

단 신

항균성을 가진 Quinoxaline 4-Oxides의 합성과 Pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline으로의 고리화반응

李城旭 · 許宰赫 · 鄭喜先 · 金浩植* · Yoshihisa Kurasawa

대구가톨릭대학교 자연대학 화학과

[†]日本 北里大學 藥學部

(2002. 7. 2 접수)

Synthesis of Quinoxaline 4-Oxides with Antimicrobial Activity and Their Cyclization into Pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline

Seong Uk Lee, Jae Hyuck Hur, Hee Sun Jung, Ho Sik Kim*, and Yoshihisa Kurasawa[†]

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu, Gyeongsan 712-702, Korea

[†]School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo 108-8641, Japan

(Received July 2, 2002)

주제어: Quinoxaline 4-Oxide류, Pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline, 항균성, 항조류성

Keywords: Quinoxaline 4-Oxides, Pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline, Antimicrobial Activity, Algicidal Activity

서 론

질소 원자가 포함된 헤테로고리 화합물인 pyridazine과 quinoxaline 유도체들은 항균성, 항염증성, 혈압강화성, 제초성 및 항암성 등과 같은 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있어서 유기화학자들의 관심의 대상이 되어왔다.^{1,2}

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 위하여 quinoxaline 고리에 pyridazine 고리가 접합된 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류(1-6)를 합성 한 바 있다(Chart 1).^{3,7}

본 연구에서는 6-chloro-2-(1-methylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(7)^{3,4}를 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 반응시켜 quinoxaline 4-oxide류(8)를 합성하여 이들의 항균성 및 항조류성을 조사하고자 한다. 또한 이들의 분자내 고리화반응에 의해 quinoxaline 고리에 pyridazine 고리가 접합된 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(9)의 합성을 보고하고자 한다.

실 험

시약 및 기기. 본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 징제하지 않고 그대로 사용하였으며, ethyl (ethoxymethylene)cianoacetate를 제외한 모든 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류는 합성하여 사용하였다.^{8,10} 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정 하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하였으며, ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 또는 300(300 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC MS QP-5000 또는 5050 분광계를 사용하여 얻었다.

6-Chloro-2-[2-(2-cyano-2-methoxycarbonylviny)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-Oxide(8a)의 합성(일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 7(1 g, 4.45 mmol), methyl (ethoxymethylene)cianoacetate(1.04 g, 6.68 mmol), 그리고 에탄올 50 ml,

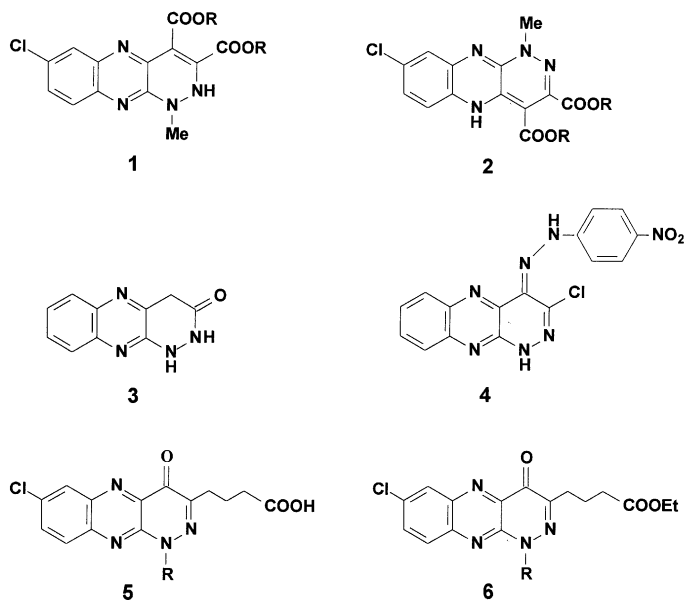


Chart 1

를 넣고 불중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 냉각기에 하룻밤 방치한 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 얻은 옥갈색 결정인 6-chloro-2-[2-(2-cyano-2-methoxycarbonylvinylyl)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-oxide(**8a**) 1.12 g(75%)을 얻었다. mp: 209-211 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 2218, 1699, 1579, 1485, 1255; MS(m/z): 333(M^+), 335($M^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 10.68(브스, 1H, NH), 8.53(s, 1H, C₃-H), 8.29(s, 1H, C₇-H), 8.09(s, 1H, vinylic H), 7.90-7.75 (m, 2H, C₇-H and C₈-H), 3.69(s, 3H, OCH₃), 3.33(s, 3H, NCH₃).

동일한 방법으로 화합물 **8b-f**를 합성하였으며, 이들의 물리적 성질 및 분광학적 데이터는 다음과 같다.

6-Chloro-2-[2-(2-cyano-2-ethoxycarbonylvinylyl)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-Oxide(8b).¹¹ 노란색 결정, 수율: 90%; mp: 224-226 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 2210, 1685, 1610; MS(m/z): 347(M^+), 349($M^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 10.65(s, 1H, NH), 8.53(s, 1H, C₃-H), 8.28(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C₇-H), 8.08(s, 1H, vinylic H), 7.85(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C₈-H), 7.81(dd, $J=2.0$ Hz, $J=9.0$ Hz, 1H, C₇-H), 4.15(q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.33(s, 3H, NCH₃), 1.21(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃).

6-Chloro-2-[2-(2-cyano-2-propoxycarbonylvinylyl)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-Oxide(8c). 옥고동색

결정, 수율: 89%; mp: 202-204 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 2217, 1693, 1579, 1254; MS(m/z): 361(M^+), 363($M^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 10.63(브스, 1H, NH), 8.54(s, 1H, C₃-H), 8.29(s, 1H, C₇-H), 8.08(s, 1H, vinylic H), 7.90-7.75 (m, 2H, C₇-H and C₈-H), 4.06(t, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.32(s, 3H, NCH₃), 1.60(sextet, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 0.89(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃).

6-Chloro-2-[2-(2-cyano-2-isopropoxycarbonylvinylyl)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-Oxide(8d). 노란색 결정, 수율: 85%; mp: 227-229 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 2216, 1689, 1579, 1488, 1257; MS(m/z): 361(M^+), 363($M^+ - 2$), ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 10.60(브스, 1H, NH), 8.53(s, 1H, C₃-H), 8.29(s, 1H, C₇-H), 8.05(s, 1H, vinylic H), 7.90-7.74(m, 2H, C₇-H and C₈-H), 4.97(septet, $J=6.4$ Hz, 1H, CH), 3.33(s, 3H, NCH₃), 1.21(d, $J=6.4$ Hz, 6H, 2CH₃).

6-Chloro-2-[2-(2-cyano-2-butoxycarbonylvinylyl)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-Oxide(8e). 황갈색 결정, 수율: 90%; mp: 184-186 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 2215, 1691, 1578, 1487, 1255; MS(m/z): 375(M^+), 377($M^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 10.60(브스, 1H, NH), 8.54(s, 1H, C₃-H), 8.28(s, 1H, C₇-H), 8.07(s, 1H, vinylic H), 7.90-7.74 (m, 2H, C₇-H and C₈-H), 4.10(t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.39(s, 3H, NCH₃), 1.57(quintet, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂).

1.35(sextet, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂), 0.88(t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH₃).

6-Chloro-2-[2-(2-cyano-2-(ethylhexyloxy)carbonylvinyl)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-Oxide(8f), 황갈색 결정. 수율: 83%; 165-167°C; IR(KBr, cm⁻¹): 2217, 1692, 1579, 1257; MS(*m/z*): 431(M⁺), 433(M⁺+2); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 10.62(brs, 1H, NH), 8.55(s, 1H, C₇-H), 8.28(s, 1H, C₅-H), 8.06(s, 1H, vinylic H), 7.88-7.70(m, 2H, C₃-H and C₈-H), 4.03(d, $J=5.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.39(s, 3H, NCH₃), 1.70-1.45(m, 2H, CH₂), 1.45-1.15(m, 7H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 0.85(t, $J=7.3$ Hz, 6H, 2CH₃).

7-Chloro-1-methyl-1,5-dihydropyridazino[3,4-*b*]quinoxaline-4-carbonitrile(9)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **8c**(1 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene(DBU) 0.2 mL, 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 50 mL를 넣고 기름종탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발제거한 후, 생성된 고체를 김압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 노란색 결정인 화합물 **9**(0.64 g, 82%)를 얻었다. mp: 300 °C(dec.); IR(KBr, cm⁻¹): 3280, 2210, 1621, 1522, 1492, 1459, 1369; MS(*m/z*): 257(M⁺), 259(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 10.48(brs, 1H, N₁-H), 8.33(s,

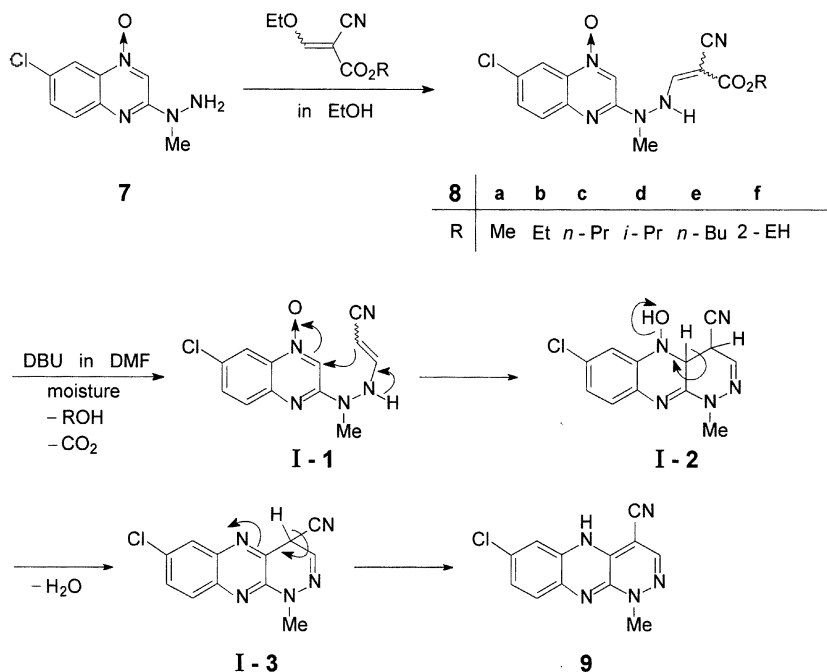
1H, C₇-H), 8.11(d, $J=6.0$ Hz, 1H, C₅-H), 8.03(d, $J=6.0$ Hz, 1H, C₅-H), 7.93(s, 1H, C₃-H), 4.12(s, 3H, CH₃).

결과 및 고찰

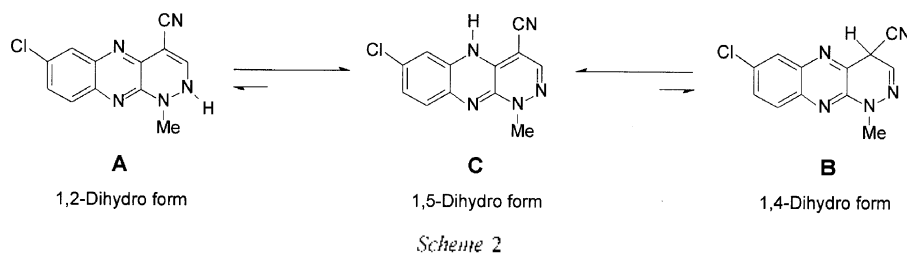
치환기가 다름에 따라 생물학적 활성에 차이를 나타낼 것으로 생각하여 화합물 **7**을 에탄올 용액 중에서 1.5 배 당량의 alkyl (ethoxymethylene)cyanooacetate류와 반응시켜 각각 상응하는 화합물 **8**을 합성하였다. 그리고 이것을 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene(DBU)과 *N,N*-디메틸포름아미드 용액중에서 반응시켜 화합물 **9**를 얻었다(Scheme 1).

화합물 **8**의 구조확인은 IR 스펙트럼에서 2217-2210 cm⁻¹에서 나타난 니트릴기의 흡수띠, 1693-1621 cm⁻¹에서 나타난 카르보닐기 흡수띠, 그리고 ¹H NMR 스펙트럼 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 **8**로부터 화합물 **9**로의 전환은 에스테르기의 가수분해, 탈카르복시화 및 탈수반응이 차례로 일어난 결과라고 생각되며 중간체 **I-1**, **I-2** 및 **I-3**을 통하여 생성된 것으로 생각되었다.¹¹

화합물 **9**의 구조는 IR 스펙트럼에서 카르보닐기의 흡



Scheme 1



수머가 없어진 것과 ^1H NMR 스펙트럼, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 9는 trifluoroacetic acid/deuteriodimethyl sulfoxide 용액에서 1,5-dihydro 형 (C)으로 존재한다는 것을 C-H와 N-H 양성자 피이크들 사이의 NOE 스펙트럼 데이터에 의하여 확인한 바 있다(Scheme 2).¹¹

합성한 화합물 8의 항균력을 *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Rhodotorula mucilaginosa* 및 *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여 조사하였다. 이들 중에서 *Bacillus subtilis*에 대해서는 최소발육저지농도(Minimum Inhibitory Concentration: MIC, ppm)가 화합물 8의 알킬기가 메틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기인 경우 각각 < 10 ppm, 2-에틸헥실기인 경우 > 10 ppm으로 나타났으며, *Trichophyton mentagrophytes*에 대해서는 최소발육저지농도가 알킬기가 메틸기, *n*-프로필기, *n*-부틸기인 경우 각각 > 10 ppm으로 항균 및 항진균성을 나타내었다. 그리고 화합물 8의 성장저해(Growth Inhibition, %)는 500 ppb의 농도에서 *Nitzschia closterium*에 대하여 알킬기가 메틸기인 경우 64.8%, *n*-프로필기인 경우 60.8%, *i*-프로필기인 경우 73.8%, *n*-부틸기인 경우 51.3%로 나타났으며, *Selenastrum capricornutum*에 대해서는 위의 알킬기인 경우 16.4-28.6%으로 약한 항조류성을 나타내었다. 그런데 화합물 8의 알킬기에 따른 항균성 및 항조류성의 상관관계는 관찰할 수 없었다.

본 연구는 2001학년도 대구가톨릭대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 항균성과 항조류성에 대한 screening test는 日産化學工業株式会社(일본)에 의하여 수행되었기에 감사의 말씀을 드립니다.

인용문헌

- (a) Coates, W. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 6, pp 1-91. (b) Sato, N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 6, pp 234-278.
- Cheeseman, C. W. H.; Cookson, R. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyrazines*; Weissberger, A., Taylor, E. C., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1979; pp 1-290.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1511.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1111.
- Kurasawa, Y.; Takano, A.; Kato, K.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 757.
- Kim, H. S.; Kim, F. K.; Kim, S. S.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 39.
- Kurasawa, Y.; Sakurai, K.; Kajiwara, S.; Harada, K.; Okamoto, Y.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1257.
- Fuson, R. C.; Parham, W. E.; Reed, L. J. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 194.
- Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4889.
- Horning, E. C. *Organic Syntheses*; Parham, W. E., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, USA., 1995; Collective Vol. 3, pp 395-397.
- Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1659.