결정을 얻었다.

yield : 186.28 g(73.9%), mp : 114~116°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.52(12H, s, -CH(CH₃)₂×2), 1.56 (12H, s, -CH(CH₃)₂×2), 5.00(4H, very brs, -CH×4)

3-(*N,N*-Diisopropylthiocarbamato)-4-(pivaloylamino)pyridine(6)의 합성 - 화합물 5 (17.82 g, 0.1 mol)을 무수 tetrahydrofuran 160 ml에 용해시키고 반응혼합물을 -78°C로 냉각시킨 후 2.5M *n*-butyllithium (84 ml, 0.21 mol)을 2시간에 걸쳐 서서히 가하고 음이온이 충분히 생성되도록 교반 시킨다. 반응 혼합물을 0°C 까지 온도를 올리고 백색 침전이 생길 때까지 교반 시간 후 -78°C로 다시 냉각시키고 무수 THF 140 ml에 TITD (35.24 g, 0.1 mol)을 녹인 용액을 2 시간 동안 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 액이 맑아질 때까지 반응시키고 TLC로 반응의 종결을 확인한다. 반응혼합물에 물 180 ml를 가한 후 ethyl acetate로 3회 추출하여 합한 유기층을 물로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과한 여액을 감압 농축하여 황갈색의 고체상 물질은 얻었다. 이를 ethyl acetate/*n*-hexane으로 재결정하여 순수한 화합물 22 g(71.3%)를 얻었다. 모액을 농축하고 column chromatography(ethyl acetate: *n*-hexane=1:3)를 실시하여 5.4 g(15.3%)을 더 얻어 30.62 g의 순수한 백색의 광택있는 화합물을 얻었다.

yield : 30.62 g(86.6%), mp : 117~119°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 3450, 2965, 1686, 1591

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s, -C(CH₃)₃), 1.53(12H, brs, -C(CH₃)₂×2), 4.80(2H, very brs, -CH×2), 8.37(1H, d, *J*=5.5Hz, ArH), 8.50(1H, s, ArH), 8.60(1H, d, *J*=5.5Hz, ArH)

2-*t*-Butylthiazolo[5,4-*c*]pyridine(7)의 합성 - 화합물 6 (10 g, 45.25 mol)을 5.0M-HCl 용액 155 ml를 가한 후 5 시간 교반 환류 시키고 TLC로 반응이 종결되었음을 확인하고 실온으로 냉각한다. 반응 혼합물을 에테르 70 ml로 세척하고 남은 수층을 20% NaOH 용액으로 중화시킨다. 수층을 염화 메틸렌(100 ml×3)으로 추출하여 합하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과한 여액을 감압 농축하여 황백색의 결정을 얻었다. 이를 에테르와 *n*-hexane으로 재결정하여 백색의 침상 결정을 얻었다.

yield : 8.63 g(99.2%), mp : 52~54°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 2960, 1580, 1510, 1440

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.60(9H, s, -C(CH₃)₃), 8.29(1H, d, *J*=6.7Hz, ArH), 8.73(1H, d, *J*=6.4Hz, ArH), 10.04(1H, s, ArH)

Bis(4-amino-3-pyridyl)disulfide(8)의 합성 - 10% 수용성 NaOH 용액 65 ml에 화합물 7 (5 g, 26.04 mmol)을 가하고 6 시간 가열 환류 시킨 후 반응 혼합물의 윗면에 오일상의 물질이

존재하면 solid NaOH 6.5 g을 가하고 다시 6시간 더 가열 환류 시켜 반응이 완전히 종결되게 한다. 반응 혼합물을 냉각시키고 염화 메틸렌으로 세척하고 남은 염기성 수층을 진한 염산으로 중화하여 생성되는 다량의 염화나트륨은 여과시켜 제거한다. 여액에 ethyl acetate를 가하고 연속 추출장치에서 2일간 추출하여 유기층을 취하고 남은 수층으로 부터 수회 뜨거운 ethyl acetate로 재 추출하여 유기층을 합하고 무수 MgSO₄로 건조시킨다. 여과하여 얻은 유기층을 농축하여 황색의 결정을 얻었다. 재결정은 methylene chloride와 *n*-hexane으로 실시하여 미백색의 순수한 결정을 얻었다.

yield : 3.58 g(55%), mp : 136~138°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 3389, 1634, 1536

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 6.71(2H, d, *J*=5.8Hz, ArH), 7.70(1H, s, ArH)

EIMS(*m/z*) : 250(M⁺)

Bis(4H-pyrrolo-3-pyridyl)disulfide(9)의 합성 - 화합물 8 (5 g, 0.02 mol)를 사용하여 화합물 3의 합성 방법과 동일하게 실시하였고, 정제는 column chromatography(ethyl acetate : *n*-hexane=1:3)를 이용하여 행하였다.

yield : 2.2 g(31.3%), mp : 115.3~116.8°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 1648, 1568

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 6.35(2H, t, β-pyrrole-H), 6.89(2H, t, α-pyrrole-H), 7.16(1H, d, *J*=5.3Hz, ArH), 8.53(1H, d, *J*=5.2Hz, ArH), 8.67(1H, s, ArH)

EIMS(*m/z*) : 175(M⁺/2)

4-Amino-3-(*N,N*-diisopropylthiocarbamato)pyridine(10)의 합성 - 화합물 6 (3g, 8.5 mmol)을 메탄올 30 ml에 용해시키고 빙욕 중에서 10% NaOH 용액 60 ml를 가하고 실온에서 18 시간 반응시킨다. 반응이 진행됨에 따라 백색 결정이 석출된다. 결정을 여과하고 물로 수회 세척하여 얻은 결정을 메탄올과 물로 재결정하여 순수한 백색 결정을 얻었다.

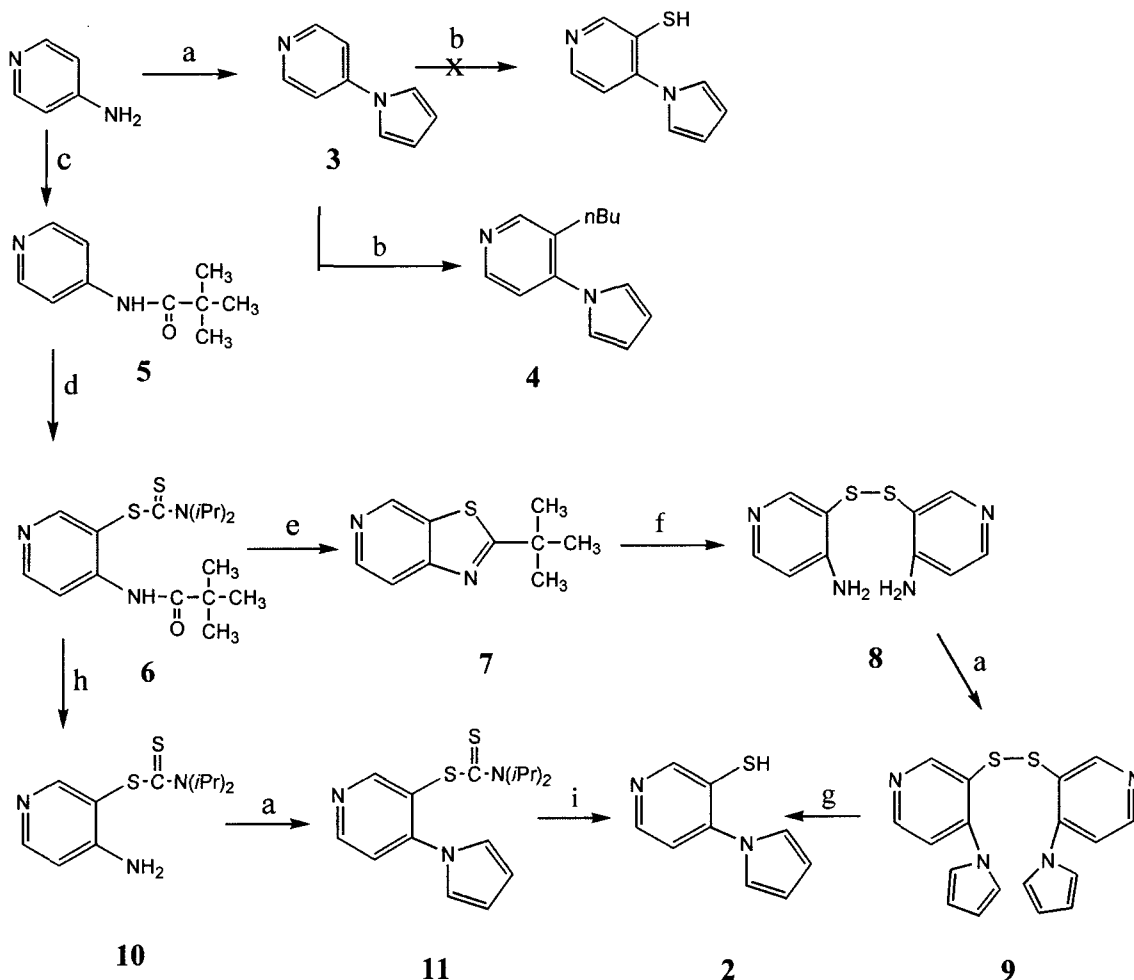
yield : 2.24 g(98%), mp : 119~201°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 3413, 2965, 1630, 1586

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.51(12H, brs, -C(CH₃)₂×2), 4.79(2H, very brs, -CH×2), 6.40(1H, d, *J*=5.6Hz, ArH), 7.27(1H, s, ArH), 8.25(1H, d, *J*=5.2Hz, ArH)

EIMS(*m/z*) : 269(M⁺)

4H-Pyrrolo-3-(*N,N*-diisopropylthiocarbamato)pyridine(11)의 합성 - 화합물 10 (2 g, 7.43 mmol)을 사용하여 화합물 3의 합성 방법과 동일하게 실시하였고 정제는 column chromatography(ethyl acetate: *n*-hexane=1:3)를 이용하여 행하였다.

yield : 1.5 g(63.5%), IR(neat) cm⁻¹ : 2972, 2893, 1658, 1450, 1381



a) 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, acetic acid glacial, 100°C, 30 min, b) 2.5M *n*-butyllithium, -78°C, S, anhydrous THF, c) pivaloyl chloride, 0°C, anhydrous dichloromethane, Et₃N, d) TITD, 2.5M *n*-butyllithium, -78°C, anhydrous THF, e) 5M-HCl, reflux, 5h, f) 5M-NaOH, solid NaOH, reflux, 18h, g) NaBH₄, anhydrous ethanol, reflux, 1h, h) 10% NaOH, methanol, rt, 24h, i) 20% ethanolic KOH, rt, 12h

Scheme 2 – Synthesis of 3-mercapto-4H-pyrrolopyridine(2).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(12H, brs, -C(CH₃)₂×2), 4.70(2H, very brs, -CH×2), 6.30(2H, t, β-pyrrole-H), 7.03(2H, t, α-pyrrole-H), 7.29(1H, d, *J*=5.4Hz, ArH), 8.67(1H, s, ArH), 8.70(1H, s, ArH)

EIMS(*m/z*) : 319(M⁺)

3-Mercapto-4H-pyrrolopyridine(2)의 합성 – A) 화합물 9 를 출발 물질로 사용 : 화합물 9 (1.65 g, 4.7 mmol)을 무수 에탄올 20 ml에 가하고 환류 시키면서 NaBH₄를 소량씩 가한다. 1시간 동안 가열 환류 시킨 후 에탄올을 모두 제거하고 잔류물에 물을 조심스럽게 가하고 염화 메틸렌으로 추출하고 추출액을 무수 MgSO₄로 건조시킨다. 이를 여과한 후 여액을 감압 농축하여 얻은 잔류물을 column chromatography(ethyl acetate: *n*-hexane =1:1)를 실시하여 순수한 백색 결정의 화합물을 얻었다. yield : 670 mg (81%)

B) 화합물 11 을 출발 물질로 사용: 화합물 11 (1.5 g, 4.7

mmol)에 20% ethanolic KOH 30 ml를 가하고 실온에서 12시간 반응시킨 후 TLC로 반응이 종결되었음을 확인하고 묽은 염산으로 중화시킨다. 반응혼합물을 반량이 되도록 농축하고 염화 메틸렌으로 수회 추출하여 얻은 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨다. 이를 여과한 후 여액을 방법 A와 동일하게 처리하였다. yield : 587.6 mg(71%)

mp : 122.6~123.8°C, IR(KBr) cm⁻¹ : 2560, 1480, 1320

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.37(1H, s, SH), 6.33(2H, t, β-pyrrole-H), 6.95(2H, t, α-pyrrole-H), 7.15(1H, d, *J*=5.2Hz, ArH), 8.53(2H, s, ArH)

EIMS(*m/z*) : 176(M⁺)

결과 및 고찰

전체적인 합성 과정을 Scheme 2에 나타냈으며 각 화합물의

합성은 NMR, IR, mass spectrum 등으로 확인하였다. 방향족 화합물의 직접적인 ortho lithiation은 선택성 높은 친전자성 치환 반응에 매우 유용한 방법이다. 그러므로 4-aminopyridine을 출발 물질로 사용하여 2,5-dimethoxytetrahydrofuran과 반응시켜 4H-pyrrolopyridine(3)을 합성하고 이를 2.5M *n*-butyllithium으로 ortho lithiation시킨 후 elemental S를 가하여 반응시켰다. 그 결과 SH기 대신에 *n*-butyl기가 치환된 화합물 4가 얻어졌다. 이는 pyridine, pyrimidine과 같은 π -electron deficient heterocycle은 alkylolithium 같은 nucleophilic metalating agent에 의한 proton abstraction이 친핵체의 공격에 의해 대체되므로 친전자체를 치환시킬 수 없게 된다. 즉 4-aminopyridine의 ortho lithiation에 의한 SH기의 직접적인 도입이 불가능하다. 그러므로 NH₂기를 pivaloyl 기로 변형시킴으로서 pivaloyl group 내의 oxygen의 regioselective protophilic attack이 용이하게 되어 dilithio intermediate를 생성한다. 이 중간체는 친핵체에 의한 공격을 막아 친전자체의 공격이 이루어지도록 한다. 그러나 친전자체로서 elemental sulfur를 직접 반응시켜 얻어진 thiol 화합물은 상당히 많은 부산물의 생성으로 인하여 깨끗한 생성물을 고득률로 얻을 수 없었다. 이를 보완하기 위하여 TITD를 사용하여 높은 득률로 amino기의 ortho 위치에 S기를 도입할 수 있는 방법을 이용하였다.

4-Aminopyridine을 출발물질로 사용하여 pivaloyl chloride로 4-(pivaloylamino)pyridine(5)을 합성하고 이를 -78°C에서 2.5M *n*-butyllithium으로 dilithio intermediate를 생성시킨 후 TITD를 가하여 dithiocarbamate 유도체 6을 합성하였다. TITD는 carbon disulfide, diisopropylamine, potassium ferricyanide를 사용하여 0°C에서 직접 합성하여 사용하였다. 화합물 6에 5M-HCl을 가하고 가열 환류시켜 2-*tert*-butylthiazolo[5,4-*c*]pyridine(7)을 얻었으며, 이는 1.53 ppm에서 나타났던 isopropyl기가 사라짐으로서 확인하였다. 화합물 7을 aqueous 10% NaOH로 6시간 가열 환류시킨 후 solid NaOH를 가하고 반응시켜 bis(4-amino-3-pyridyl)disulfide (8)을 합성하였다. 이 화합물은 물에 대한 용해도가 커서 유기 용매로의 추출이 용이하지 않아 연속 추출장치에서 2일간 추출하여 얻었다. 화합물 8을 빙초산에 용해시키고 2,5-dimethoxytetrahydrofuran을 가하고 100°C에서 30분간 반응시켜 pyrrole 유도체 9를 합성하였으나 수득률이 매우 낮았다. Pyrrole 환의 생성은 NMR 스펙트럼에서 6.35 ppm에서 β -pyrrole의 수소와 6.89 ppm에서 α -pyrrole 수소가 나타난 것으로 확인할 수 있었다. 최종생성물 3-mercapto-4H-pyrrolopyridine(2)은 disulfide체를 NaBH₄로 환원하여 얻었으며, 3.37 ppm에서 SH기의 proton peak로 합성을 확인하였다. 이 합성 방법은 화합물 8과 9의 합성 과정에서 정제의 어려움과 득률이 낮은 단점이 있었다.

그러므로 수득률의 증가와 조작상의 용이성을 위하여 화합물

6을 사용하여 10% NaOH로 가수분해시켜 mono-amine 유도체 10을 고득률로 얻고, 이를 화합물 9의 합성방법과 동일하게 실시하여 pyrrole 유도체 11을 합성하였다. 이때 장시간 반응시키면 amino기가 acetyl화되고 ortho 위치의 dithiocarbamate와 반응하여 2-methylthiazolo[5,4-*c*]pyridine이 생성되므로 반응시간을 너무 길게 하면 득률이 감소된다. 최종 생성물 2는 20% ethanolic KOH 용액과 반응시켜 얻었다. 이상의 두 가지 합성 방법에 있어서 후자의 방법은 전자의 방법보다 1 단계 감소할 뿐만 아니라 합성 방법이 용이하며 전체 수득률도 증가되는 장점이 있었다.

문 헌

- 1) Krapcho, J., Spitzmiller, E. R., and Turk, C. F. : Substituted 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ones and 3,4-dihydro-2-phenyl-(2H)-1,6-benzothiazepin-5(6H)-ones. *J. Med. Chem.* **6**, 544 (1963).
- 2) Kugita, H., Inoue, H., Iakesaki, M., Konda, M., and Takeo, S. : Synthesis of 1,5-benzothiazepine. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 595 (1971).
- 3) Nagao, T., Sato, M., Nagajima, H., and Kiyomoto, A. : Studies on a new 1,5-benzothiazepine derivatives(CRD-401) IV. Coronary vasodilating effect and structure-activity relationship. *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 92 (1973).
- 4) Inoue, H., Gaino, M., Hashiyama, T., Otsuka, H., Takehshi, K., Date, T., Aoe, K., Takeda, M., Murata, S., Narita, M., and Nagao, T. : Synthesis of halogenated 1,5-benzothiazepine derivatives and their vasodilating and hypotensive activities. *J. Med. Chem.* **34**, 675 (1991).
- 5) Ohno, S., Izumi, K., Mizukoshi, K., Kato, K., and Hori, M. : Synthesis of a new potent anti-ulcer and gastric secretory inhibiting agent, (-)-cis-2,3-dihydro-3-(4-methylpiperazinylmethyl)-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one hydrochloride(BTM-1086), and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 1780 (1983).
- 6) Garofalo, A., Nacci, V., Corelli, F., and Campiani, G. : Polycondensed heterocycles. V. Synthesis of 5H,11H-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzothiazepine. *Heterocycles* **31**, 1291 (1990).
- 7) Garofalo, A., Campiani, G., Nacci, V., and Fiorini I. : Polycondensed heterocycles. VIII. Synthesis of 11-aryl-5H,11H-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzothiazepines by Pummerer rearrangement-cyclization reaction. *Heterocycles* **34**, 51 (1992).
- 8) Silvestri, R., Pagnozzi, E., Stefanich, G., and Artico, M. : Heterocycles with a benzothiazepine moiety. 4. Synthesis of novel tetracyclic rings by intramolecular cyclization of 10-bromoacetyl-10,11-dihydro-11-ethoxycarbonyl pyrrolo[1,2-*b*][1,2,5]benzothiadiazepine-5,5-dioxide and its derivatives. *Synth. Commun.* **24**(19), 2685 (1994).

- 9) Artico, M., Stefanich, G., Silvestri, R., Massa, S., Pagnozzi, E., Loi, A.G., Musu, D., Doa, M., Scano, P., and Colla, P. : Pyrrolobenzothiazepines : A new class of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Med. Chem. Res.* **4**, 283 (1994).
- 10) Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., and Simion, C. : A facile synthesis of substituted 1,4-benzothiazepin-5(4*H*)-ones and pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazepin-5(4*H*)-ones : Crystal and molecular structure of 2-ethylthio-4-methyl-5(4*H*)-oxopyrido[3,2-*f*][1,4]thiazepine-3-carbonitrile. *Eur. J. Org. Chem.* 1237 (1998).
- 11) Couture, A., Huguerre, E., and Grandclaudon, P. : A new synthetic route to the previously unattainable 2-arylpyrido[2,3-*b*][1,5]thiazepin-4(5*H*)-ones. *J. Org. Chem.* **55**, 4337 (1990).
- 12) Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., and Simion, C. : A short synthesis of 2,3-di(hetero)arylpyrido[3,2-*f*][1,4] thiazepines. *Synthesis* 986 (1996).
- 13) Cale, A. D., Gero, T. W., Walker, K. R., Lo, Y. S., Welstead, W. J., Jaques, L.W., Johnson, A. F., Leonard, C. A., Nolan, J. C., and Johanson, D. N. : Benzo- and pyrido-1,4-oxazepin-5-ones and -thiones: Synthesis and structure-activity relationships of new series of H1 antihistamines. *J. Med. Chem.* **32**, 2178 (1989).
- 14) Fuhrer, W., and Gschwend, W. : Ortho functionalization of aromatic amines: ortho lithiation of N-pivaloylaniline. *J. Org. Chem.* **44**(17), 1133 (1979).
- 15) Jen, K.-Y., and Cava, M. P. : A new synthesis of aromatic thiols. *Tetrahedron Lett.* **23**(19), 2001 (1982).
- 16) Wang, H.-M., Lin, M.-C., and Chen, L.-C. : Synthesis of 4*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzothiazines and 3-(methylthio) oxindoles. *J. Chin. Chem. Soc.* **41**, 217 (1994).