Journal of the Korean Chemical Society
1996, *Vol. 40, No. 10*
Printed in the Republic of Korea

단 신

Gabriel-Colman 자리옮김반응에 의한 Methoxybenzoylbenzisothiazine 유도체 합성

權順慶* · 朴明淑
덕성여자대학교 약학대학
(1996. 7. 31 접수)

Synthesis of Methoxybenzoylbenzisothiazine Derivatives by Gabriel-Colman Rearrangement

Soon-Kyoung Kwon* and Myung-Sook Park
College of Pharmacy, Duk-Sung Women's University, Seoul 132-714, Korea
(Received July 31, 1996)

Gabriel-Colman 자리옮김반응은 benzoylmethylphthalimide를 sodium methoxide 존재 하에서 가열하면 자리옮김을 통해 5원자고리의 imide 고리가 확장되어 6원자고리의 isoquinoline이 형성되는 반응이다.[1~3] Imide 고리의 카르보닐기가 sulfone기(SO_2)로 대체된 benzoylmethylsaccharin도 C_2H_5ONa/C_2H_5OH에서 자리옮김반응이 일어나 benzisothiazine 유도체로 전환되며,[4] *N*-acetonylsaccharin,[5] saccharin-2-acetic acid methyl ester[6] 그리고 saccharin-2-acetic acid ethyl ester[7]에도 이 반응을 적용할 수 있다. 모두 고리가 확장되어 공통적으로 benzisothiazine 유도체가 형성된다. 자리옮김반응이 일어나는 이들 화합물의 구조를 살펴보면 고리 질소원자에 결합되어 있는 methylene은 이웃의 카르보닐기나 에스테르기로 인해 활성화되어 있으며 Gabriel-Colman 자리옮김반응에서 매우 중요하다. 이 methylene은 강염기인 sodium alkoxide 존재 하에서 카르보 음이온이 형성될 수 있으며 이 음이온이 alkoxide 음이온에 의해서 고리가 열린 후 카르보닐 탄소를 공격하므로써 6원자 고리가 형성되는 것으로 설명할 수 있다.

저자들의 연구결과에 의하면 출발물질의 종류에 따라 최적반응조건에 차이가 있다. 반응온도와 반응시간 그리고 반응용매도 중요하지만 특히 수율에 영향을 미치는 결정적 요인은 alkoxide의 종류와 몰농도이다.[8] 또한 반응종료 후 고리형성을 위한 산성화 과정에서도 반응액을 식히지 않은 가열상태에서 진한 염산에 일시에 가해야 한다.

저자들은 고리 질소원자에 결합된 benzoylmethyl 벤젠핵이 전자공여기인 methoxy기가 치환될 경우 methylene의 불활성화로 전위반응이 불리할 것으로 예상되는 새로운 화합물인 6-halo(or H)-*N*-(*m*-or *p*-methoxybenzoylmethyl)saccharin(1-6)을 Gab-

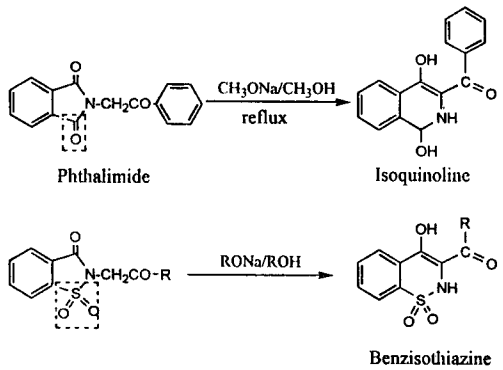
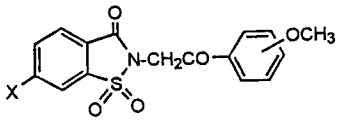


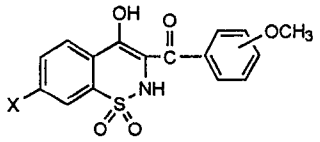
Fig. 1. Gabriel-colman rearrangement type reactions.

Table 1. Physical data of *N*-(*m*- or *p*-methoxybenzoylmethyl)benzisothiazoline derivatives



No.	X	Position of OCH_3	Empirical formula	mp(℃)	Yield(%)	NMR($CDCl_3$) δ(ppm)
1	H	*m*	$C_{16}H_{13}NO_5S$	170~172	90	3.86(s, 3H, OCH_3), 5.14(s, 2H, CH_2), 7.17~8.10(m, 8H, 2ArH)
2	H	*p*	$C_{16}H_{13}NO_5S$	166~168	86	3.90(s, 3H, OCH_3), 5.11(s, 2H, CH_2), 7.00~8.10(m, 7H, 2ArH)
3	Cl	*m*	$C_{16}H_{12}ClNO_5S$	181~183	96	3.86(s, 3H, OCH_3), 5.13(s, 2H, CH_2), 7.19~8.04(m, 7H, 2ArH)
4	Cl	*p*	$C_{16}H_{12}BrNO_5S$	192~194	75	3.86(s, 3H, OCH_3), 5.14(s, 2H, CH_2), 7.18~8.10(m, 7H, 2ArH)
5	Br	*m*	$C_{16}H_{12}BrNO_5S$	194~196	76	3.86(s, 3H, OCH_3), 5.13(s, 2H, CH_2), 7.19~8.11(m, 7H, 2ArH)
6	Br	*p*	$C_{16}H_{12}BrNO_5S$	193~195	76	3.19(s, 3H, OCH_3), 5.10(s, 2H, CH_2), 7.00~8.11(m, 7H, 2ArH)

Table 2. Physical data of **3**(*m*- or *p*-methoxybenzoyl)-benzisothiazine derivatives



No.	X	Position of OCH_3	Empirical formula	mp(℃)	Yield(%)	NMR($CDCl_3$) δ(ppm)
7	H	*m*	$C_{16}H_{13}NO_5S$	152~154	83	3.86(s, 3H, OCH_3), 5.84(s, 1H, NH), 7.13~8.25(m, 8H, 2ArH)
8	H	*p*	$C_{16}H_{13}NO_5S$	173~175	77	3.89(s, 3H, OCH_3), 5.98(s, 1H, NH), 6.98~8.17(m, 7H, 2ArH)
9	Cl	*m*	$C_{16}H_{12}ClNO_5S$	171~173	75	3.87(s, 3H, OCH_3), 5.99(s, 1H, NH), 7.13~8.17(m, 7H, 2ArH)
10	Cl	*p*	$C_{16}H_{12}ClNO_5S$	220~222	80	3.88(s, 3H, OCH_3), 5.97(s, 1H, NH), 7.12~8.18(m, 7H, 2ArH)
11	Br	*m*	$C_{16}H_{12}BrNO_5S$	176~178	85	3.87(s, 3H, OCH_3), 5.98(s, 1H, NH), 7.10~8.15(m, 7H, 2ArH)
12	Br	*p*	$C_{16}H_{12}BrNO_5S$	222~224	90	3.87(s, 3H, OCH_3), 5.98(s, 1H, NH), 7.12~8.15(m, 7H, 2ArH)

riel-Colman 자리옮김시켜 비교적 좋은 수율로 7-halo(or H)-3(*m*- or *p*-methoxybenzoyl)benzisothiazine 유도체(7-12)를 합성했다. 반응조건은 메탄올에서 4.7몰의 sodium methoxide를 사용했고 30분 동안 환류했다.

6-Halo(or H)-*N*-(m- or *p*-methoxybenzoylmethyl)-3-oxo-1,2-benzisothiazoline-1,1-dioxide 유도체 합성. DMF(10 mL)에 3'-(or 4')-methoxybenzoylmethyl bromide(0.01 mol)을 가하고 교반하면서 sodium saccharin 혹은 sodium 6-halosaccharin[9] (0.01 mol)을 가하고 3시간 환류했다. 반응종료 후 교반하면서 약 3배량의 물을 가하고 얼음물에서 냉

각하면 결정이 생성되며 생성된 결정을 여과하고 물로 세척하여 백색결정을 얻었고 메탄올/아세톤에서 재결정했다. 수율은 75~96%였다(*Table* 1 참조).

7-Halo(or H)-3(*m*- or *p*-methoxybenzoyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide 유도체 합성. 무수 메탄올(60 mL)에 금속 나트륨(0.210 mol)을 가한 후 건조한 2-halo(or H)-*N*-(*m*- or *p*-methoxybenzoylmethyl)-3-oxo-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide(0.046 mol)을 분말로써 일시에 가한 다음 30분간 환류했다. 환류 직후에 반응액을 진한 염산 용액(50 mL)에 일시에 가했다. 얼음물에서 충분히 교반하면서 냉각한 다음 생성된 결정을 여과하고 메탄올/아세톤에서 재결정하여 황색결정을 얻었다. 수율은 75~90%였다(*Table* 2 참조).

자리옮김반응 생성물의 NMR에서 5.10 ppm 근처에 나타나던 출발물질의 methylene signal이 사라지고, 5.90 ppm 근처의 N-H signal이 새로 나타나므로 구조확인이 용이했다. 이 새로운 화합물은 항염진통작용이 기대되는 화합물이다.

본 연구는 덕성여자대학교 학술연구기금의 후원으로 이루어졌으며 이에 감사합니다.

인 용 문 헌

1. Gabriel, S.; Colman, J. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 980.
2. Hill, J. H. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 620.
3. Allen, C. F. H. *Chem. Rev.* **1950**, *47*, 284.
4. Abe, K.; Yamamoto, S.; Matsui, K. *Yakugaku Zasshi* **1956**, *76*, 1058; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 3499.
5. Zinnes, H.; Comes, R. A.; Zuleski, F. A.; Caro, A. N.; Shavel, J. Jr. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2241.
6. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; McLamore, W. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1171.
7. Rasmussen, C. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1554.
8. Kwon, S. K.; Park, M. S. *Arch. Pharm. Res.* **1992**, *15*, 251.
9. Kwon, S. K.; Park, M. S. *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)* **1996**, *46*(II), in press.