

새로운 1,2-디아제피노 [3,4-*b*] 퀴녹살린류와 피리다지노 [3,4-*b*] 퀴녹살린류의 합성

김호식 · 이성욱 · 정 극* · 이만길*** · Yoshihisa Kurasawa***

대구효성가톨릭대학교 화학과, *울산과학기술대학교 공업화학과, **고신대학교 화학과, ***北里大學 藥學部

(Received June 20, 2000)

Synthesis of Novel 1,2-Diazepino[3,4-*b*]quinoxalines and Pyridazino[3,4-*b*]quinoxalines

Ho Sik Kim, Seong Uk Lee, Geuk Jeong*, Man Kil Lee**
and Yoshihisa Kurasawa***

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu-Hyosung, Gyongsan 712-702, Korea

*Department of Industrial Chemistry, Ulsan College, Ulsan 680-749, Korea

**Department of Chemistry, Koshin University, Pusan 606-701, Korea

***School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo 108-8641, Japan

Abstract — The 1,3-dipolar cycloaddition reaction of the quinoxaline 4-oxides **2** with 2-chloroacrylonitrile gave the 2,3-dihydro-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxalines **3**, which were converted into the 2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxalines **5-7**. The reaction of compounds **3** with selenium dioxide in acetic acid/water resulted in ring transformation to give the 1,4-dihydro-4-oxopyridazino[3,4-*b*]quinoxalines **8**.

Keywords □ 1,3-Dipolar cycloaddition reaction, quinoxaline 4-oxides, 1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxalines, pyridazino[3,4-*b*]quinoxalines, ring transformation.

질소헤테로고리 화합물인 1*H*-1,2-Diazepine, pyridazine 및 quinoxaline 유도체들은 지금까지 많이 합성되어 있으며(Fig. 1), 항균성, 제초성, 혈압강하성 및 항암성 등과 같은 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있다.¹⁻³⁾

본 저자 등은 생물학적 활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던중 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고, quinoxaline 유도체를 합성하여 항균성을 조사한 바 있다.⁴⁻⁸⁾ 그래서 1,2-diazepine과 pyridazine 고리가 quinoxaline 고리에 접합된 화합물, 즉 축합 quinoxaline 유도체들을 합성한

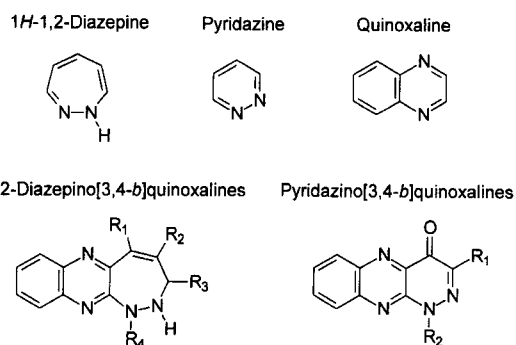


Fig. 1 – Structures of some *N*-containing heterocyclic compounds.

다면 보다 더 강력한 효능을 갖는 화합물로서 새로운 의약품이나 농약 등의 개발에 활용할 수 있을 것이라 생각하였다. 따라서 본 연구에서는 새로운 고리계를 가

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 051-400-2314 (팩스) 051-403-3760

지며 생물학적으로 활성을 가진 화합물을 개발하기 위하여 1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류를 합성하였으며, 이들 화합물을 고리변환시켜 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류를 합성하였다(Fig. 1). 그리고 합성단계의 반응메카니즘도 각각 고찰하였다.

실험방법

시약 및 기기 - 본 실험에서 사용한 시약은 Aldrich Chem. Co. 및 Tokyo Kasei Kogyo Co. 등의 제품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 출발물질로 사용한 6-chloro-2-(1-methylhydrazino)quinoxaline(**1**)은 문헌에 알려진 방법으로 합성하였다.⁹⁾ 그리고 녹는점은 Haake Buchler Co.의 디지털 녹는점 측정장치로써 얻었고, 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었으며, ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 및 QP-5050 분광계를 사용하여 얻었다.

6-Chloro-2-(2-substituted-1-methylhydrazino)quinoxaline 4-Oxide류(2)의 합성 - 환류냉각기가 부착된 100 ml 플라스크에 화합물 **1**(1 g, 4.45 mmol), 벤즈알데하이드(0.57 g, 5.34 mmol), 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 30 ml를 넣고 기름증탕에서 1시간 환류시켰다. 반응물을 실온에서 하룻밤 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올과 *n*-헥산으로 세척하여 노란색 침상결정인 6-chloro-2-(2-benzylidene-1-methylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(**2a**)를 얻었다.

수득율 : 1.18 g(85%); mp : 232~233°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3086, 1577, 1540, 1248, 1096, 688.

¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ : 8.99(s, 1H, C₃-H), 8.28(s, 1H, C₅-H), 8.08(s, 1H, hydrazone CH), 7.95~7.75(m, 4H, C₇-H, C₈-H and aromatic), 7.55~7.32(m, 3H, aromatic), 3.72(s, 3H, CH₃).

MS(*m/z*) : 312(M⁺), 314(M⁺+2).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **1**을 벤즈알데하이드 대신에 *p*-tolualdehyde, anisaldehyde와 각각 반응시켜 화합물 **2b,c**를 합성하였다.

6-Chloro-2-[2-(*p*-methylbenzylidene)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-oxide(**2b**)는 노란색 침상결정으로 얻었다.

수득율 : 1.25 g(86%); mp : 280~281°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3086, 1577, 1531, 1484, 1408, 1249, 1091.

¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ : 9.00(s, 1H, C₃-H), 8.29(s, 1H, C₅-H), 8.06(s, 1H, hydrazone CH), 7.88~7.70(m, 4H, C₇-H, C₈-H and aromatic), 7.36~7.28(m, 2H, aromatic), 3.72(s, 3H, NCH₃), 2.36(s, 3H, CH₃).

MS(*m/z*) : 326(M⁺), 328(M⁺+2).

6-Chloro-2-[2-(*p*-methoxybenzylidene)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-oxide(**2c**)는 노란색 침상결정으로 얻었다.

수득율 : 1.01 g(66%); mp : 277~278°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 1605, 1575, 1532, 1495, 1246, 1092.

¹H NMR(CDCl₃) δ : 9.09(s, 1H, C₃-H), 8.46(d, *J*=2.0 Hz, 1H, C₅-H), 7.74(s, 1H, hydrazone CH), 7.70~7.54(m, 4H, C₇-H, C₈-H and aromatic), 6.95(d, *J*=8.0 Hz, 2H, aromatic), 3.87(s, 3H, OCH₃), 3.73(s, 3H, NCH₃).

MS(*m/z*) : 342(M⁺), 344(M⁺+2).

8-Chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-substituted phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline Hydrochloride류(3a-c)와 Free Base류(4a-c)의 합성 - 환류냉각기가 부착된 500 ml 플라스크에 화합물 **2a**(5 g, 16.03 mmol), 2-chloroacrylonitrile(5.61 g, 64.12 mmol), 그리고 디옥산 300 ml를 넣고 기름증탕에서 4시간 환류시켰다. 용액을 실온에서 하룻밤 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 적황색 결정인 8-chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline hydrochloride(**3a**)를 얻었다.

수득율 : 3.90 g(61%); mp : 229~230°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3171, 3073, 2592, 2221, 1591, 1570, 1257.

MS(*m/z*) : 363(M⁺), 365(M⁺+2).

그리고 100 ml 삼각플라스크에 위에서 합성한 화합물 **3a**(1 g, 2.5 mmol)와 탄산수소나트륨(0.5 g), 에탄올(5 ml) 그리고 물(20 ml)을 넣고 실온에서 24시간 교반시켰다. 생성된 결정을 감압여과하고 물로서 세척하여 적갈색 결정인 8-chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-

hydroxy-1-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**4a**)을 얻었다.

수득율 : 0.68 g(75%); mp : 194~195°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3213, 2924, 1598, 1559, 1523, 1455, 1279.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 14.57(brs, 1H, OH), 7.65~7.30(m, 8H, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$ and aromatic), 5.38(s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.70(brs, 1H, $\text{N}_2\text{-H}$), 3.22(s, 3H, CH_3).

MS(*m/z*) : 363(M^+), 365($\text{M}^+ + 2$).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **2b,c**를 2-chloroacrylonitrile과 반응시켜 화합물 **3b,c** 및 **4b,c**를 합성하였다.

8-Chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline hydrochloride(**3b**)는 적갈색 결정으로 얻었다.

수득율 : 4.99 g(79%); mp : 236~237°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3145, 2604, 2223, 1592, 1571, 1255.

MS(*m/z*) : 377(M^+), 379($\text{M}^+ + 2$).

8-Chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**4b**)은 적갈색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.84 g(92%); mp : 211~212°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3026, 2226, 1598, 1561, 1530, 1282.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 14.54(brs, 1H, OH), 7.60~7.10(m, 7H, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$ and aromatic), 5.33(s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.67(brs, 1H, $\text{N}_2\text{-H}$), 3.21(s, 3H, NCH_3), 2.33(s, 3H, CH_3).

MS(*m/z*) : 377(M^+), 379($\text{M}^+ + 2$).

8-Chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline hydrochloride(**3c**)는 적황색 결정으로 얻었다.

수득율 : 5.30 g (85%); mp : 222~223°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3146, 2606, 2223, 1610, 1591, 1573, 1255.

MS(*m/z*) : 393(M^+), 395($\text{M}^+ + 2$).

8-Chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**4c**)은 적갈색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.90 g(98%); mp : 179~180°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3061, 2223, 1601, 1559, 1528, 1280.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 14.53(brs, 1H, OH), 7.60~7.20(m, 3H, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$ and $\text{C}_{10}\text{-H}$), 7.25(d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ and $\text{C}_6\text{-H}$), 6.86(d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ and $\text{C}_5\text{-H}$), 5.32(s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.66(brs, 1H, $\text{N}_2\text{-H}$), 3.79(s, 3H, OCH_3), 3.21(s, 3H, NCH_3).

MS(*m/z*) : 393(M^+), 395($\text{M}^+ + 2$).

8-Chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-1-methyl-4-oxo-3-substituted-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류(5)의 합성 - 환류냉각기가 부착된 250 ml 플라스크에 화합물 **3a**(1 g, 2.51 mmol)와 탄산수소나트륨(0.25 g, 3.01 mmol), 그리고 메탄올(90 ml)/물(10 ml)을 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 용액을 실온에서 하룻밤 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올/물 그리고 *n*-헥산으로 세척하여 적황색 결정인 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-1-methyl-4-oxo-3-phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**5a**)을 얻었다.

수득율 : 0.88 g(96%); mp : 209~210°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3200, 1650, 1614, 1541, 1251.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.76(brs, 1H, $\text{N}_6\text{-H}$), 7.40~6.95(m, 8H, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$ and aromatic), 5.09(s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.48(brs, 1H, $\text{N}_2\text{-H}$), 3.69(s, 3H, OCH_3), 3.11(s, 3H, $\text{N}_1\text{-CH}_3$).

MS(*m/z*) : 368(M^+), 370($\text{M}^+ + 2$).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **3b,c**를 탄산수소나트륨 존재하에서 메탄올/물과 반응시켜 화합물 **5b,c**를 합성하였다.

8-Chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**5b**)은 적황색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.42 g(46%); mp : 208~209°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3204, 1651, 1614, 1540, 1249.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 11.73(brs, 1H, $\text{N}_6\text{-H}$), 7.30~7.18(m, 3H, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$ and $\text{C}_{10}\text{-H}$), 7.10(d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ and $\text{C}_6\text{-H}$), 7.03(d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ and $\text{C}_5\text{-H}$), 5.04(s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.48(br, 1H, $\text{N}_2\text{-H}$), 3.68(s, 3H, OCH_3), 3.10(s, 3H, $\text{N}_1\text{-CH}_3$), 2.32(s, 3H, CH_3).

MS(*m/z*) : 382(M^+), 384($\text{M}^+ + 2$).

8-Chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**5c**)은 갈색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.39 g(42%); mp : 220~221°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3211, 1650, 1609, 1543, 1246.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 11.73(s, 1H, N₆-H), 7.28~7.20(m, 3H, C₇-H, C₉-H and C₁₀-H), 7.03(d, $J=8.5$ Hz, 2H, C₂-H and C₆-H), 6.83(d, $J=8.5$ Hz, 2H, C₃-H and C₅-H), 5.03(s, 1H, C₃-H), 4.45(d, $J=2.2$ Hz, 1H, N₂-H), 3.79(s, 3H, OCH₃), 3.68(s, 3H, C₄-OCH₃), 3.10(s, 3H, N₁-CH₃).

MS(m/z) : 398(M^+), 400(M^++2).

8-Chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-1-methyl-4-oxo-3-substituted-1*H*-1,2-di-azepino[3,4-*b*]quinoxaline류(6)의 합성 - 환류냉각기가 부착된 250 ml 플라스크에 화합물 **3a**(1 g, 2.51 mmol)와 탄산수소나트륨(0.25 g, 3.01 mmol), 그리고 에탄올(90 ml)/물(10 ml)를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 용액을 실온에서 하룻밤 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고, 에탄올/물 그리고 *n*-헥산으로 세척하여 노란색 침상 결정인 8-chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-1-methyl-4-oxo-3-phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**6a**)을 얻었다.

수득율 : 0.66 g(69%); mp : 213~215°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3220, 1648, 1613, 1539, 1245.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.60(s, 1H, N₆-H), 7.59(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C₇-H), 7.40~6.98(m, 7H, C₉-H, C₁₀-H and aromatic), 6.02(d, $J=3.0$ Hz, 1H, C₃-H), 4.94(d, $J=3.0$ Hz, 1H, N₂-H), 4.10(q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.98(s, 3H, N₁-CH₃), 1.09(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 382(M^+), 384(M^++2).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **3b**를 탄산수소나트륨 존재하에서 에탄올/물과 반응시켜 화합물 **6b**를 합성하였다.

8-Chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**6b**)은 노란색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.48 g(50%); mp : 182~183°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3217, 1648, 1609, 1544, 1244.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.59(s, 1H, N₆-H), 7.58(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C₇-H), 7.25~7.00(m, 6H, C₉-H,

C₁₀-H and aromatic), 5.99(d, $J=2.7$ Hz, 1H, C₃-H), 4.90(s, 1H, N₂-H), 4.11(q, $J=5.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.97(s, 3H, N₁-CH₃), 2.26(s, 3H, C₄-CH₃), 1.09(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 396(M^+), 398(M^++2).

화합물 **3c**를 탄산수소나트륨 존재하에서 에탄올/물과 반응시켜 화합물 **6c**를 합성할 경우에는 화합물 **6a**를 합성할 때와 같은 당량비로 하였으나 실험방법은 조금 상이하다. 즉, 반응물을 실온에서 하룻밤 방치시킨 후 생성된 결정을 감압여과하여 버리고 그 여액을 증발제거시킨 후 생성된 고체를 물로 세척하여 검은 갈색 결정인 8-chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-1-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**6c**)을 얻었다.

수득율 : 0.27 g(28%); mp : 112~113°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3222, 1650, 1597, 1482, 1251.

^1H NMR(CDCl_3) δ : 11.71(s, 1H, N₆-H), 7.23(s, 1H, C₇-H), 7.05~6.65(m, 6H, C₉-H, C₁₀-H and aromatic), 5.02(s, 1H, C₃-H), 4.45(brs, 1H, N₂-H), 4.15(q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.81(s, 3H, OCH₃), 3.12(s, 3H, N₁-CH₃), 1.56(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 412(M^+), 414(M^++2).

8-Chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-4-oxo-3-substituted-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류(7)의 합성 - 환류냉각기가 부착된 100 ml 플라스크에 **3a**(1 g, 2.51 mmol)와 탄산수소나트륨(0.25 g, 3.01 mmol), 그리고 에틸렌글리콜(34 ml)/물(6 ml)를 넣고 물중탕에서 2시간 가열하였다. 용액을 실온에서 하룻밤 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고, 에탄올/물 그리고 *n*-헥산으로 세척하여 얻은 갈색 결정인 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-4-oxo-3-phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**7a**)을 얻었다.

수득율 : 0.88 g(88%); mp : 170~171°C.

IR(KBr) cm^{-1} : 3219, 1650, 1599, 1538, 1245, 1112.

^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 11.47(s, 1H, N₆-H), 7.52(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C₇-H), 7.40~6.95(m, 7H, C₉-H, C₁₀-H and aromatic), 6.02(d, $J=2.9$ Hz, 1H, N₂-H), 5.00(d, $J=2.7$ Hz, 1H, C₃-H), 4.81(t, $J=5.0$ Hz, 1H, OH), 4.20~3.85(m, 2H, ethylene C₁-H), 3.52

(q, $J=5.0$ Hz, 2H, ethylene C₂-H), 2.99(s, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 398(M⁺), 400(M⁺+2).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **3b,c**를 탄산수 소나트륨 존재하에서 에틸렌글리콜/물과 반응시켜 화합물 **7b,c**를 합성하였다.

8-Chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**7b**)은 연한 갈색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.81 g(81%); mp : 160~161°C.

IR(KBr) cm⁻¹ : 1653, 1618, 1542, 1251, 1115.

¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 11.47(s, 1H, N₆-H), 7.53(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C₇-H), 7.21~6.95(m, 6H, C₉-H, C₁₀-H and aromatic), 6.00(d, $J=2.9$ Hz, 1H, N₂-H), 4.96(d, $J=2.4$ Hz, 1H, C₃-H), 4.83(t, $J=6.0$ Hz, 1H, OH), 4.28~3.90(m, 2H, ethylene C₁-H), 3.52(q, $J=5.3$ Hz, 2H, ethylene C₂-H), 2.98(s, 3H, N₁-CH₃), 2.31(s, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 412(M⁺), 414(M⁺+2).

8-Chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**7c**)은 어두운 노란색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.82 g(82%); mp : 174~176°C.

IR(KBr) cm⁻¹ : 1654, 1619, 1543, 1249, 1031.

¹H NMR(CDCl₃) δ : 11.45(s, 1H, N₆-H), 7.51(d, $J=2.2$ Hz, 1H, C₇-H), 7.25~6.98(m, 6H, C₉-H, C₁₀-H and aromatic), 5.97(d, $J=3.0$ Hz, 1H, N₂-H), 4.95(d, $J=2.5$ Hz, 1H, C₃-H), 4.82(t, $J=5.0$ Hz, 1H, OH), 4.25~3.90(m, 2H, ethylene C₁-H), 3.71(s, 3H, OCH₃), 3.53(q, $J=5.2$ Hz, 2H, ethylene C₂-H), 2.99(s, 3H, N₁-CH₃).

MS(m/z) : 428(M⁺), 430(M⁺+2).

7-Chloro-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-3-substituted pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류(8)의 합성 - 환류냉각기가 부착된 100 ml 플라스크에 화합물 **3a**(1 g, 2.51 mmol)와 selenium dioxide(0.56 g, 5.02 mmol), 아세트산(25 ml)/물(5 ml)을 넣고 기름중탕에서 1시간 환류시켰다. 용액을 하룻밤 방치시켜 생성된 결정을 감압여과하고, 에탄올과 *n*-헥산으로 세척하여 적갈색 침상 결정인 7-chloro-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-3-phenylpyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(**8a**)을 얻었다.

수득율 : 0.75 g(93%); mp : 276~278°C.

IR(KBr) cm⁻¹ : 3073, 1644, 1536, 1461, 1307.

¹H NMR(CDCl₃) δ : 8.41(d, $J=2.2$ Hz, 1H, C₆-H), 8.18(d, $J=10.0$ Hz, 2H, C₂-H and C₆-H), 8.07(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C₉-H), 7.88(dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H, C₈-H), 7.58~7.44(m, 3H, C₃-H, C₄-H and C₅-H), 4.36(s, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 322(M⁺), 324(M⁺+2).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **3b,c**를 selenium dioxide와 반응시켜 화합물 **8b,c**를 합성하였다.

7-Chloro-1,4-dihydro-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxopyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(**8b**)은 진한 갈색 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.73 g(90%); mp : 262~264°C.

IR(KBr) cm⁻¹ : 3072, 1639, 1603, 1534, 1460, 1304.

¹H NMR(CDCl₃) δ : 8.39(d, $J=2.1$ Hz, 1H, C₆-H), 8.12~8.00(m, 3H, C₂-H, C₆-H and C₉-H), 7.86(dd, $J=2.3, 9.0$ Hz, 1H, C₈-H), 7.29(d, $J=8.2$ Hz, 2H, C₃-H and C₅-H), 4.34(s, 3H, N₁-CH₃), 2.42(s, 3H, CH₃).

MS(m/z) : 336(M⁺), 338(M⁺+2).

7-Chloro-1,4-dihydro-3-(*p*-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxopyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(**8c**)은 적갈색 침상 결정으로 얻었다.

수득율 : 0.75 g(92%); mp : 232~233°C.

IR(KBr) cm⁻¹ : 3083, 1645, 1608, 1538, 1509, 1252.

¹H NMR(CDCl₃) δ : 8.39(d, $J=2.2$ Hz, 1H, C₆-H), 8.20(d, $J=9.0$ Hz, 2H, C₂-H and C₆-H), 8.05(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C₉-H), 7.85(dd, $J=2.2, 9.0$ Hz, 1H, C₈-H), 4.34(s, 3H, OCH₃), 3.88(s, 3H, N₁-CH₃).

MS(m/z) : 352(M⁺), 354(M⁺+2).

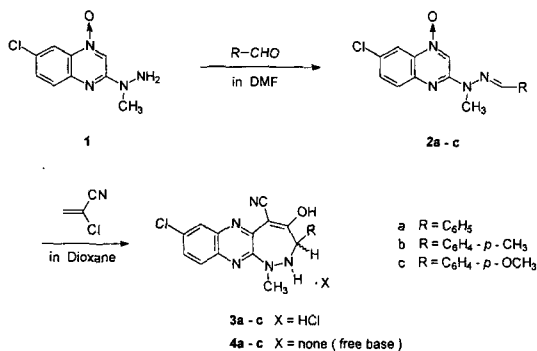
실험결과 및 고찰

Diazepine 고리와 quinoxaline 고리가 접합된 diazepinoquinoxaline류는 Pillai 등¹⁰⁾이 ethyl 2-substituted quinoxaline-3-carboxylate류와 *o*-페닐렌디아민을 반응시켜 생리활성이 기대되는 1*H*-1,5-benzodiazepino[2,3-*b*]quinoxaline을 합성하였다. 그리고 Ueda 등¹¹⁾은 3-allylamino-6,7-dimethyl-2-quinoxalinecarboxamide를 phenylselenenyl chloride와 반응시켜 분자내 고리

화반응에 의한 8,9-dimethyl-3-phenylselenomethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-diazepino[6,7-*b*]quinoxalin-5-one을 합성한 바 있다. 그리고 몇가지 1,2-diazepine류는 furan,^{12,13} pyrrole류,^{14,15} pyridine류^{15,16} 및 pyridazine류^{17,18}로 고리변환이 된다고 보고되어 있으며, 특히 시클로헥산 또는 벤젠고리가 접합된 1,2-diazepine류는 quinoline¹⁹ 또는 isoquinoline류^{20,21}로 고리변환 된다고 각각 보고되어 있다. 그러므로 diazepine 고리와 quinoxaline 고리가 접합된 diazepinoquinoxaline류를 합성한다면 quinoxaline 고리에 furan류, pyrrole류, pyridine류 및 pyridazine류가 접합된 화합물로 변환시킬 수 있을 것으로 기대하였다.

따라서 본 연구에서는 생물학적 활성이 기대되는 새로운 1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류의 합성을 시도하였는데, 이들의 합성경로는 다음과 같다.

즉, 6-chloro-2-(1-methylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(**1**)를 벤즈알데하이드, *p*-tolualdehyde 및 *p*-anisaldehyde 등과 반응시켜 6-chloro-2-(2-benzylidene-1-methylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(**2a**), 6-chloro-2-[2-(*p*-methylbenzylidene)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-oxide(**2b**), 6-chloro-2-[2-(*p*-methoxybenzylidene)-1-methylhydrazino]quinoxaline 4-oxide(**2c**)를 합성한 다음 2-chloroacrylonitrile과 반응시켜 8-chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenyl-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline hydrochloride (**3a**)와 free base(**4a**), 8-chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline hydrochloride(**3b**)와 free base (**4b**), 8-chloro-5-cyano-2,3-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quino-

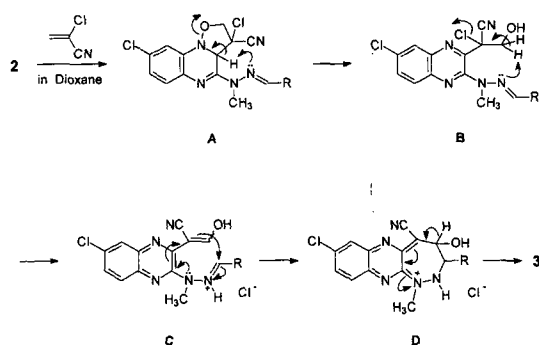


Scheme 1. Synthetic pathway for 1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxalines

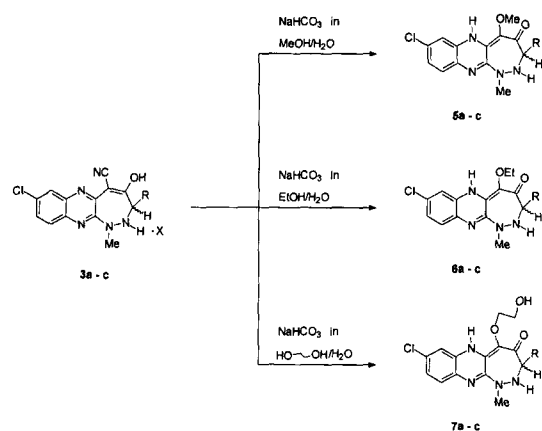
xaline hydrochloride(**3c**)와 free base(**4c**)를 각각 합성하였다(Scheme 1).

화합물 **3**과 **4**는 IR 스펙트럼에서 2220 cm⁻¹ 부근에서 니트릴기의 신축진동 흡수띠가 나타났으며, free base인 경우 ¹H NMR 스펙트럼에서 14 ppm 부근에서 히드록실기의 양성자 피크가 관찰되었고, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. hydrazone류인 화합물 **2**를 2-chloroacrylonitrile과 반응시키면 2-chloroacrylonitrile의 이중결합을 이루는 2개의 탄소원자들이 quinoxaline의 C₃ 탄소원자와 N→O의 산소원자에 각각 결합하여 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응^{9,22,23}에 의한 중간체 **A**가 생성된다. 그리고 isoxazole 고리가 열리고 hydrazone의 질소원자가 수소원자를 공격하면서 동시에 염소이온이 이탈되어 중간체 **B**, **C**를 생성한다. 이어서 히드록실기가 결합된 탄소원자가 hydrazone의 탄소원자를 공격하여 재고리화반응으로 중간체 **D**가 생성된 다음 새로운 고리체인 1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류(**3**, **4**)가 합성된다고 생각하였다(Scheme 2).

화합물 **3**의 C₅-시아노기는 염기 존재하에서 알콕시기로 쉽게 치환되었다. 즉, 화합물 **3**을 탄산수소나트륨과 같은 염기 존재하의 메탄올, 에탄올 및 에틸렌글리콜 용액에서 환류시켜 가알코올분해에 의한 C₅-알콕시 analogue인 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-1-methyl-3-phenyl-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**5a**), 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**5b**), 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-methoxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**5c**), 그리고 8-chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-1-methyl-3-phenyl-4-oxo-



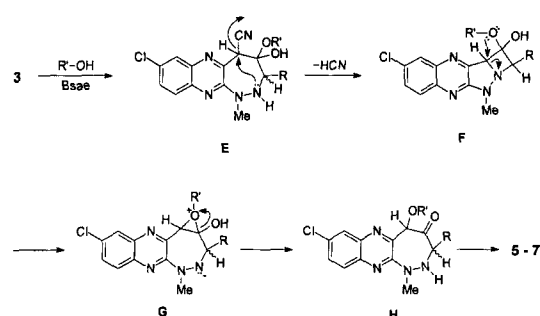
Scheme 2. Mechanism for conversion of compound **2** to compound **3**.



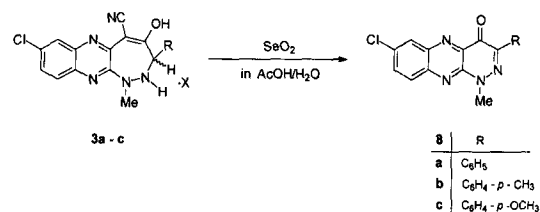
Scheme 3. Synthesis of compound 5a-c, 6a-c and 7a-c.

1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quin-oxaline(**6a**), 8-chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**6b**), 8-chloro-5-ethoxy-2,3,4,6-tetrahydro-3-(*p*-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**6c**) 및 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-3-phenyl-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**7a**), 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**7b**), 8-chloro-2,3,4,6-tetrahydro-5-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-3-(*p*-methoxyphenyl)-4-oxo-1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline(**7c**)을 각각 합성하였다(Scheme 3).

화합물 5-7은 IR 스펙트럼에서 화합물 3의 경우 2220 cm^{-1} 부근에서 나타났던 니트릴기의 신축진동 흡수띠가 없어졌으며 그 대신 1650 cm^{-1} 부근에서 카르보닐기의 신축진동 흡수띠가 나타났다. 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 14 ppm 부근의 히드록실기의 양성자 피이크가 없어졌으며 4.10 ppm과 4.20~1.09 ppm 사이에서 메톡시기, 에톡시기 및 히드록실에톡시기의 양성자 피이크가 관찰되었고, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 이와 같이 C_5 -시아노기를 가진 화합물 3을 탄산수소나트륨과 같은 염기 존재하에서 알코올 용액에서 가열하였더니 diazepine 고리의 이중결합에 R'OH가 첨가반응을 하여 중간체 **E**가 생성되고, HCN 한 분자가 떨어져지면서 질소의 비공유전자쌍이 diazepine 고리의 C_5 위치의 탄소원자를 공격하여 중간체 **F**를 생성한다. angle strain이 많이 걸리는 사각형 고리의 알콕시기의 산소원자가 pyrazole 고리의 C_3



Scheme 4. Mechanism for conversion of compound 3 to compound 5-7.

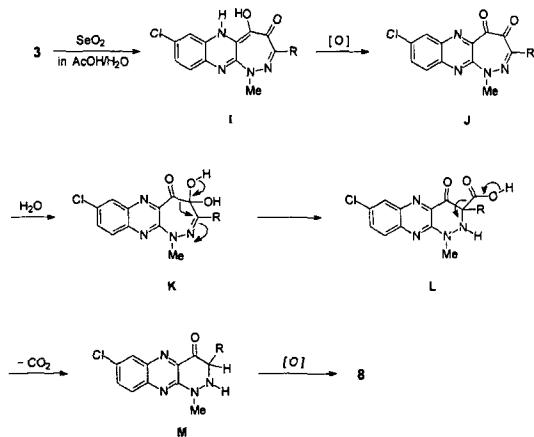


Scheme 5. Synthesis of compound 8a-c.

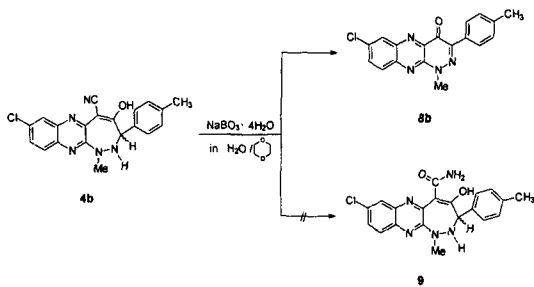
위치의 탄소원자를 공격하여 에폭시 고리를 가진 중간체 **G**가 생성된 다음 고리열림반응으로 중간체 **H**를 거쳐 C_5 -알콕시 analogue인 화합물 5-7이 합성된 것으로 생각하였다(Scheme 4).

한편 C_3 위치에 아릴기를 가지는 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류를 합성하기 위하여 앞에서 합성한 1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류(3)의 고리변환을 시도하였다. 즉, 화합물 3을 selenium dioxide와 반응시켜 산화적 고리변환에 의하여 7-chloro-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-3-phenylpyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(**8a**), 7-chloro-1,4-dihydro-1-methyl-3-(*p*-methylphenyl)-4-oxopyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(**8b**) 및 7-chloro-1,4-dihydro-3-(*p*-methoxyphenyl)-1-methyl-4-oxopyridazino[3,4-*b*]quinoxaline(**8c**)을 각각 합성하였다(Scheme 5).

화합물 8은 IR 스펙트럼에서 화합물 3의 경우 2220 cm^{-1} 부근에서 나타났던 니트릴기의 신축진동 흡수띠가 없어졌으며 그 대신 1640 cm^{-1} 부근에서 카르보닐기의 신축진동 흡수띠가 나타났다. 그리고 화합물 3의 free base인 4의 ^1H NMR 스펙트럼에서 14 ppm 부근의 히드록실기의 양성자 피이크가 없어진 것과 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 이와 같이 화합물 3을 수용성 아세트산 용매하에서 selenium dioxide로 산화반응시키면 diazepine 고리의 N_2 위치



Scheme 6. Mechanism for conversion of compound 3 to compound 8.



Scheme 7. Synthesis of compound 8b.

와 C₃ 위치에 산화반응이 일어나고 니트릴기의 산화적 제거반응이 일어나서 중간체 **I**를 생성한 다음, 연이은 산화반응에 의해 중간체 **J**를 거친다. 중간체 **J**는 용매로 사용한 물분자가 C₄ 위치의 탄소원자를 공격하여 중간체 **K**를 생성하고, C₄ 위치와 C₅ 위치의 탄소-탄소 결합이 깨어지고 C₅ 위치의 카보닐기의 탄소원자와 C₃ 위치의 탄소원자가 결합하여 고리변환이 일어나서 중간체 **L**이 생성된다. 중간체 **L**은 탈탄산반응에 의해 중간체 **M**으로 되고, 이것의 산화반응에 의하여 화합물 **8**이 합성된 것으로 생각하였다(Scheme 6).

한편 화합물 **3** 및 화합물 **4**의 C₅-시아노기를 C₅-아미드기로 산화반응시키기 위해 화합물 **4b**를 선택하여 sodium perborate와 반응시켰으나, 화합물 **9**가 합성되지 않고 selenium dioxide를 사용한 경우와 같은 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류인 화합물 **8b**가 합성되었다(Scheme 7).

이상의 결과와 같이 C₃ 위치에 아릴기가 도입된 새로운 1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류와 pyridazino

[3,4-*b*]quinoxaline류를 각각 합성하였다. 그리고 1*H*-1,2-diazepino[3,4-*b*]quinoxaline류는 furan류, pyrrole류, pyridine류 및 pyridazine류가 축합된 quinoxaline 유도체로 변환시킬 수 있을 것이므로 또 다른 헤테로고리 화합물을 합성할 수 있는 중간물질로서 유용하게 사용될 것으로 생각된다. 아울러 이들의 생물학적 활성에 대한 연구도 계속 진행하여 넓은 항균 스펙트럼을 가지며 활성이 높은 신약을 개발하는데 필요한 방향을 제시하고, 이들 화합물에 대한 신항생물질 및 신농약 개발의 활용여부에 관하여서도 연구가 계속되어야 할 것이다.

문 헌

- 1) Katritzky, A. R., Rees, C. W. and Scriven, E. F. V. : Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Read, R. W. (ed.), Pergamon Press, Oxford, Vol. 9, pp. 114 (1996).
- 2) Katritzky, A. R., Rees, C. W. and Scriven, E. F. V. : Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Coates, W. J. (ed.), Pergamon Press, Oxford, Vol. 6, pp. 1 (1996).
- 3) Cheeseman, C. W. H. and Cookson, R. F. : The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyrazines. Weissberger, A. and Taylor, E. C. (eds), John Wiley & Sons, New York, pp. 1 (1979).
- 4) Kim, H. S., Kurasawa, Y. and Takada, A. : A selective of 1-aryl-3-quinoxaliny-1,2,4-triazole and furo[2,3-*b*]quinoxaline. *J. Heterocyclic Chem.* **26**, 1129 (1989).
- 5) Kurasawa, Y., Kim, H. S., Takada, A. and Okamoto, Y. : Synthesis of 6-quinoxalinyldihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ones by a ring transformation. Tautomeric structure of dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ones in a solution. *J. Heterocyclic Chem.* **27**, 2203 (1990).
- 6) Kim, H. S., Chung, J. Y., Kim, E. K., Park, Y. T., Hong, Y. S., Lee, M. K., Kurasawa, Y. and Takada, A. : Synthesis and evaluation of 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines and 1-aryl-3-quinoxaliny-1,2,4-triazole as antibacterial agent. *J. Heterocyclic Chem.* **33**, 1855 (1996).
- 7) Kim, H. S., Kim, E. K., Kim, S. S., Park, Y. T., Hong, Y. S., and Kurasawa, Y. : Synthesis of novel pyridazino[3,4-*b*]quinoxalines. *J. Heterocyclic Chem.* **34**, 39 (1997).

- 8) Kurasawa, Y. and Kim, H. S. : Synthesis and biological activity of 1,5-dihydropyridazino[3,4-*b*] quinoxalines and a new class of quinolones. *J. Heterocyclic Chem.* **35**, 1101(1998).
- 9) Kim, H. S., Kurasawa, Y., Yoshii, C., Masuyama, M., Takada, A. and Okamoto, Y. : Synthesis of pyridazino [3,4-*b*]quinoxalines and pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *J. Heterocyclic Chem.* **27**, 1111 (1990).
- 10) Pillai, P. M. and Bhat, V. S. : Synthesis and reaction of 1*H*-1,5-benzodiazepino[2,3-*b*]quinoxaline, a new heterocyclic system. *Synthetic Commun.* **21**, 771 (1991).
- 11) Ueda, T., Asahi, M., Nagai, S. and Sakakibara, J. : Synthesis of diazepinoquinoxalines and imidazolo-benzopteridines. *J. Heterocyclic Chem.* **33**, 169 (1996).
- 12) Moore, J. A. and Medeiros, R. W. : Heterocyclic studies. III. A ring closure reaction of diazoacetylpyrazolines. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6026 (1959).
- 13) Moore, J. A., Medeiros, R. W. and Williams, R. L. : Heterocyclic studies. XXII. The rearrangement of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ols to furfurylhydrazine. *J. Org. Chem.* **31**, 52 (1966).
- 14) Moore, J. A. and Binkert, J. : Heterocyclic studies. IV. Evidence for the structure of 2,3-dihydro-5-methyl-6-phenyl-4*H*-1,2-diazepin-4-one. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6029 (1959).
- 15) Wineholt, R. L., Wyss, E. and Moore, J. A. : Heterocyclic studies. XXI. 1,2,3,7-Tetrahydro-1-acyl-7-methoxy-5-methyl-6-phenyl-4*H*-1,2-diazepin-4-ones. *J. Org. Chem.* **31**, 48 (1966).
- 16) Moore, J. A. and Zoll, E. C. : Heterocyclic studies. XII. The base-catalyzed deuterium exchange and rearrangement of 2,3-dihydro-5-methyl-6-phenyl-4*H*-1,2-diazepin-4-one to α -aminopyridines. *J. Org. Chem.* **29**, 2124 (1964).
- 17) Bly, R. K., Zoll, E. C. and Moore, J. A. : Heterocyclic studies. XIII. The aldol condensation of 2,3-dihydro-5-methyl-6-phenyl-4*H*-1,2-diazepin-4-one and rearrangement to a pyridazine. *J. Org. Chem.* **29**, 2128 (1964).
- 18) Moore, J. A. and Theuer, W. J. : Heterocyclic studies. XIV. Some further rearrangements in the dihydro-1,2-diazepinone series. *J. Org. Chem.* **30**, 1887 (1965).
- 19) Gill, N. S., James, K. B., Lions, F. and Potts, K. T. : β -Acylethylation with ketonic mannich bases. The synthesis of some diketonic sulfides, nitroketones and pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4923 (1952).
- 20) Halford, J. O., Raiford, R. W. and Weissmann, B. : 2-Amino-3(2*H*)-isoquinolone, 2,3-benzodiazepin-4(5*H*) one, and related compounds. *J. Org. Chem.* **26**, 1898 (1961).
- 21) Schmitz, E. und Ohme, R. : Isochinolin, IV. Thermische ringweiterung eines isochinolinabk mmlings. *Chem. Ber.* **95**, 2012 (1962).
- 22) Padwa, A. : 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, John Wiley & Sons, New York, Vol. 1, 2.
- 23) Kim, H. S., Kurasawa, Y., Takada, A. : A convenient synthesis of novel pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline and pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline utilizing 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *J. Heterocyclic Chem.* **26**, 1511 (1989).