

새로운 4H-1,3,4-Oxadiazino[5,6-b]quinoxaline 유도체들의 합성

金銅恩 · 金浩植*

대구효성가톨릭대학교 자연대 화학과
(1998. 4. 23 접수)

Synthesis of 4H-1,3,4-Oxadiazino[5,6-b]quinoxaline Derivatives

Tong Eun Kim and Ho Sik Kim*

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu-Hyosung, Gyongsan 712-702, Korea
(Received April 23, 1998)

요 약. 6-Chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide(11)와 ethyl chloroglyoxylate를 반응시켜 분자내 고리화반응에 의한 ethyl 8-chloro-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxaline-2-carboxylate(12)를 합성하였다. 화합물 12를 hydrazine hydrate와 반응시켜 C₂-hydrazinocarbonyl 유도체 13이 합성되었는데, 이것을 치환 벤즈알데히드류 및 헤테로아릴 알데히드류와 반응시켜 8-chloro-2-(substituted benzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxaline류(14) 및 8-chloro-2-[(2-substituted methylidene)hydrazinocarbonyl]-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxaline류(15)를 각각 합성하였다.

ABSTRACT. The reaction of 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide (11) with ethyl chloroglyoxylate provided ethyl 8-chloro-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxaline-2-carboxylate (12) through the intramolecular cyclization. The reaction of 12 with hydrazine hydrate afforded the C₂-hydrazinocarbonyl derivative 13, whose reactions with substituted benzaldehydes or heteroaryl aldehydes provided 8-chloro-2-(substituted benzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxalines(14) or 8-chloro-2-[(2-substituted methylidene)hydrazinocarbonyl]-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxalines(15), respectively.

서 론

4H-1,3,4-Oxadiazine(1) 유도체와 quinoxaline(2) 유도체들은 다음과 같은 기본적인 구조를 가지고 있다 (Chart 1).

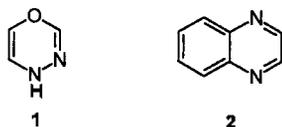


Chart 1

위와 같은 헤테로고리 화합물들은 지금까지 많이 합성되어 있으며, 생물학적으로 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있다.¹

헤테로고리 화합물 중에서 질소 헤테로고리 화합물인 quinoxaline 유도체들은 생리활성을 나타내는

것이 많기 때문에 집중적으로 연구되고 있는데, 이들은 항균성, 제초성, 혈압강하성 및 항암성이 있다고 알려져 있다.² 본 연구실에서는 생리활성을 갖는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 quinoxaline 유도체가 위와 같은 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고 quinoxaline 유도체들을 합성하여 항균성을 조사한 바 있다.³⁻⁶ 그리고 quinoxaline N-oxide로부터 여러 가지 축합 quinoxaline 유도체들을 합성하여 항균성을 조사한 바도 있다.⁷ 그 결과 2-acylamino-4H-1,3,4-thiadiazino[5,6-b]quinoxaline 유도체(3)들이 비교적 높은 항균성을 나타낸다는 것을 알았다.^{8,9} 그래서 화합물 3의 항균 스펙트럼을 확대할 목적으로 8-chloro-2,4-dimethyl-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxaline(4a) 및 8-chloro-4-methyl-2-trifluoromethyl-4H-1,3,

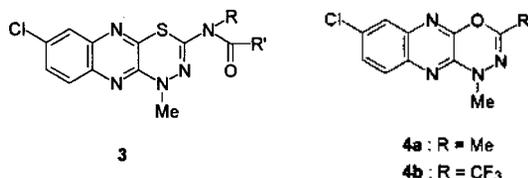


Chart 2

4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**4b**)을 합성하였으나 (Chart 2),¹⁰ 항균 스펙트럼은 확대되었지만 화합물 3과 비교해 볼 때 항균력은 저하되었다.

따라서 본 연구에서는 이미 보고한 바 있는 1H-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline(flavazole) 유도체의 경우 acyl hydrazide 부분이 항균력을 증강시켰고,⁵ 또한 화합물 4의 C₂-Me 및 C₂-CF₃기 대신에 C₂-ester기를 도입시키면 여러 가지 4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline 유도체의 합성이 가능 할 것으로 생각되어 quinoxaline 고리에 4H-1,3,4-oxadiazine 고리가 접합된 새로운 4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline 유도체들을 합성하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광계를 사용하여 얻었으며, ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

2,6-Dichloroquinoxaline(9), 2,6-Dichloroquinoxaline-4-oxide(10) 및 6-Chloro-2-hydrazinoquinoxaline-4-oxide(11)의 합성. 이미 보고되어 있는 방법대로 합성하였다.¹¹⁻¹³

Ethyl 8-Chloro-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline-2-carboxylate(12)의 합성. 자석 저체를 넣은 250 mL 플라스크에 화합물 11(10 g, 47.5 mmol)과 클로로포름 130 mL 및 피리딘 20 mL를 넣고 0~5 °C를 유지하면서 ethyl chloroglyoxylate(19.5 g, 142.5

mmol)를 소량씩 적하한 다음 20분간 더 반응시켰다. 환류냉각기를 부착시켜 물증탕에서 2시간 환류시킨 후 용액을 실온에서 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올로 세척하여 미색 결정인 화합물 12 10.34 g(수득률 74%)을 얻었으며, mp는 235-236 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3200, 1742, 1466, 1331; ms(m/z): 292(M⁺), 294(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 11.17(s, 1H, NH), 7.50(d, 1H, C₉-H), 7.42(s, 2H, C₆-H and C₇-H), 4.26(q, 2H, CH₂), 1.27(t, 3H, CH₃).

8-Chloro-2-hydrazinocarbonyl-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(13)의 합성. 환류냉각기가 부착된 500 mL 플라스크에 화합물 12(5 g, 17 mmol)와 hydrazine hydrate(2.65 g, 53 mmol), 그리고 에탄올 200 mL 및 클로로포름 100 mL를 넣고 물증탕에서 2시간 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올로 세척하여 붉은색 결정인 화합물 13 3.6 g(수득률 76%)을 얻었으며, mp는 259-260 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3374, 3307, 1677, 1597; ms(m/z): 278(M⁺), 280(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 9.78(br, 2H, 2 NH), 7.48(s, 1H, C₉-H), 7.40(s, 2H, C₆-H and C₇-H), 4.58(br, 2H, NH₂).

8-Chloro-2-(substituted benzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(14) 유도체들의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 13(1 g, 3.6 mmol)과 벤즈알데히드(0.57 g, 5.4 mmol), 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름 증탕에서 1시간 환류시켰다. 용매를 증발 제거시킨 다음 생성된 결정을 감압여과하여 붉은색 결정인 8-chloro-2-(benzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**14a**) 0.67 g(수득률 51%)을 얻었으며, mp는 285-286 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3199, 1683; ms(m/z): 366(M⁺), 368(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 11.85(s, 1H, NH), 11.15(brs, 1H, NH), 8.53(s, ¹H, hydrazone CH), 7.90-7.60(m, 3H, aromatic), 7.60-7.35(m, 5H, aromatic).

그리고, 화합물 13을 *m*-nitrobenzaldehyde, *p*-tolualdehyde, *p*-anisaldehyde 및 *p*-chlorobenzaldehyde와 각각 반응시킬 때도 화합물 14a의 경우와 같은 당량비로 하였으며, 합성 방법도 이에 준하여 행하였다.

8-Chloro-2-(*m*-nitrobenzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**14b**) 0.41 g(수득률 28%)을 얻었으며, mp는 290-291 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3205, 1680, 1532, 1353; ms(m/z): 411(M⁺), 413(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 12.12 (s, 1H, NH), 11.21(s, 1H, NH), 8.63(s, 1H, hydrazone CH), 8.49(s, 1H, C₆-H), 8.28(d, 1H, C₇-H), 8.11(d, 1H, C₆-H), 7.90-7.30(m, 4H, aromatic).

8-Chloro-2-(*p*-methylbenzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**14c**) 0.57 g(수득률 42%)을 얻었으며, mp는 283-284 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3209, 1684; ms(m/z): 380(M⁺), 382(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 11.84(s, 1H, NH), 11.17(s, 1H, NH), 8.48(s, 1H, hydrazone CH), 7.90-7.20(m, 7H, aromatic), 2.36(s, 3H, CH₃).

8-Chloro-2-(*p*-methoxybenzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**14d**) 0.79 g(수득률 55%)을 얻었으며, mp는 196 °C(dec.)였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3251, 1663; ms(m/z): 396(M⁺), 398(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 12.19(s, 1H, NH), 8.63(s, 1H, hydrazone CH), 8.52(s, 1H, C₆-H), 7.90-6.92(m, 6H, aromatic), 3.83(s, 3H, OCH₃).

8-Chloro-2-(*p*-chlorobenzylidenehydrazinocarbonyl)-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**14e**) 0.61 g(수득률 42%)을 얻었으며, mp는 286-287 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3199, 1680; ms(m/z): 401(M⁺), 403(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 11.92(s, 1H, NH), 11.18(s, 1H, NH), 8.72(s, 1H, hydrazone CH), 8.51(s, 1H, C₆-H), 7.98-7.40(m, 6H, aromatic).

8-Chloro-2-[(2-substituted methylidene)hydrazinocarbonyl]-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(15) 유도체들의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **13**(1 g, 3.6 mmol)과 furfural(0.52 g, 5.4 mmol), 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름 중탕에서 1시간 환류시켰다. 용매를 증발 제거시킨 다음 생성된 결정을 감압여과하여 얻은 갈색결정인 8-chloro-2-[(2-furylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**15a**) 0.90 g(수득률 70%)를 얻었으며, mp는 276-277 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3210, 1686; ms(m/z): 356(M⁺), 358(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 11.85(s, 1H, NH), 11.15(brs, 1H, NH), 8.40(s, 1H, hydrazone CH),

7.86(d, 1H, furan C₃-H), 7.51(s, 1H, C₉-H), 7.42(s, 2H, C₆-H and C₇-H), 6.93(d, 1H, furan C₃-H), 6.64 (dd, 1H, furan C₄-H).

8-Chloro-2-[(2-thienylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(**15b**) 1.08 g(수득률 81%)를 얻었으며, mp는 258-259 °C였다.

IR(KBr, cm⁻¹): 3200, 1696; ms(m/z): 372(M⁺), 374(M⁺+2); ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 11.84(s, 1H, NH), 11.15(s, 1H, NH), 8.70(s, 1H, hydrazone CH), 7.70(d, 1H, thiophene C₃-H), 7.51(s, 1H, C₉-H), 7.48-7.32(m, 3H, aromatic and thiophene C₃-H), 7.15(dd, 1H, thiophene C₄-H).

결과 및 고찰

Sastry 등은 2,3-dichloroquinoxaline(**5**)과 acyl hydrazide를 반응시켜 4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline 유도체(**6**)들을 합성하였고,¹⁴ 최근에는 본 연구실에서 6-chloro-2-(1-methylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(**7**)를 acetic anhydride 혹은 trifluoroacetic anhydride로 아실화반응시켜 2-(2-acetyl-1-methylhydrazino)-6-chloroquinoxaline 4-oxide(**8a**) 및 6-chloro-2-(1-methyl-2-trifluoroacetylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(**8b**)를 합성하였다. 그리고 화합물 **8**을 phosphoryl chloride와 반응시켜 분자내 고리화반응에 의한 8-chloro-4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline 유도체(**4**)들을 합성한 바 있다(Charts 2, 3).¹⁰

또한 본 연구실에서 합성한 바 있는 1H-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline(flavazole) 유도체의 경우 acyl hydrazide 부분이 항균력을 증가시켰고,⁵ 화합물 **4**와

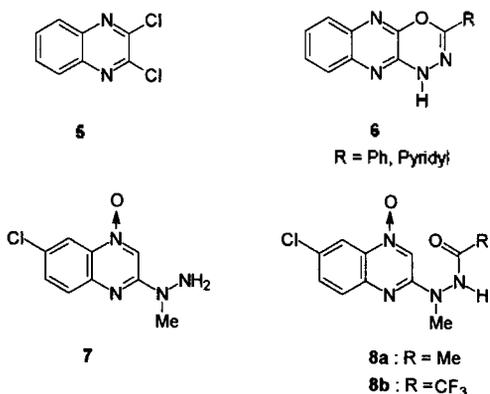
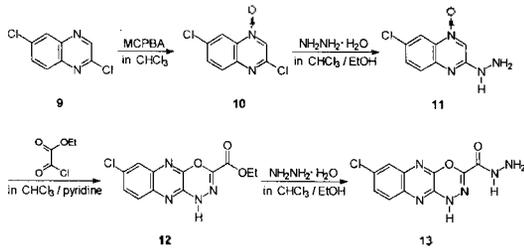


Chart 3



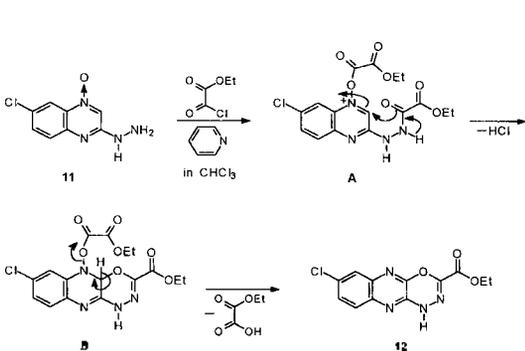
Scheme 1.

6은 C₂-alkyl 및 C₂-phenyl analogue로서 C₂-결사슬 부분의 유도체를 합성하기가 어렵기 때문에 C₂-부분을 유도체화하기 쉽게 C₂-ester 기를 가진 4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline-2-carboxylate 유도체 (12)의 합성을 시도하였다(Scheme 1).

본 연구에서 합성한 4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline 유도체들의 합성 경로는 다음과 같다. 즉, 2,6-dichloroquinoxaline(9)을 출발물질로 하여 이것을 *m*-chloroperbenzoic acid(MCPBA)로 산화반응시켜 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(10)를 합성한 다음,^{11,12} hydrazine hydrate와 반응시켜 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide(11)를 합성하였다(Scheme 1).¹³

화합물 11을 ethyl chloroglyoxylate와 반응시키니 중간체 A와 B를 거쳐 ethyl 8-chloro-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline-2-carboxylate(12)가 합성되었다(Scheme 2).

화합물 12는 IR 스펙트럼에서 1742 cm⁻¹에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠와 ¹H-NMR 스펙트럼에서 4.26 ppm과 1.27 ppm에서 각각 나타나는 에틸기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼등으로 확인하였다. 화합물 12를 hydrazine hydrate로 hydrazinolysis시켜 8-chloro-2-hydrazinocarbonyl-4*H*-1,3,4-

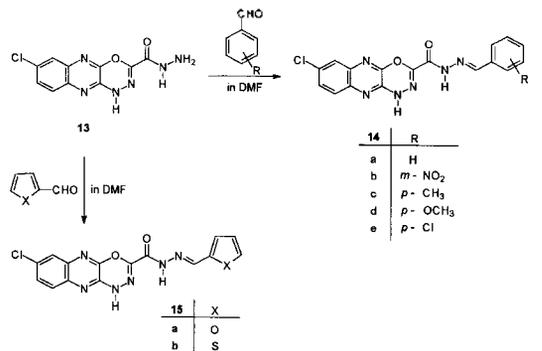


Scheme 2.

oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(13)을 합성하였다. 화합물 13은 IR 스펙트럼에서 3374 cm⁻¹와 3307 cm⁻¹에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 ¹H-NMR 및 MS 스펙트럼등으로 확인하였다.

치환기가 다름에 따라 생물학적 활성에 차이를 나타낼 것으로 기대하여 화합물 13을 치환 벤즈알데히드류 및 헤테로고리를 가진 알데히드류와 반응시켜 보았다. 화합물 13과 전자주개 및 전자받개 치환된 벤즈알데히드류 즉, 벤즈알데히드, *m*-니트로벤즈알데히드, *p*-tolualdehyde, *p*-anisaldehyde 및 *p*-클로로벤즈알데히드등을 *N,N*-디메틸포름아미드 용매하에서 반응시켜 hydrazone류인 8-chloro-2-(benzylidenehydrazinocarbonyl)-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(14a), 8-chloro-2-(*m*-nitrobenzylidenehydrazinocarbonyl)-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(14b), 8-chloro-2-(*p*-methylbenzylidenehydrazinocarbonyl)-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(14c), 8-chloro-2-(*p*-methoxybenzylidenehydrazinocarbonyl)-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(14d) 및 8-chloro-2-(*p*-chlorobenzylidenehydrazinocarbonyl)-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(14e)을 각각 합성하였으며(Scheme 3), 이들은 ¹H-NMR 스펙트럼에서 8.72-8.48 ppm에서 나타난 hydrazone CH 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼등으로 확인하였다.

그리고 화합물 13과 furfural 및 2-thiophenecarbaldehyde등과 같은 헤테로고리를 가진 알데히드류를 *N,N*-디메틸포름아미드 용매하에서 반응시켜 8-chloro-2-[(2-furylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(15a) 및 8-chloro-2-[(2-thienylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-4*H*-1,3,4-oxadiazino[5,6-*b*]quinoxaline(15b)과 같은 heteroaryl



Scheme 3.

부분을 가진 유도체들도 합성하였으며(Scheme 3). 이들은 ¹H-NMR 스펙트럼에서 8.40 ppm과 8.70 ppm에서 각각 나타난 hydrazone CH 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼등으로 확인하였다.

이상의 결과와 같이 C₂-부분에 치환된 새로운 4H-1,3,4-oxadiazino[5,6-b]quinoxaline 유도체들을 합성하였는데, C₂-부분은 다양한 화합물로의 변환이 용이하므로 생리활성이 있는 또 다른 화합물의 합성에 유용하게 이용될 것으로 기대된다. 또한 이들의 생물학적 활성에 대한 연구도 계속 진행하여 신약개발 관점에서 이들 화합물에 대한 선도화합물로서의 가능성 유무도 연구되어야 할 것이다.

인 용 문 헌

1. (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Smalley, R. K., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 6, pp. 737-781, and references cited therein; (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Sato, N. Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 6, pp. 233-278, and references cited therein.
2. Cheesman, C. W. H.; Cookson, R. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyrazines*; Weissberger, A.; Taylor, E. C., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1979; pp. 1-290, and

references cited therein.

3. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1129.
4. Kurasawa, Y.; Kim, H. S.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2203.
5. 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.
6. Kim, H. S.; Kim, E. K.; Kim, S. S.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 39.
7. Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1085.
8. Kurasawa, Y.; Sekine, M.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1859.
9. Kim, H. S.; Kim, T. E.; Kwag, S. T.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Okamoto, Y.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1539.
10. Kim, H. S.; Kim, E. A.; Jeong, G.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Okamoto, Y.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* in press.
11. Sakata, G.; Makino, K. *Chem. Lett.* **1984**, 323.
12. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 871.
13. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1111.
14. Sastry, C. V. R.; Krishnam, V. H. S.; Narayan, G. K. A. S. S.; Vemana, K.; Vairamani, M. *Ind. J. Chem.* **1991**, *30B*, 936.