Journal of the Korean Chemical Society
1998, *Vol. 42, No. 6*
Printed in the Republic of Korea

Silver Oxide를 이용한 1,2-벤조티아진 유도체의 비대칭 중합체 합성 및 결정 구조

朴 明 淑
덕성여자대학교 약학대학
(1998. 9. 9 접수)

Synthesis and Crystal Structure of Asymmetric Dimer of 1,2-Benzothiazine Derivatives Using Silver Oxide

Myung-Sook Park
College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea
(Received September 9, 1998)

요 약. 새로운 비대칭 중합체인 7,7'-substituted (or H)-4-oxo-2,2'-dialkyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ethers **2a-d**를 silver oxide(Ag_2O)를 이용한 산화적인 중합반응에 의해 7-substituted (or H)-4-hydroxy-2-alkyl-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide **1a-d**로 부터 합성하였다. 4-Oxo-2,2'-dialkyl-1,1'2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether **2c**의 구조를 X-ray 결정 구조 분석에 의해 확인하였다.

ABSTRACT. New asymmetric dimer, 7,7'-substituted (or H)-4-oxo-2,2'- dialkyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ethers **2a-d** were synthesized through the oxidative dimerization of 7-substituted (or H)-4-hydroxy-2-alkyl-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxides **1a-d** using silver oxide(Ag_2O). 4-Oxo-2,2'-dialkyl-1,1'2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether **2c** was identified by X-ray crystal structure determination.

서 론

Piroxicam이 70년대 소개된 이후[1] 많은 oxicam 계열의 비스테로이드성 항염진통제(NSAIDs)들이 개발되었다. 80년대에는 sudoxicam,[2] isoxicam,[3] 90년대에는 droxicam,[4] ampiroxicam,[5] meloxicam,[6] lornoxicam[7]이 의약시장에 나오게 되었다.

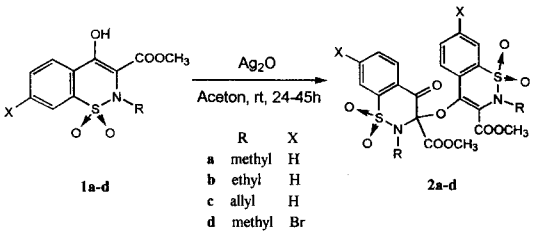
이 계의 약물들은 항염 작용이 우수하고 생체 내에서의 생물학적 반감기가 길어 약효발현시간이 길다는 장점이 있다. 그러나 이들 대부분이 장기간 복용시 위점막을 자극하는 부작용을 나타내며, 국소적으로 흡수가 어렵기 때문에 이들 제제의 개발에는 많은 제한이 따르고 있다. 따라서 이러한 부작용을 극복하며 탁월한 약효를 갖는 새로운 약물을 개발하고자 oxicam계의 또 다른 화합물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

본 연구에서는 1,2-benzothiazines의 4-hydroxy기에서 비롯된 위장 장애를 줄이는데에 주안점을 두고, 새로운 1,2-benzothiazine 유도체를 합성하려고 한다. 본 화합물과 유사한 구조를 갖는 thiadiazine 유도체의 결정구조가 보고된 바 있으나,[8] benzothiazine 고리 두개가 비대칭적으로 결합된 dimer 화합물의 결정구조는 아직 보고되지 않았다.

본 연구는 oxicam 계열의 공통 구조이고 약효발현의 pharmacophore인 1,2-benzothiazine고리의 dimers 합성과 그 결정구조에 관한 것이다(*Scheme 1*, *Fig.* 1).

실 험

시약 및 분석기기. Silver oxide(Ag_2O)는 Kojima chemical company(Japan)에서 구입하였다. Methylene chloride는 CaH_2를 넣고 증류하여 사용하였다. Bruker



Scheme 1. Synthesis of asymmetric dimer **2a-d** through oxidative dimerization of 4-Hydroxy-2-alkyl-1,2-benzothiazine derivatives **1a-d**.

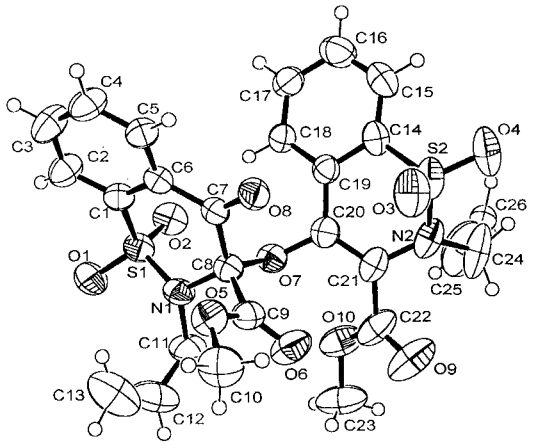


Fig. 1. The X-ray crystal structure with the atomic labelling scheme of asymmetric dimer **2c**.

사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정하였다. 이때 든 화학 이동들은 TMS를 reference로 하였으며 ppm단위로 기록하였다. IR spectrum은 Perkin-Elmer 1310 Spectrometer를 사용하여 NaCl cell로서 thin-film으로 측정하였다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(2/1, 1/1)등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) ethanol용액으로 확인하였다. HR-MS는 Finnigan MAT 95S를 사용하였으며, Elemental analysis는 Korea Institute of Science and Technology에서 수행되었다.

X-선 구조분석. 성장시킨 crystal은 triclinic 형태로서 X-선 구조분석 실험에 적당한 단결정을 골라 측정하였다. 사용한 기기는 Enraf-Nonius CAD4 Diffractometer이며 몰리브덴 과녁을 이용해서 발생되는 X-선을 $K_\alpha(\lambda=0.71073$ Å)만 단일 파장화하여 single crystal에 조사시켰다.

4-Oxo-2,2'-diallyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2c)

Method A. Aceton 30 mL에 silver oxide 0.927 g (0.004 mole)를 가한 용액에 4-hydroxy-2-allyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid methyl ester 1,1-dioxide **1c** 1.184 g(0.004 mole)를 가하고 교반하였다. 흑색반응 혼합액을 고무마개로 밀폐한후 실온에서 45시간동안 교반하였다. 반응액은 반응의 진행에 따라 점차로 회흑색, 회색 용액으로 변화되었고, 기벽에 silver의 피막이 입혀졌다. TLC로 반응의 종결을 관찰한 후, 반응액을 여과하여 불용성물질을 제거하였다. 여액을 감압농축하여 얻은 수지상 물질을 ethyl acetate(50 mL)에 녹여 물로 3회 세척한다. 유기층을 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축시켜 황색의 수지상 잔사를 얻었다. Methanol을 가해 얻은 미황색 solid를 methylene chloride와 methanol 혼합용액으로 재결정하여 황색의 투명한 crystal **2c**을 얻었다.

Method B. 반응의 진행은 Method A와 동일하며 수율을 높이기 위해 workup과정을 다르게 하였다. 반응의 종결을 TLC로 확인한 후, 반응 혼합액을 2회 상압 여과하여 불용성 물질을 제거한다. 황색 여액을 감압농축하여 얻은 수지상 잔사에 methylene chloride와 methanol 혼합용액을 가해 방치하여 황색의 목적물 **2c**을 얻었다.

Yield 85%, mp 158-160 °C Formula $C_{26}H_{24}N_2O_{10}S_2$ (M.W. 588) TLC [hexanes : ethyl acetate (2:1)] Rf 0.23 Recrystn. solvent methylene chloride : methanol. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.54 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (m, 2H, CH_2), 4.23 (m, 1H, CH), 4.35 (m, 1H, CH), 4.92 (m, 2H, CH_2), 5.13 (m, 2H, CH_2), 5.27 (m, 1H, CH), 5.81 (m, 1H, CH), 7.40 (t, 1H, J= 6.7 Hz, CH), 7.49 (t, 1H, J=6.7 Hz, CH), 7.52 (d, 1H, CH), 7.75 (d, 1H, CH), 7.76 (tt, 2H, CH×2), 7.95 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH), 8.05 (d, 1H, J=6.7 Hz, CH). ^{13}C NMR δ 182.6, 163.5, 162.1, 143.1, 140.0, 135.1, 135.0, 133.9, 133.1, 133.3, 131.7, 131.4, 130.7, 130.0, 129.3, 128.9, 127.3, 121.9, 121.4, 119.8, 118.4, 99.6, 53.3, 52.7, 51.8, 47.0. IR (NaCl) cm^{-1} 3040 (aromatic), 2960 (CH), 1720 (C=O), 1600 (CO), 1350, 1180 (SO_2). Anal. Calcd for ($C_{26}H_{24}N_2O_{10}S_2$): C, 53.05;

H, 4.11; N, 4.76; S, 10.89. Found: C, 53.1; H, 4.09; N, 4.73; S, 11.20. MS (m/z) 588 $[M]^+$.

4-Oxo-2,2'-dimethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2a). Yield 91%, mp 181 °C Formula $C_{22}H_{20}N_2O_{10}S_2$ (M.W. 536) TLC [hexanes : ethyl acetate (2:1)] Rf 0.12 Recrystn. solvent methylene chloride : methanol. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.99 (s, 3H, NCH_3), 3.05 (s, 3H, NCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.54 (t, 2H, CH×2), 7.67 (d, 1H, CH), 7.75 (d, 1H, CH), 7.77 (t, 1H, CH), 7.82 (t, 1H, CH), 7.93 (d, 1H, CH), 8.07 (d, 1H, CH).

4-Oxo-2,2'-diethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2b). Yield 62%, mp 195 °C Formula $C_{24}H_{24}N_2O_{10}S_2$ (M.W. 564) TLC [hexanes : ethyl acetate (2:1)] Rf 0.14 Recrystn. solvent methylene chloride : methanol. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.80 (t, 3H, CH_3), 1.28 (t, 3H, CH_3), 3.54 (q, 2H, CH_2), 3.68 (q, 2H, CH_2), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.39 (t, 1H, CH), 7.49 (t, 1H, CH), 7.67 (d, 1H, CH), 7.75 (d, 1H, CH), 7.77 (t, 1H, CH), 7.85 (t, 1H, CH), 7.95 (d, 1H, CH), 8.07 (d, 1H, CH).

7,7'-Dibromo-4-oxo-2,2'-dimethyl-1,1',2,2'-dibenzothiazine-3,3'-dicarboxylic acid methyl ester-1,1,1',1'-tetraoxide 3,4'-yl ether의 합성 (2d). Yield 78%, mp 176 °C Formula $C_{22}H_{18}Br_2N_2O_{10}S_2$ (M.W. 694) TLC [hexanes : ethyl acetate (2:1)] Rf 0.23 Recrystn. solvent methylene chloride : methanol. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.02 (s, 3H, NCH_3), 3.04 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.65 (d, 1H, CH), 7.67 (d, 1H, CH), 7.82 (d, 1H, CH), 7.91 (d, 1H, CH), 8.00 (d, 1H, CH), 8.07 (d, 1H, CH). Anal. Calcd for ($C_{22}H_{18}Br_2N_2O_{10}S_2$): C, 38.06; H, 2.61; N, 4.04; S, 9.24. Found: C, 38.1; H, 2.63; N, 4.00; S, 9.45. MS (m/z) 694 $[M]^+$.

결과 및 고찰

본 연구에서 사용된 N-치환된 1,2-benzothiazine 유도체 **1a-d**는 Kwon등의[9] 방법으로 합성하였다. Silver (I) ion는 강력한 oxidants중 하나이며, 유기 화합물에

Table 1. Crystal data and structure refinement for dimer **2c**

Empirical formula	$C_{26}H_{24}N_2O_{10}S_2$
Formula weight	588.59
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	triclinic, plbar (No. 2)
Unit cell dimensions	a=7.879(6) A α=105.74(2) deg.
	b=11.741(3) A β=100.99(5) deg.
	c=15.370(5) A γ=95.41(4) deg.
Volume	1327.3(12) A^3
z, Calculated density	2, 1.473 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.263 mm^{-1}
F(000)	612
Crystal size	0.45×0.45×0.60 mm
Theta range for data collection	1.41 to 22.97 deg.
Index ranges	0≦h≦8, −12≦k≦12, −16≦1≦16
Reflections collected/unique	3128/2901 [R(int)=0.0356]
Completeness to 2theta=22.97	78.7%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	2901/2/360
Goodness-of-fit on F^2	1.105
Final R indices [I>2 sigma (I)]	R1=0.0649, wR2=0.1914
R indices (all data)	R1=0.0683, wR2=0.1937
Largest diff. peak and hole	0.794 and −0.552 $e.A^{-3}$

selective oxidation을 일으킨다.[10] Silver oxide를 이용한 α, β-unsaturated hydroxy 화합물인 1,4-diphenylnaphthalene-2,3-diol의 oxidation 결과물은 2,3-quinone이 아니라 trimer임이 보고된바 있다.[11] 2,6-

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for dimer **2c**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor

	x	y	z	U (eq)
S(1)	1563(2)	8822(1)	7753(1)	49(1)
S(2)	3248(2)	2804(1)	6348(1)	66(1)
O(1)	1101(5)	9897(3)	8277(3)	67(1)
O(2)	407(4)	8174(3)	6895(2)	60(1)
O(3)	4772(5)	3280(4)	7059(3)	78(1)
O(4)	3117(7)	1631(3)	5738(4)	93(2)
O(5)	4932(5)	7319(3)	9496(2)	61(1)
O(6)	2862(6)	5752(4)	9225(3)	75(1)
O(7)	1372(4)	6034(3)	7521(2)	47(1)
O(8)	5206(4)	6336(3)	7584(2)	54(1)
O(9)	516(6)	3294(5)	8529(4)	100(2)
O(10)	−924(5)	4666(4)	8091(3)	73(1)
N(1)	1968(5)	7994(4)	8453(3)	49(1)
N(2)	1540(6)	2822(4)	6827(4)	66(1)
C(1)	3638(6)	9111(4)	7541(3)	45(1)
C(2)	4100(7)	10181(5)	7375(4)	59(1)
C(3)	5649(8)	10376(6)	7114(5)	73(2)
C(4)	6748(7)	9520(5)	7035(4)	64(2)
C(5)	6307(6)	8478(4)	7223(3)	48(1)
C(6)	4742(6)	8239(4)	7474(3)	42(1)
C(7)	4320(6)	7128(4)	7702(3)	41(1)
C(8)	2755(6)	6929(4)	8149(3)	45(1)
C(9)	3496(7)	6569(5)	9016(3)	51(1)
C(10)	5767(8)	7128(6)	10372(4)	79(2)
C(11)	599(7)	7894(5)	8999(4)	65(2)
C(12)	1201(11)	8597(8)	9984(5)	93(2)
C(13)	2580(14)	9381(9)	10358(6)	125(3)
C(14)	2832(7)	3813(4)	5718(4)	54(1)
C(15)	3120(8)	3605(5)	4832(4)	66(2)
C(16)	2854(8)	4464(6)	4388(4)	70(2)
C(17)	2292(7)	5505(5)	4830(4)	57(1)
C(18)	1969(6)	5696(4)	5694(3)	47(1)
C(19)	2215(6)	4839(4)	6167(3)	44(1)
C(20)	1687(6)	4920(4)	7039(3)	48(1)
C(21)	1195(6)	3959(4)	7293(4)	54(1)
C(22)	261(8)	3945(6)	8056(4)	72(2)
C(23)	−1946(10)	4700(8)	8795(5)	100(2)
C(24)	147(8)	1756(5)	6519(6)	94(2)
C(25)	−1516(15)	1927(9)	6074(9)	143(4)
C(26)	−2426(13)	1369(8)	5252(7)	45(2)
C(27)	−968(19)	1607(12)	5332(10)	78(3)

Table 3. Bond lengths (A) and angles (deg) for dimer **2c**

S(1)-O(2)	1.419(4)
S(1)-O(1)	1.422(4)
S(1)-N(1)	1.643(4)
S(1)-C(1)	1.746(5)
S(2)-O(3)	1.411(4)
S(2)-O(4)	1.422(4)
S(2)-N(2)	1.651(5)
S(2)-C(14)	1.740(5)
O(5)-C(9)	1.320(6)
O(5)-C(10)	1.466(7)
O(6)-C(9)	1.188(6)
O(7)-C(20)	1.389(6)
O(7)-C(8)	1.434(6)
O(8)-C(7)	1.211(5)
O(9)-C(22)	1.195(7)
O(10)-C(22)	1.317(8)
O(10)-C(23)	1.461(7)
N(1)-C(8)	1.451(6)
N(1)-C(11)	1.502(6)
N(2)-C(21)	1.412(7)
N(2)-C(24)	1.489(7)
C(1)-C(2)	1.379(7)
C(1)-C(6)	1.400(6)
C(2)-C(3)	1.374(8)
C(3)-C(4)	1.383(8)
C(4)-C(5)	1.361(7)
C(5)-C(6)	1.386(7)
C(6)-C(7)	1.465(7)
C(7)-C(8)	1.550(6)
C(8)-C(9)	1.533(7)
C(11)-C(12)	1.474(10)
C(12)-C(13)	1.282(12)
C(14)-C(15)	1.383(8)
C(14)-C(19)	1.397(7)
C(15)-C(16)	1.372(9)
C(16)-C(17)	1.384(8)
C(17)-C(18)	1.363(7)
C(18)-C(19)	1.400(7)
C(19)-C(20)	1.460(7)
C(20)-C(21)	1.337(7)
C(21)-C(22)	1.501(8)
C(24)-C(25)	1.417(12)
C(24)-C(26)	1.822(15)
C(25)-C(26)	1.271(16)
C(25)-C(26)	1.287(14)
O(2)-S(1)-O(1)	117.9(2)
O(2)-S(1)-N(1)	112.4(2)
O(2)-S(1)-N(1)	106.8(2)
O(2)-S(1)-C(1)	107.9(2)
O(1)-S(1)-C(1)	110.0(2)
N(1)-S(1)-C(1)	100.4(2)

Table 3. (Continued)

O(3)-S(2)-O(4)	118.9(3)
O(3)-S(2)-N(2)	108.4(3)
O(4)-S(2)-N(2)	107.4(3)
O(3)-S(2)-C(14)	109.5(2)
O(4)-S(2)-C(14)	110.3(3)
N(2)-S(2)-C(14)	100.6(3)
C(9)-O(5)-C(10)	116.1(4)
C(20)-O(7)-C(8)	121.8(3)
C(22)-O(10)-C(23)	116.6(5)
C(8)-N(1)-C(11)	116.1(4)
C(8)-N(1)-S(1)	118.8(3)
C(11)-N(1)-S(1)	114.0(3)
C(21)-N(2)-C(24)	120.5(5)
C(21)-N(2)-S(2)	116.6(3)
C(24)-N(2)-S(2)	120.0(5)
C(2)-C(1)-C(6)	121.1(4)
C(2)-C(1)-S(1)	118.1(4)
C(6)-C(1)-S(1)	120.6(4)
C(3)-C(2)-C(1)	119.1(5)
C(2)-C(3)-C(4)	120.5(5)
C(5)-C(4)-C(3)	120.1(5)
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(5)
C(5)-C(6)-C(1)	118.0(4)
C(5)-C(6)-C(7)	120.2(4)
C(1)-C(6)-C(7)	121.8(4)
O(8)-C(7)-C(6)	122.0(4)
O(8)-C(7)-C(8)	116.4(4)
C(6)-C(7)-C(8)	121.6(4)
O(7)-C(8)-N(1)	106.1(3)
O(7)-C(8)-C(9)	111.6(4)
N(1)-C(8)-C(9)	107.1(4)
O(7)-C(8)-C(7)	112.0(4)
N(1)-C(8)-C(7)	113.9(4)
C(9)-C(8)-C(7)	106.1(4)
O(6)-C(9)-O(5)	125.6(5)
O(6)-C(9)-C(8)	125.2(5)
O(5)-C(9)-C(8)	109.2(4)
C(12)-C(11)-N(1)	112.5(5)
C(13)-C(12)-C(11)	127.4(7)
C(15)-C(14)-C(19)	122.8(5)
C(15)-C(14)-S(2)	121.4(4)
C(19)-C(14)-S(2)	115.8(4)
C(16)-C(15)-C(14)	118.7(5)
C(15)-C(16)-C(17)	119.6(5)
C(18)-C(17)-C(16)	121.7(5)
C(17)-C(18)-C(19)	120.4(4)
C(14)-C(19)-C(18)	116.8(4)
C(14)-C(19)-C(20)	120.0(4)
C(18)-C(19)-C(20)	122.9(4)
C(21)-C(20)-O(7)	119.3(4)
C(21)-C(20)-C(19)	123.1(5)
O(7)-C(20)-C(19)	116.4(4)

Table 3. (Continued)

C(20)-C(21)-N(2)	120.3(5)
C(20)-C(21)-C(22)	126.1(5)
N(2)-C(21)-C(22)	113.6(5)
O(9)-C(22)-O(10)	125.2(6)
O(9)-C(22)-O(21)	122.7(7)
O(10)-C(22)-O(21)	112.0(5)
C(25)-C(24)-N(2)	115.5(6)
C(25)-C(24)-C(26)	44.0(7)
N(2)-C(24)-C(26)	107.6(6)
C(26)-C(25)-C(26)	52.5(9)
C(26)-C(25)-C(24)	85.2(11)
C(26)-C(25)-C(24)	128.8(12)
C(25)-C(26)-C(24)	50.8(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms.

Dimethylphenols은 silver oxide에 의해 oxidation되어 *o*-quinone methides로 전환되었다가 trimerization이 일어나 trimer로 된다.[12] Silver oxide를 이용한 oxidation으로 phenol에서 만들어진 *o*-quinone methide의 dimerization에 대한 연구도 보고되었다.[13]

본 연구에서 새롭게 합성된 **2a-d**는 이 방법을 응용하여 β-위치에 다른 한 분자가 도입된 ether 형태이다. 4-Hydroxy-1,2-benzothiazine은 silver oxide에 의해 산화반응이 일어나 새로운 oxidative asymmetric dimerization을 일으킨다. 이 반응은 실온에서 교반하면서 진행되는데, 반응의 종말점은 흑색의 silver oxide가 사라지게 되는 점이다.

Proton NMR spectra에서는 hydrogen의 환경이 비대칭임을 나타내주는 두 개의 allyl기, 두 개의 aromatic 고리 및 두 개의 methyl ester를 확인할 수 있었다. Proton NMR spectra에서 OH-signal의 사라짐과 carbon NMR spectra의 182.6 ppm에서 새로운 carbonyl기 signal이 출현함으로서 4-hydroxy기가 산화되었음을 증명해준다.

Table 1은 crystal structure data 결과를 요약한 것이며, 최종 위치 및 isotropic parameter를 *Table* 2에 나타내었고, *Table* 3에는 dimer **2c**의 주요 원자간 결합거리 및 결합각을 선별하여 나타내었다. *Table* 4는 anisotropic parameters를 나타낸 것이며, hydrogen의 좌표와 isotropic parameters는 *Table* 5에 기재되었다.

Asymmetric dimer **2c**의 분자 결정 구조는 *Fig.* 1에 나타나 있다. 본 반응의 특징은 C_{20}위의 OH기가 silver oxide에 의해 산화되면서 O_7의 산소가 C_8의

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for dimer **2c**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\ pi^2\ [h^2\ a^{*2}\ U11 + ... + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	42(1)	55(1)	54(1)	15(1)	16(1)	16(1)
S(2)	66(1)	41(1)	82(1)	16(1)	2(1)	10(1)
O(1)	71(2)	62(2)	74(2)	14(2)	31(2)	29(2)
O(2)	48(2)	72(2)	59(2)	18(2)	8(2)	16(2)
O(3)	61(2)	67(2)	98(3)	26(2)	−5(2)	16(2)
O(4)	112(4)	42(2)	110(4)	7(2)	11(3)	21(2)
O(5)	52(2)	68(2)	56(2)	17(2)	1(2)	1(2)
O(6)	78(3)	89(3)	60(2)	38(2)	7(2)	−10(2)
O(7)	39(2)	51(2)	49(2)	13(2)	11(1)	4(1)
O(8)	52(2)	48(2)	67(2)	15(2)	25(2)	13(2)
O(9)	85(3)	126(4)	111(4)	83(3)	14(3)	0(3)
O(10)	53(2)	105(3)	73(3)	45(2)	18(2)	2(2)
N(1)	45(2)	57(2)	49(2)	12(2)	22(2)	13(2)
N(2)	60(3)	50(3)	88(3)	33(2)	6(2)	−6(2)
C(1)	43(3)	54(3)	41(3)	15(2)	10(2)	8(2)
C(2)	55(3)	62(3)	73(4)	35(3)	18(2)	17(3)
C(3)	66(4)	72(4)	101(5)	54(4)	26(3)	15(3)
C(4)	49(3)	76(4)	81(4)	39(3)	26(3)	12(3)
C(5)	38(3)	56(3)	52(3)	18(2)	12(2)	8(2)
C(6)	42(3)	45(3)	38(2)	9(2)	8(2)	8(2)
C(7)	40(2)	43(3)	39(2)	8(2)	11(2)	6(2)
C(8)	38(2)	49(3)	46(3)	12(2)	10(2)	4(2)
C(9)	52(3)	57(3)	50(3)	18(3)	18(2)	11(3)
C(10)	65(4)	102(5)	59(4)	21(3)	−6(3)	7(3)
C(11)	59(3)	82(2)	68(4)	25(3)	40(3)	19(3)
C(12)	97(5)	129(6)	69(4)	28(5)	45(4)	48(5)
C(13)	132(8)	147(8)	75(5)	−3(5)	14(5)	40(7)
C(14)	56(3)	40(3)	57(3)	6(2)	6(2)	3(2)
C(15)	69(4)	54(3)	63(4)	0(3)	15(3)	11(3)
C(16)	76(4)	73(4)	51(3)	3(3)	19(3)	−1(3)
C(17)	61(3)	57(3)	54(3)	20(3)	13(3)	1(3)
C(18)	49(3)	41(3)	51(3)	12(2)	13(2)	3(2)
C(19)	42(3)	40(2)	48(3)	10(2)	9(2)	0(2)
C(20)	42(3)	47(3)	51(3)	13(2)	6(2)	3(2)
C(21)	48(3)	48(3)	65(3)	25(3)	4(2)	0(2)
C(22)	54(3)	88(4)	76(4)	49(4)	0(3)	−17(3)
C(23)	80(5)	157(7)	80(5)	51(5)	42(4)	4(5)
C(24)	72(4)	46(3)	152(7)	46(4)	−18(4)	−10(3)
C(25)	130(8)	113(7)	174(11)	63(7)	−1(8)	−25(6)

C_7=C_8 2중 결합을 공격함으로써 C_7의 OH도 동시에 산화되어 C_7=O_8의 carbonyl 기로 변환된다는 것이다. O_7-C_{20}의 결합거리가 1.389 Å으로서 단일결합을 유지하고 있는 반면 O_8-C_7의 결합거리는 1.211 Å으로 O-C의 통상적인 단일결합보다는 현저히 단축현

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for dimer **2c**

	x	y	z	U (eq)
H(2)	3372	10764	7438	71
H(3)	5862	11089	6989	87
H(4)	7790	9657	6853	77
H(5)	7068	7916	7183	58
H(10A)	6796	7715	10664	119
H(10B)	6087	6341	10251	119
H(10C)	4965	7204	10775	119
H(11A)	−439	8170	8728	78
H(11B)	280	7059	8956	78
H(12)	502	8455	10379	112
H(13A)	3327	9558	9996	151
H(13B)	2832	9772	10991	151
H(15)	3486	2898	4542	79
H(16)	3050	4347	3795	84
H(17)	2130	6088	4529	68
H(18)	1583	6401	5972	57
H(23A)	−2763	5251	8757	150
H(23B)	−1175	4955	9399	150
H(23C)	−2571	3915	8690	150
H(24A)	532	1109	6097	113
H(24B)	18	1502	7057	113
H(25A)	−2017	2525	6423	171
H(25B)	−2529	2163	6244	171
H(26A)	−1881	1179	4757	54
H(26B)	−3630	1154	5154	54
H(26C)	−1751	1205	4773	94
H(26D)	217	1776	5347	94

상을 나타내고 있다. 이는 O_8-C_7 결합이 단일결합이 아니고 O=C 이중결합의 특징인 carbonyl 기로 전환되었다는 것을 보여주는 것이며, 두 개의 분자가 산화 중합체를 형성했음을 증명해주고 있다.

O_6-C_9과 O_9-C_{22}의 결합거리도 각각 1.188 Å과 1.195 Å으로서 각기 ester기의 carbonyl 기를 유지하고 있으며, allyl 기의 C_{12}-C_{13}과 C_{25}-C_{26}의 결합거리도 각기 1.282 Å과 1.271 Å으로 이들 2중결합의 변화가 없음을 나타낸다. C_{11}-C_{12} 결합과 C_{24}-C_{25}의 결합거리도 각기 1.474 Å과 1.417 Å으로서 단일결합의 특성을 유지함에 따라 중합체의 각 단일 분자의 allyl기는 각기 특성을 유지함을 보여주고 있다.

두 개의 분자가 산화 중합체 **2c**를 형성함에 있어서 현저하게 변화된 결합은 C_7-C_8결합과 C_{20}-C_{21} 결합의 차이에서 찾아볼 수 있다. C_7-C_8의 결합거리는 1.550 Å으로서 본래의 2중결합의 특성을 상실하고

단일 결합으로 변화한 반면 C_{20}-C_{21}의 결합거리는 1.337 Å으로서 C=C 이중결합의 특성을 유지함으로서 산화 중합체의 형성을 증명해주고 있다.

한편, 양쪽의 분자를 중합체로 연결해주는 C_8-O_7-C_{20}의 결합 각도는 121.8°C로서 양쪽의 1,2-benzothiazine 고리가 각기 일정한 거리를 나타내는 구조를 보여주고 있다. 두 개의 고리도 다함께 평면상의 구조가 아니라 한쪽의 benzothiazine 고리가 어느정도 평면구조를 유지할때 다른쪽의 고리는 이에 대해 약간의 뒤틀림 모양을 한 수직형 구조이다.

결 론

N-치환된 1,2-benzothiazine 유도체에 silver oxide를 사용하여 oxidative dimerization을 거쳐 asymmetric dimers **2a-d**를 합성하였으며, N-위가 allyl기로 치환된 dimer **2c**의 crystal structure를 X-선 결정 구조분석으로 확인하였다.

본 연구는 덕성여자대학교의 연구비 지원으로 수행되었기에 이에 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

1. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; Mclamore, W. *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 1171.
2. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; Chiaini, J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 493.
3. Zinnes, H.; Sircar, J. C.; Lindo, N.; Schwartz, M. L; Fabian, A. C.; Shavel, J. *et al. J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 12.
4. Soler, J. E. *U. S. Patent*, **1985**, *4*, 563, 452.
5. Marfat, A. *Annual Drug Data Report*, **1987**, 202: *U. S. Patent*, **1985**, *4*, 551, 452.
6. Turck, D.; Busch, U.; Heinzel, G.; Narjes, H.; Nehmiz, G. *Clin. Drug. Invest.*, **1995**, *9*, 270.
7. Caruso, I.; Montrone, F.; Boari, L. *et al. Adv. Ther.*, **1994**, *11*, 132.
8. Shin, H. S.; Kim, E.; Song, H.; Lee, C. H. *J. Kor. Chem. Soc.*, **1995**, *39*, 5, 344.
9. Kwon, S. K.; Park, M. S. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **1996**, *46*(II), 966.
10. Syper, L. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *42*, 4193.
11. Jones, D. W.; Wife, R. L. *J. C. S. Perkin* I, 1974, 1.
12. Bolon, D. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 715.
13. Jurd, L. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 163.