

단 신

Pyrazolyl-1,4-benzoxazine 유도체의 합성

김호식* · 이성욱
대구가톨릭대학교 화학과
(2004. 4. 1 접수)

Synthesis of Pyrazolyl-1,4-benzoxazine Derivatives

Ho Sik Kim* and Seong Uk Lee
Department of Chemistry, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea
(Received April 1, 2004)

주제어: 피라조릴-1,4-벤조옥사진류, 분자내 고리화반응, 제초력, 살균력

Keywords: Pyrazolyl-1,4-Benzoxazines, Intramolecular Cyclization, Herbicidal Activity, Fungicidal Activity

서 론

2H-1,4-benzoxazine (1) 유도체들은 질소 원자와 산소 원자를 각각 1개씩 가지고 있으며 다음과 같은 기본적인 구조를 가지고 있다(Chart 1).

2H-1,4-benzoxazine 유도체들의 합성에 관한 연구는 Iwanami 등^{1,2}이 2-aminophenol류와 diethyl acetylenedicarboxylate(DEAD) 또는 ethyl benzoylpyruvate류를 반응시켜 2H-1,4-benzoxazine 유도체를 합성한 것 이외에도 합성에 대한 많은 보고가 있는데, 2H-1,4-benzoxazine 유도체는 항균성,^{4,5} 항진균성,^{6,8} 구충성,^{9,10} 항염증성,^{11,12} 혈압강하성¹⁴ 및 항정신질환성¹⁵ 등과 같은 다양한 생리활성을 가지고 있기 때문에 유기화학자들의 관심의 대상이 되어왔다.

본 연구에서는 생리활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구^{16,17}의 일환으로 1,4-benzoxazine 고리에 pyrazole 고리가 미접합된 새로운 pyrazolyl-1,4-

benzoxazine 유도체들을 합성하였으며, 합성한 화합물들의 제초력과 살균력도 조사하였기에 보고하고자 한다.

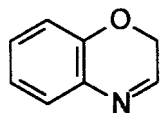
실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약 중 ethyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate를 제외한 모든 alkyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate류는 합성하여 사용하였으며,^{18,19} 그 밖의 시약은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였고 용매는 H₂O를 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Genesis II FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었으며, ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

3,4-Dihydro-2-methoxycarbonylmethyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine(3)의 합성. 환류냉각기가 부착된 500 mL 플라스크에 2-aminophenol(10 g, 91.7 mmol), malic anhydride(9 g, 91.7 mmol), 트리에틸아민(9.3 g, 91.7 mmol), 그리고 메탄올 200 mL를 넣고 물중탕에서 5시간 환류시켰다. 용매를 증발시켜 시킨 후 얼음물을 가하여 5시



1

Chart 1.

간 방치한 다음 생성된 결정을 감압여과하고 *N,N*-디메틸포름아미드-에탄올로 재결정하여 갈색 결정인 화합물 3 (4.8 g, 수득률 24%)을 얻었다. mp: 158-160 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1730, 1681, 1278; MS (m/z): 221 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.76 (s, 1H, NH), 7.05-6.80 (m, 4H, aromatic H), 4.92 (dd, J 5.0, 4.6 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.64 (s, 3H, CH_3), 3.03 (dd, J 4.6, 16.8 Hz, 1H, CH_2 of CH_2), 2.90 (dd, J 5.0, 16.8 Hz, 1H, CH_2 of CH_2).

2-Hydrazinocarbonylmethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine (4)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 3 (4 g, 18.1 mmol), hydrazine hydrate (9.05 g, 181 mmol), 그리고 에탄올 120 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 냉장고에서 48시간 방치한 다음 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 화합물 4 (2.64 g, 수득률 66%)를 얻었다. mp: 186-188 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 3295, 1676, 1648, 1225; MS (m/z): 221 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.71 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, NH), 7.05-6.75 (m, 4H, aromatic H), 4.90 (dd, J 4.0, 8.2 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.26 (s, 2H, NH_2), 2.78-2.53 (m, 2H, CH_2).

5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile (5)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 4 (1 g, 4.52 mmol), ethoxymethylenemalononitrile (1.10 g, 9.04 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 냉장고에서 하룻밤 방치한 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 화합물 5 (0.25 g, 수득률 37%)를 얻었다. mp: 205-207 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 3304, 3236, 2228, 1722, 1675, 1258; MS (m/z): 297 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.81 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 2H, NH_2), 7.90 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$), 7.02-6.84 (m, 4H, aromatic H), 5.07 (dd, J 4.6, 6.5 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.73-3.57 (m, 2H, CH_2CO).

Alkyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate류 (6)의 합성 (일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 4 (1 g, 4.52 mmol), alkyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate (6.78 mmol, 1.5-fold molar amount), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감

압여과 한 다음 에탄올로 세척하여 순수한 화합물을 얻었다.

Methyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate (6a). 연한 노란색 결정, 0.82 g (수득률 55%), mp: 209-211 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3467, 3357, 3200, 1730, 1693, 1288; MS (m/z): 330 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.81 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.05-6.80 (m, 4H, aromatic H), 5.09 (t, J 6.4 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.68-3.32 (m, 2H, CH_2CO).

Ethyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate (6b). 노란색 결정, 0.64 g (수득률 41%), mp: 208-210 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3459, 3334, 3198, 1724, 1698, 1678, 1288; MS (m/z): 344 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.82 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$), 7.41 (brs, 2H, NH_2), 7.05-6.80 (m, 4H, aromatic H), 5.10 (t, J 5.7 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.22 (q, J 7.0 Hz, 2H, CH_2), 3.82-3.50 (m, 2H, CH_2CO), 1.27 (t, J 7.0 Hz, 3H, CH_3).

n-Propyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate (6c). 보라색 결정, 0.51 g (수득률 63%), mp: 166-168 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3451, 3331, 3199, 1724, 1680, 1252; MS (m/z): 358 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.81 (s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$), 7.39 (brs, 2H, NH_2), 7.02-6.80 (m, 4H, aromatic H), 5.09 (t, J 6.2 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.13 (t, J 6.6 Hz, 2H, CH_2), 3.80-3.50 (m, 2H, CH_2CO), 1.67 (sextet, J 6.6 Hz, 2H, CH_2), 0.93 (t, J 6.6 Hz, 3H, CH_3).

Isopropyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate (6d). 진한 자주색 결정, 0.66 g (수득률 41%), mp: 160-162 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3466, 3350, 3204, 1720, 1686, 1253; MS (m/z): 358 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.81 (brs, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$), 7.36 (brs, 2H, NH_2), 7.00-6.78 (m, 4H, aromatic H), 5.07 (t, J 6.0 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.78-3.56 (m, 2H, CH_2CO), 2.45-2.20 (m, 1H, CH), 1.27 (d, J 6.6 Hz, 6H, 2CH_3).

n-Butyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1H-pyrazole-4-carboxylate (6e). 연한 노란색 침상결정, 0.80 g (수득률 48%), mp: 190-192 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3455, 3337, 3212, 1725, 1680, 1248;

MS (*m/z*): 372 (*M*⁺); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 10.82 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.39 (brs, 2H, NH₂), 7.00-6.82 (m, 4H, aromatic H), 5.10 (dd, *J*=4.6, 6.4 Hz, 1H, C₂-H), 4.18 (t, *J* 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.74-3.59 (m, 2H, CH₂CO), 1.64 (quintet, *J* 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.37 (sextet, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 0.91 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃).

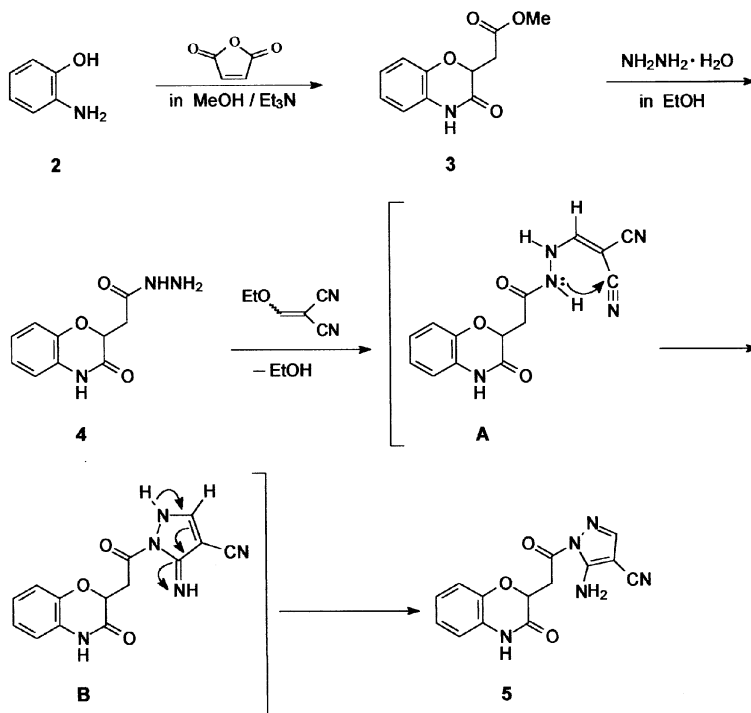
2-Ethylhexyl 5-Amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)-acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6f**). 연한 노란색 결정, 0.28 g (수득률 14%), mp: 100-102 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 3452, 3343, 3197, 1723, 1685, 1285; MS (*m/z*): 428 (*M*⁺); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ): 10.81 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.38 (brs, 2H, NH₂), 7.01-6.85 (m, 4H, aromatic H), 5.10 (dd, *J*=4.6, 6.4 Hz, 1H, C₂-H), 4.10 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.75-3.58 (m, 2H, CH₂CO), 1.72-1.18 (m, 9H, CH₂CH(CH₂)₃), 0.88 (t, *J* 7.0 Hz, 6H, 2CH₃).

결과 및 고찰

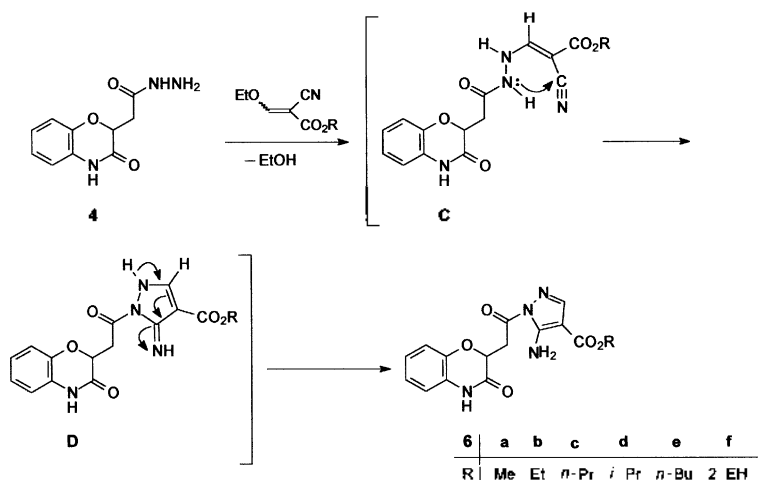
2-Aminophenol (**2**)을 톨루엔 용액 중에서 maleic anhydride와 반응시켜 3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-

2-ylacetic acid의 합성은 이미 보고되어 있는데,²⁴ 본 연구에서는 2-aminophenol과 maleic anhydride를 트리에틸아민 촉매하에서 메탄올 용액에서 환류시켜 3,4-dihydro-2-methoxycarbonylmethyl-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazine (**3**)을 합성하였다(Scheme 1). 화합물 **3**의 구조는 IR 스펙트럼에서 1730, 1681 cm⁻¹에서 각각 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ¹H NMR 스펙트럼에서 3.64 ppm에서 나타난 메톡시기의 메틸 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 **3**을 에탄올 용액중에서 같은 당량의 hydrazine hydrate와 반응시킨 결과 반응이 진행되지 않았고 과량의 10당량의 hydrazine hydrate를 사용하여 2-hydrazinocarbonylmethyl-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazine (**4**)을 합성하였다. 그리고 화합물 **4**를 ethoxymethylencmalononitrile과 에탄올 용액에서 환류시켜 분자내 고리화반응에 의해 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile (**5**)을 합성하였다. 즉, 화합물 **4**가 ethoxymethylencmalononitrile과 반응하여 에탄올 한 분자가 이탈되면서 중간체 **A**가 생성되고, 질소 원자의 비공유전자가 니트릴기의 탄소 원자를 공격하여 분자내 고리화반응으로



Scheme 1.



Scheme 2.

중간체 **B**를 거쳐 화합물 **5**가 생성되는 것으로 생각한다(Scheme 1).

화합물 **5**는 IR 스펙트럼에서 3421, 3304 cm^{-1} 에서 각각 나타난 아미노기의 흡수띠, 2228 cm^{-1} 에서 나타난 시아노기의 흡수띠 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 8.00 ppm에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크, 7.90 ppm에서 나타난 pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$ 의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이민에는 화합물 **4**를 methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl 및 2-ethylhexyl 등과 같은 알킬기를 가진 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 반응시켜 중간체 **C**, **D**를 거치는 분자내 고리화반응에 의해 methyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6a**), ethyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6b**), *n*-propyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6c**), isopropyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6d**), *n*-butyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6e**) 및 2-ethylhexyl 5-amino-1-[(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-2-yl)acetyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**6f**)를 각각 합성하였다(Scheme 2).

화합물 **6a-f**의 구조확인은 IR 스펙트럼에서 3467-3331 cm^{-1} 에서 나타난 아미노기의 흡수띠와 1730-1678 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^1H NMR

스펙트럼에서 7.82-7.77 ppm에서 나타난 pyrazole $\text{C}_3\text{-H}$ 의 양성자 피이크, 7.44-7.36 ppm에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

합성한 benzoxazine류들 물피(*Echinochloa crus-galli*), 왕바랭이(*Eleusine indica*), 뚝새풀(*Alopecurus aequalis*), 어지귀(*Abutilon avicennae*), 자귀풀(*Aeschynomene indica*) 및 유홍초(*Ipomoea spp.*) 등과 같은 6개 주요 잡초에 대해 화합물의 양에 따라 500 g/ha 또는 250 g/ha의 단일농도로 처리하여 Post(밭아후처리)에서 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 제초력을 나타내는 화합물은 없었다. 그리고 합성한 benzoxazine류들 벼 도열병(*Pyricularia oryzae*), 벼 잎집부늬마름병(*Rhizoctonia solani*), 오이잿빛곰팡이병(*Botrytis cinerea*), 토마토 역병(*Phytophthora infestans*), 밀 녹병(*Puccinia recondita*) 및 보리 흰가루병(*Erysiphe graminis*) 등과 같은 6개 주요 식물병원체에 대해 250 ppm의 단일농도로 처리하여 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 화합물 **5**, **6b-f**는 벼 도열병에 대해 방제가 33%, 17%, 50%, 30%, 33%, 50%의 활성을 가졌으며, 화합물 **6a**는 오이잿빛곰팡이병에 대해 7%, 그리고 화합물 **6b**, **6e**는 밀녹병에 대해 20%, 20%로서 낮은 살균력을 나타내었다(Table 1).

이상의 결과와 같이 새로운 benzoxazine류들 합성하였으며, 합성한 화합물들에 대한 생물학적 활성에 대한 연구의 일환으로 제초력 및 살균력을 조사하였는데, 제초력을 나타내는 화합물은 없었고 몇가지 화합물은 낮은 살균력을 나타내었다.

Table 1. *In vivo* fungicidal activity (%) of the compounds

Compounds	Plant Phthogens	RCB ^a	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
5		33	0	0	0	0	0
6a		0	0	7	0	0	0
6b		17	0	0	0	20	0
6c		50	0	0	0	0	0
6d		30	0	0	0	0	0
6e		33	0	0	0	20	0
6f		50	0	0	0	0	0

^aRCB: Rice Blast, RSB: Rice Sheath Blight, CGM: Cucumber Gray Mold, TLB: Tomato Late Blight, WLR: Wheat Leaf Rust, BPM: Barley Powdery Mildew

본 연구에서 제초력과 살균력에 대한 screening test는 LG 생명과학기술연구원 농약연구소에 의해 수행되었기에 감사의 말씀을 드립니다.

인용 문헌

- Iwanami, Y. *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Soc.* **1961**, 82, 780.
- Iwanami, Y.; Isoyama, S.; Kenjo, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1964**, 37, 1745.
- Iwanami, Y.; Seki, T.; Inagaki, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1971**, 44, 1316.
- Hogale, M. B.; Nikam, B. P. *J. Ind. Chem. Soc.* **1988**, 65, 735.
- Rao, P. N.; Rao, K. K.; Rajamohan, K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1991**, 68, 285.
- Sudhakar, C.; Suryachander, V.; Rajamahan, K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1986**, 63, 223.
- Hashimoto, Y.; Ishizaki, T.; Shudo, K. *Yakugaku Zasshi* **1995**, 115, 189.
- Fringuelli, R.; Pietrella, D.; Schiaffella, F.; Guarri, A.; Perito, S.; Bistoni, F.; Vecchiarelli, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1681.
- Shridhar, D. R.; Gandhi, S. S.; Srinivasa Rao, K.; Singh, A. N.; Tripathi, H. N.; Kondaiyah, S.; Sai, G. S. T. *Ind. J. Chem.* **1983**, 22B, 303.
- Shridhar, D. R.; Srinivasa Rao, K.; Singh, A. N.; Rastogi, K.; Jain, M. L.; Gandhi, S. S.; Krishnan, V. S. H.; Jogibhukta, M. *Ind. J. Chem.* **1985**, 24B, 1263.
- Shridhar, D. R.; Reddy Sastry, C. V.; Lal, B.; Singh, P. P.; Seshagiri Rao, C.; Junnarkar, A. Y. *Ind. J. Chem.* **1981**, 20B, 311.
- Shridhar, D. R.; Ram, B.; Srinivasa Rao, K.; Jain, M. L. *Ind. J. Chem.* **1985**, 24B, 992.
- Kumar, V. T.; Rao, S. K.; Narayana, L. V. *Heterocyclic Commun.* **2003**, 9, 51.
- Matsumoto, Y.; Tsuzuki, R.; Matsuhisa, A.; Takayama, K.; Yoden, T.; Uchida, W.; Asano, M.; Fujita, S.; Yanagisawa, I.; Fujikura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 103.
- Taverne, T.; Diouf, O.; Depreux, P.; Poupaert, J. H.; Lesieur, D.; Guardisola-Lemaitre, B.; Renard, P.; Rettori, M. C.; Caignard, D. H.; Pfeiffer, B. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2010.
- 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.
- Kim, H. S.; Kim, E. K.; Kim, S. S.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 39.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *Heterocycles* **1998**, 49, 557.
- Kim, H. S.; Jeong, G.; Lee, H. C.; Kim, J. H.; Park, Y. T.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1277.
- Kurasawa, Y.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 551.
- Fuson, R. C.; Parham, W. F.; 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. F., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1955; Collective Vol. 3, pp 395-397.
- Okafor, C. O.; Akpuake, M. U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. J.* **1993**, 159.