

1,3-쌍극성 고리화 첨가반응에 의한 Isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류와 Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류의 선택적인 합성¹

金浩植[†] · 南順花 · 倉澤嘉久*
暁星女子大學校 師範大學 化学科
*日本 北里大學 薬學部
(1989. 11. 3 접수)

A Selective Synthesis of Isoxazolo[2, 3-*a*]quinoxalines and Pyrrolo- [1, 2-*a*]quinoxalines by 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction¹

Ho Sik Kim[†], Soon Hwa Nam, and Yoshihisa Kurasawa*

Department of Chemistry, Teacher's College, Hyosung Women's University, Gyongsan 713-900, Korea
*School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo 108, Japan

(Received November 3, 1989)

요 약. 2,6-dichloroquinoxaline(13)과 *m*-chloroperbenzoic acid를 반응시켜 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)를 합성하고, 이것과 pyrrolidine 혹은 indoline을 반응시켜 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)를 합성하였다. 그리고 이들과 dimethyl acetylenedicarboxylate를 반응시키니 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)와 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 선택적으로 합성되었다. 더욱이 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)는 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)의 고리변환에 의하여 생성된다는 것을 알았다.

ABSTRACT. The reaction of 2, 6-dichloroquinoxaline (13) with *m*-chloroperbenzoic acid gave 2, 6-dichloroquinoxaline 4-oxide (14), whose reaction with pyrrolidine or indoline provided 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxides (15). The isoxazolo[2, 3-*a*]quinoxalines (16) and pyrrolo[1, 2-*a*]quinoxalines (17) were selectively synthesized from the 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxides (15) and dimethyl acetylenedicarboxylate. Moreover, the pyrrolo[1, 2-*a*]quinoxalines (17) were found to be produced by the ring transformation of the isoxazolo[2, 3-*a*]quinoxalines (16).

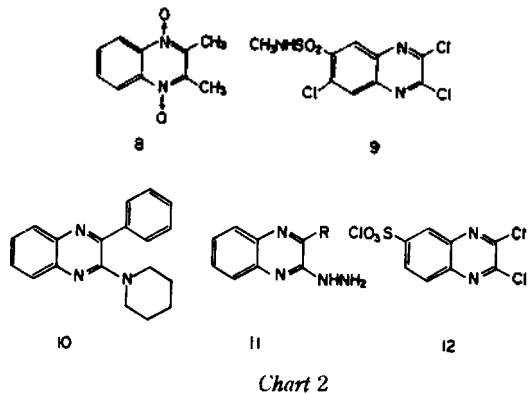
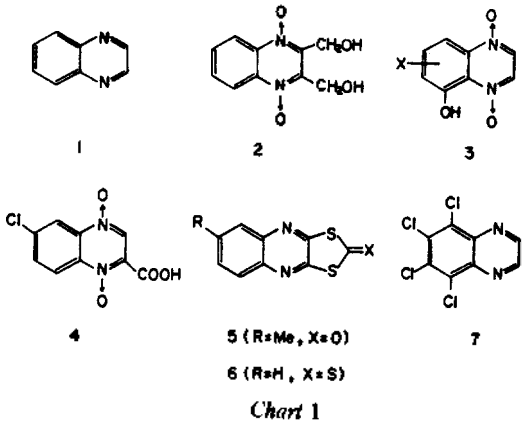
서 론

Quinoxaline 유도체들은 1과 같은 기본적인 구조를 가지고 있는데 이들 유도체는 흥미있는 자리 옮김반응을 하며, 또한 생물학적 활성을 가지는 것이 많기 때문에 케테로고리 화합물들 중에서도 최근에 많이 연구되고 있는 화합물에 속한다.

Quinoxaline 유도체들을 화학적으로 합성한 여러 가지 방법이 보고되어 있는데, (i) 방향족 α -디아민류와 α -디카르보닐 화합물류의 축합반응², (ii) N-치환 방향족 α -디아민류의 분자내 고리화반응³, (iii)

benzodiazepine류의 고리변환⁴, (iv) benzofuroxan류나 혹은 *o*-quinone dioxime류로부터 quinoxaline N-oxide류의 합성⁵ 등이 있다.

아와 같은 방법으로 합성된 quinoxaline 유도체들 중에서 2,3-dihydroxymethylquinoxaline 1,4-dioxide (2), 5-hydroxyquinoxaline 1,4-dioxide류(3), 6-chloro-2-quinoxalinecarboxylic acid 1,4-dioxide(4) 등은 항균성⁶을 가지며, quinoxaline-2,3-dithione cyclic dithiocarbonate(Morestan, 5)와 trithiocarbonate(Eradox, 6), 그리고 5,6,7,8-tetrachloroquino-

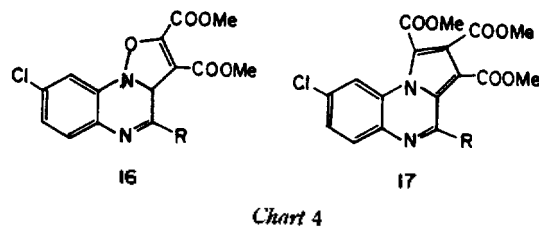
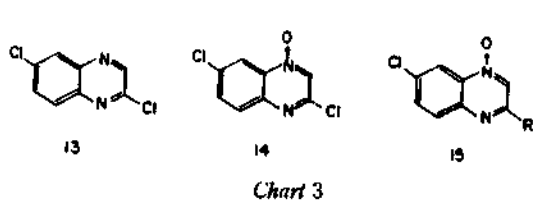


xaline(Chloroquinox, 7)은 살균 및 살충효과⁷를 가진다고 보고되어 있다(Chart 1).

또한 2,3-dimethylquinoxaline 1,4-dioxide(8) 그리고 2,3,7-trichloro-6-methylaminosulfonylquinoxaline (9)은 항암제⁸로 평가되며, 2-phenyl-3-piperidinoquinoxaline (10)은 제초제⁹로 사용된다고 각각 보고되어 있다. 그리고 2-hydrazinoquinoxaline류(11)는 고혈압치료제¹⁰로 사용되며, 6-chlorosulfonyl-2,3-dichloroquinoxaline (12)은 염료¹¹로 사용된다고 알려져 있다(Chart 2).

이외에도 오늘날까지 quinoxaline 유도체들이 많이 합성되어져 있으며, 또한 생물학적 활성을 가진 quinoxaline 유도체들도 특어나 전문잡지를 통하여 많이 보고¹²되어 있다.

본 연구는 항균성을 가진 헤테로고리화합물을 합성¹³⁻²³하던 중 우선 전보¹⁶에 이어서 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응에 의한 quinoxaline 유도체의 선택적인 합성에 대한 재실험을 할 목적으로 전보¹⁶와



같은 방법으로 2,6-dichloroquinoxaline²⁴(13)을 출발물질로 하여 이것을 *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA)로 산화시켜 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)를 합성한 다음 pyrrolidine 혹은 indoline과 반응시켜 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)를 합성하였다(Chart 3).

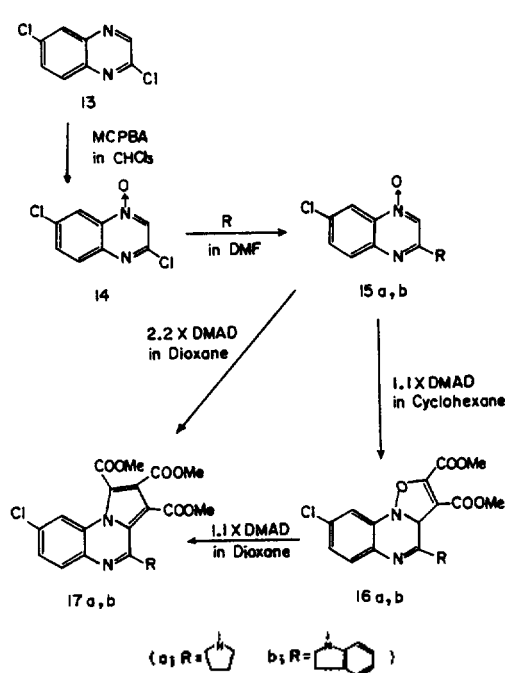
그리고 이들과 친쌍극자체인 dimethyl acetylenedicarboxylate(DMAD)와의 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응에 의해 생성되는 새로운 quinoxaline 유도체인 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)와 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)의 선택적인 합성에 대하여 연구하였다(Chart 4).

이와 같은 연구는 전보¹⁶에서 piperidine과 morpholine를 사용하여 행하였으나 본 논문에서는 pyrrolidine과 indoline을 사용하여서 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응에 의한 quinoxaline 유도체의 선택적인 합성을 재확인 하고자 하였다. 또한 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)를 DMAD와 반응시키니 고리변환이 일어나서 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 되었는데, 이 때의 가능한 반응메카니즘을 aziridine 중간체를 통한 새로운 반응메카니즘으로 고찰하여 보았다.

결과 및 고찰

본 연구에서 합성한 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)와 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)의 합성 경로를 Scheme 1에 나타내었다.

2,6-dichloroquinoxaline(13)을 N-oxide로 만들기



Scheme 1

위해 MCPBA로 반응시키니 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)가 92.8%의 수득률로 생성되었으며 IR 스펙트럼에서 1240 cm^{-1} 에서 나타난 N-O 신축진동 흡수띠와 NMR 스펙트럼 및 원소분석 등으로 확인하였다.

2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)의 합성은 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)를 디메틸포름아미드 용매하에서 pyrrolidine 혹은 indoline과 각각 반응시켜 6-chloro-2-(pyrrolidin-1-yl)quinoxaline 4-oxide(15a) 및 6-chloro-2-(indolin-1-yl)quinoxaline 4-oxide(15b)를 얻었다.

2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)를 시클로헥산 용매하에서 1.1배 당량의 DMAD와 반응시키니 8-chloro-2,3-bismethoxycarbonyl-4-substituted 3aH-isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)가 얻어졌는데, 이들의 확인은 IR 스펙트라에서 1690~1750 cm^{-1} 에서 나타난 C=O 흡수띠와 NMR 스펙트라에서 3.78~3.88 ppm과 3.70~3.82 ppm에서 singlet으로 각각 나타난 2개의 에스테르의 CH_3 proton으로 확인할 수 있었다. 위의 반응은 quinoxaline 1-oxide(18), quinoxaline 4-oxide(19) 혹은

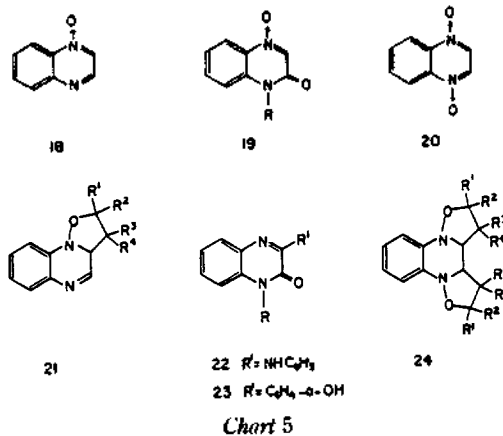
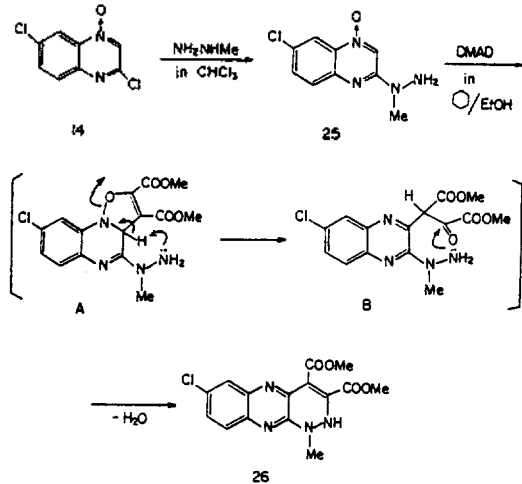


Chart 5

quinoxaline 1,4-dioxide(20)와 친쌍극자체류와의 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응인데, 예를 들면 quinoxaline 1-oxide(18)와 dimethyl maleate 혹은 N-phenylmaleimide의 반응으로 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(21)가 생성되었고²⁵, quinoxaline 4-oxide(19)와 phenyl isocyanate 혹은 benzyne과의 반응은 중간체인 축합된 quinoxaline류의 카르복시 이탈 반응이나 혹은 이성질화를 통하여 3-anilinoquinoxaline(22) 혹은 3-(*o*-hydroxy)phenylquinoxaline(23)이 되었다²⁶. 그리고 quinoxaline 1,4-dioxide(20)와 DMAD 혹은 N-phenylmaleimide의 반응으로는 diisoxazolo[2,3-*a*:3',2'-*c*]quinoxaline(24)이 얻어졌다²⁵(Chart 5).

저자 등²¹은 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)와 methylhydrazine을 반응시켜 6-chloro-2-(1-methylhydrazino)quinoxaline(25)을 합성한 다음 이것과 DMAD를 반응시켜 중간체 A와 B를 거쳐서 생성된 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(26)을 합성하였다(Scheme 2). 이 때 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline 27과 같이 아미노기가 있을 때는 isoxazolo 고리가 열려 열린고리 중간체 28을 거쳐서 축합된 quinoxaline 29로 고리화반응이 일어난다는 것을 알았다(Chart 6).

그리고 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)를 1.1배 당량의 DMAD와 반응시켜 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)인 2,6-dichloro-2,3-bismethoxycarbonylisoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline의 합성을 시도 하였으나 분리하지 못하였으며, 2.2배 당량의 DMAD와 반응시키니 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류



Scheme 2

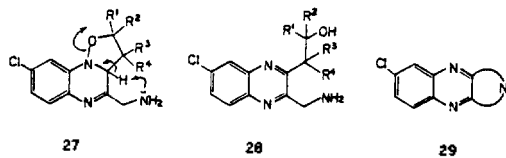


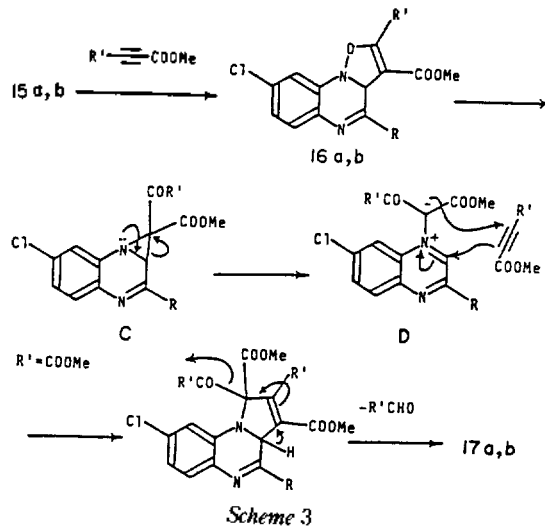
Chart 6

(17)인 4,8-dichloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline이 생성되었다²³.

반면에 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)를 다옥산 용매하에서 2.2배 상당의 DMAD와 반응시키니 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 생성되었는데, 이들은 IR 스펙트라에서 1680~1750 cm^{-1} 부근에서 나타난 C=O 흡수띠와 NMR 스펙트라에서 4.06~4.20 ppm, 3.90~4.10 ppm, 3.88 ppm 부근에서 singlet으로 각각 나타난 3개의 에스테르기의 CH_3 proton으로 확인할 수 있었다.

그리고 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)를 다옥산 용매하에서 1.1배 상당의 DMAD와 반응시키니 고리변환이 일어나서 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 생성되었다. 이에 대한 반응메카니즘은 다음과 같이 이루어진 것으로 생각되었다(Scheme 3).

즉, isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)가 isoxazolo 고리의 열 이성질현상²⁷⁻²⁹에 의해 형성되는 aziridine 중간체 C를 거쳐서, aziridine 고리가 열려 D가 생성되어 DMAD와 반응해서 1,3-쌍극성 고리화



Scheme 3

첨가반응이 일어나 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 생성되는 것으로 추정할 수 있었다.

따라서 중간체인 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)는 여러 가지 quinoxaline 유도체로 변환될 수 있다는 것을 알 수 있었다. 그런데 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응을 이용한 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 논문은 많이 발표되어 있으나³⁰, quinoxaline N-oxide류의 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응이나 특히 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류의 고리변환에 의한 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류의 합성에 관한 논문은 그리 알려져 있지 않다^{18,21-23}.

상술한 결과들로 미루어 볼 때 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)와 친쌍극자체인 DMAD와의 반응으로 새로운 quinoxaline 유도체인 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)와 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 선택적으로 합성되었다. 그리고 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)는 isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)의 고리변환에 의해서 생성된다는 것을 알았으며, 또한 고리변환이 일어날 때의 새로운 반응메카니즘을 고찰해 보았다.

실 험

시약 및 기기

합성에 이용된 시약 중 2,6-dichloroquinoxaline은 Nissan Chem. Co. 일급품을 정제하여 사용하였으며, 그 밖의 시약은 Aldrich Chem. Co. 및 Tokyo Kasei

Chem. Co. 등의 제품을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 그리고 용매는 EP급을 주로 사용하였다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. ¹H-NMR 스펙트럼은 Bruker WP-80 및 Bruker AM-300 분광계를 사용하여 얻었으며, 녹는점은 Haake Buchler Co.의 디지털 녹는점 측정장치로서 얻었고 보정은 하지 않았다. 그리고 원소분석은 Perkin-Elmer 240B 원소분석기를 사용하여 측정하였다.

화합물의 합성

2,6-dichloroquinoxaline(13)을 출발물질로 하여 이것을 MCPBA로 산화시켜 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(14)를 합성한 다음 pyrrolidine 혹은 indoline과 반응시켜 2-substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide류(15)를 합성하였다. 이것을 1.1배 당량의 DMAD와 반응시키니 8-chloro-2, 3-bismethoxycarbonyl-4-substituted 3*aH*-isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)가 얻어졌으며, 15를 2.2배 당량의 DMAD와 반응시키니 8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonyl-4-substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 얻어졌다. 또한 8-chloro-2, 3-bismethoxycarbonyl-4-substituted 3*aH*-isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)를 1.1배 당량의 DMAD와 반응시키니 8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonyl-4-substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)가 합성되었다.

본 논문에서는 pyrrolidine으로 합성한 것을 대표적으로 서술하였다. 그리고 indoline을 사용할 때 도 pyrrolidine의 경우와 같은 당량비로 하였으며, 합성법도 이에 준하여 행하였다.

(1) 2,6-Dichloroquinoxaline 4-oxide(14)의 합성.

전보^{1a}와 동일한 방법으로 하였다.

(2) 2-Substituted 6-chloroquinoxaline 4-oxide(15)의 합성. 환류냉각기가 부착된 200 ml 플라스크에 화합물 14 3g(13.95 mmol)과 pyrrolidine 1.49g(20.9 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 90 ml에 녹인 뒤 기름중탕에서 3시간 환류시켰다. N,N-디메틸포름아미드를 증발 제거시킨 다음 에탄올을 가하여 감압여과하였다. 생성된 고체를 N,N-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 황색고체인 6-chloro-2-(pyrrolidin-1-yl)quinoxaline 4-oxide(15a) 2.48g(수득률 71.3%)을 얻었으며 mp는 171~172°C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3070, 2960, 1575, 1220; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 8.35(s, 1H, C₃-H), 7.86(s, 1H, C₅-H), 7.60~7.49(m, 2H, C₇-H and C₉-H), 3.61(t, J=6 Hz, 4H, CH₂-N-CH₂), 2.04~2.09(m, 4H, CH₂-CH₂).

6-chloro-2-(indolin-1-yl)quinoxaline 4-oxide(15b)는 수득률이 69.6%였으며, mp는 153~154°C였다. IR(KBr, cm⁻¹): 3100, 2940, 1580, 1240; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 8.40~7.54(m, 4H, C₃-H, C₅-H, C₇-H and C₉-H), 7.23~6.99(m, 4H, indoliny aromatic), 4.1(t, J=8 Hz, 2H, N-CH₂), 3.26(t, J=8 Hz, 2H, CH₂).

(3) Isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)의 합성.

환류냉각기를 부착시킨 200 ml 플라스크에 화합물 15a 1g(4 mmol)과 dimethyl acetylenedicarboxylate 0.63g(4.4 mmol) 그리고 시클로헥산 100 ml를 넣고 물중탕에서 30분간 환류시켰다. 반응물을 실온에 방치한 후 감압여과하였다. 생성된 고체를 에탄올 50 ml로 3차례 세척한 다음 얻은 주홍색 고체인 8-chloro-2, 3-bismethoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-3*aH*-isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline(16a) 0.7g(수득률 44%)을 얻었으며, mp는 158~159°C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 2940, 1750, 1725, 1520; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 8.29(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.66(s, 2H) (C_{3a}-H, C₆-H, C₇-H and C₉-H), 3.78(s, 3H, CH₃), 3.70(s, 3H, CH₃), 3.52(t, J=6 Hz, 4H, CH₂-N-CH₂), 2.20~1.75(m, 4H, CH₂-CH₂); Anal. Calcd. for C₁₈H₁₈ClN₃O₅: C, 55.24; H, 4.60; Cl, 9.08; N, 10.74. Found: C, 55.52; H, 4.57; Cl, 9.15; N, 10.78.

8-chloro-2,3-bismethoxycarbonyl-4-(indolin-1-yl)-3*aH*-isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline(16b)은 수득률이 52%였으며, mp는 221~222°C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3050, 2950, 1750, 1690, 1545; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 8.63~7.70(m, 4H, C_{3a}-H, C₆-H, C₇-H and C₉-H), 7.45~7.03(m, 4H, indoliny aromatic), 4.28(t, J=8 Hz, 2H, N-CH₂), 3.88(s, 3H, CH₃), 3.82(s, 3H, CH₃), 3.28(t, J=8 Hz, 2H, CH₂); Anal. Calcd. for C₂₂H₁₈ClN₃O₅: C, 60.14; H, 4.10; Cl, 8.09; N, 9.57. Found: C, 60.34; H, 4.13; Cl, 8.04; N, 9.52.

(4) Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)의 합성.

환류냉각기를 부착시킨 100 ml 플라스크에 화합물 16a 0.5g(2 mmol)과 dimethyl acetylenedicarboxylate 0.63g(4.4 mmol)를 디옥산 30 ml에 녹인 뒤 기름중탕에서 6시간 환류시켰다. 디옥산을 증발 제거시킨 다음 에탄올 50 ml를 가하여 감압여과하였다. 생성된 고체를 N,N-디메틸포름아미드/물로 재결정하여 진한 노란색 고체인 8-chloro-1, 2, 3-trimethoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(17a) 0.4g(수득률 45%)을 얻었으며, mp는 151~152°C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 2960, 1750, 1720, 1515; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 7.7(d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.5(s, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 7.35(d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.06(s, 3H, CH_3), 3.90(s, 3H, CH_3), 3.88(s, 3H, CH_3), 3.80~3.52(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.20~1.70(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$: C, 56.63; H, 4.49; Cl, 7.98; N, 9.44. Found: C, 56.48; H, 4.51; Cl, 8.02; N, 9.39.

8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonyl-4-(indolin-1-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(17b)은 수득률이 85%였으며, mp는 133~135°C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 2950, 1745, 1680, 1550; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 7.83~7.50(m, 3H, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$ and $\text{C}_9\text{-H}$), 7.32~6.78(m, 4H, indolinyl aromatic), 4.20(s, 3H, CH_3), 4.10(s, 3H, CH_3), 3.88(s, 3H, CH_3), 3.45~2.95(m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_6$: C, 60.85; H, 4.06; Cl, 7.20; N, 8.52. Found: C, 61.06; H, 4.04; Cl, 7.23; N, 8.48.

(5) Isoxazolo[2,3-*a*]quinoxaline류(16)가 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(17)로의 고리변환. 환류냉각기가 부착된 100 ml 플라스크에 화합물 16a 1g(2.5 mmol)과 dimethyl acetylenedicarboxylate 0.4g(2.75 mmol)을 디옥산 30 ml에 녹인 뒤 기름중탕에서 7시간 환류시켰다. 디옥산을 증발제거시킨 다음 *n*-헥산을 가하여 감압여과하였다. 생성된 고체를 N,N-디메틸포름아미드/물로 재결정하여 진한 노란색 고체인 8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonyl-4-(pyrrolidin-1-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(17a) 0.55g(수득률 92%)을 얻었다. 그리고 8-chloro-1,2,3-tris-

methoxycarbonyl-4-(indolin-1-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(17b)은 수득률이 96%였다. 이들 화합물에 대한 구조확인의 모든 분석자료는 앞과 같았다.

인용 문헌

1. A part of this work was reported in the 20th Congress of Heterocyclic Chemistry, Gifu, Japan. October 24, 1989.
2. (a) A. Zmujdzin, *Pol. Patent*, 69, 644; *Chem. Abstr.*, 81, 77966z (1974); (b) S. Kano, S. Shibuya, and Y. Yuasa, *J. Heterocyclic Chem.*, 17, 1559 (1980).
3. (a) G. Tennant, *J. Chem. Soc.*, 2666 (1964); (b) Y. Ahmad, M. S. Habib, and Ziauddin, *Tetrahedron*, 20, 1107 (1964).
4. (a) R. Y. Ning, G. F. Field, and L. H. Sternback, *J. Heterocyclic Chem.*, 7, 475 (1970); (b) A. Walser, G. Silverman, R. I. Fryer, and L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, 36, 1248 (1971).
5. (a) E. Abushanab, *J. Org. Chem.*, 35, 4279 (1970); (b) K. Ley and F. Seng, *Synthesis*, 415, (1975); (c) P. Devi and J. S. Sandhu, *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1247 (1984); (d) M. Hasegawa and T. Takabatake, *Synthesis*, 938 (1985).
6. (a) J. R. Valenta, J. R. E. Hoover, and J. F. Pagano, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 453 (1966); (b) R. H. B. Galt, *U. S. Patent*, 3, 479, 354 (1969); (c) E. P. Stapley, J. M. Mata, F. G. Wolf, and T. W. Miller, *ibid.*, 3, 692, 633; *Chem. Abstr.*, 163041t (1972).
7. (a) K. Sasse, R. Wegler, G. Unterstenhoefer, and F. Grewe, *Angew. Chem.*, 72, 973 (1960); (b) D. W. J. Lane and G. T. Newbold, *Brit. Patent*, 1, 041, 011; *Chem. Abstr.*, 60, 15891 (1964).
8. (a) C. W. Rees and J. A. Waite, *Annu. Rept. Brit. Empire Cancer Campaign*, 626 (1961); (b) T. Miyagi and H. Yamamoto, *Jap. Patent*, 17747 (1967).
9. Q. S. Soper, *U. S. Patent*, 3, 674, 793; *Chem. Abstr.*, 77, 30339z (1972).
10. S. Numada, N. Watanabe, K. Yamamoto, and H. Zenno, *Yakugaku Kenkyo*, 30, 635 (1958); *Chem. Abstr.*, 53, 20554 (1959).
11. K. G. Kleb, E. Siegel, and K. Sasse, *Angew. Chem. internat. Edit.*, 3, 408 (1964).
12. C. W. H. Cheeseman and R. F. Cookson, "The

- Chemistry of Heterocyclic Compounds. Condensed Pyrazines", ed. by A. Weissberger and E. C. Taylor, pp. 1-290, John Wiley and Sons, New York, 1979, and references cited therein.
13. (a) J. D. Kim, H. S. Kim, and S. W. Han, *J. Korean Chem. Soc.*, **30**, 126 (1986); (b) J. D. Kim, H. S. Kim, and S. W. Han, *ibid.*, **31**, 464 (1987); (c) H. S. Kim, S. W. Han, and J. D. Kim, *ibid.*, **33**, 551 (1989); (d) I. Y. Kang, S. Y. Kim, H. S. Kim, J. D. Kim, and K. Huh, *ibid.*, **34**, 189 (1990); (e) I. Y. Kang, S. Y. Kim, H. S. Kim, and K. Huh, *Yakhak Hoeji*, **34**, 112 (1990).
 14. Y. Kurasawa, Y. Kamigaki, H. S. Kim, R. Futatsukawa, M. Kanoh, M. Okiyama, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 853 (1989).
 15. Y. Kurasawa, H. S. Kim, K. Yonekura, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 857 (1989).
 16. Y. Kurasawa, Y. Kamigaki, H. S. Kim, C. Watanabe, M. Kanoh, M. Okiyama, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 861 (1989).
 17. Y. Kurasawa, Y. Kamigaki, H. S. Kim, K. Yonekura, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 869 (1989).
 18. H. S. Kim, Y. Kurasawa, and A. Takada, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 871 (1989).
 19. H. S. Kim, Y. Kurasawa, and A. Takada, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1129 (1989).
 20. Y. Kurasawa, H. S. Kim, R. Futatsukawa, C. Watanabe, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1159 (1989).
 21. H. S. Kim, Y. Kurasawa, and A. Takada, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1511 (1989).
 22. H. S. Kim, Y. Kurasawa, C. Yoshii, M. Masuyama, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 819 (1990).
 23. H. S. Kim, Y. Kurasawa, C. Yoshii, M. Masuyama, A. Takada, and Y. Okamoto, *J. Heterocyclic Chem.*, submitted.
 24. K. Makino, G. Sakata, K. Morimoto, and Y. Ochiai, *Heterocycles*, **23**, 2025 (1985).
 25. M. Ungureanu, I. Druta, and I. Zugravescu, *An. Stiint. Univ. "Al. I. Cuza" Iasi, Sect. Ic*, **20**, 29 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 125351q (1975).
 26. J. C. Mason and G. Tennant, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 218 (1972).
 27. A. R. Gagneux and R. Goeschke, *Tetrahedron Lett.*, 5451 (1966).
 28. J. E. Baldwin, R. G. Pudussery, A. K. Quresh, and B. Sklarz, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5325 (1968).
 29. I. Adachi, K. Harada, and H. Kano, *Tetrahedron Lett.*, 4875 (1969).
 30. A. Padwa, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. I, II", E. C. Taylor, A. Weissberger, eds, John Wiley and Sons, New York, 1984, and references cited therein.