Journal of the Korean Chemical Society
2004, *Vol. 48, No. 4*
Printed in the Republic of Korea

Benzofuroxan으로부터 Quinoxaline 유도체의 합성 (제1보)

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

Synthesis of Quinoxaline Derivatives from Benzofuroxan (Part I)

Ho Sik Kim* and Jae Hyuck Hur
Department of Chemistry, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea
(Received April 1, 2004)

요 약. Benzofuroxan과 ethyl acetoacetate를 반응시켜 2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**8**)를 합성하고, 이것을 hydrazine hydrate 또는 selenium dioxide와 반응시켜 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**9**) 또는 2-ethoxycarbonyl-3-formylquinoxaline 1,4-dioxide (**10**)를 합성하였다. 화합물 **9**를 alkanoyl chloride류, benzoyl chloride류, heteroacyl chloride류 및 benzenesulfonyl chloride류와 반응시켜 3-methyl-2-(substituted hydrazinocarbonyl)quinoxaline 1,4-dioxide류 (**11-14**)를 합성하였다. 화합물 **9**를 sodium nitrite와 반응시켜 2-azidocarbonyl- 3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**15**)를 합성한 다음, 이것을 디옥산/알코올류 용매하에서 환류시켜 Curtius 자리옮김반응에 의한 *N*-(3-methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-alkyl carbamate류 (**16**)를 합성하였다. 그리고 화합물 **15**를 치환 아닐린류와 반응시켜 2-(3-substituted phenylureido)-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide류 (**17**)를 합성하였다. 한편 화합물 **10**을 benzoic hydrazide 또는 치환 아닐린류와 반응시켜 quinoxaline 1,4-dioxide류 (**18**, **19**)를 각각 합성하였다. 그리고 합성한 화합물들에 대한 제초력과 살균력도 조사하였다.

주제어: 퀴녹살린 1,4-디옥사이드류, Curtius 자리옮김반응, 제초력, 살균력

ABSTRACT. 2-Ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**8**) was synthesized from benzofuroxan and ethyl acetoacetate. The reaction of compound **8** with hydrazine hydrate or selenium dioxide gave 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**9**) or 2-ethoxycarbonyl-3-formylquinoxaline 1,4-dioxide (**10**), respectively. The reaction of compound **9** with alkanoyl chlorides, benzoyl chlorides, heteroacyl chlorides, and benzenesulfonyl chlorides afforded 3-methyl-2-(substituted hydrazinocarbonyl)quinoxaline 1,4-dioxides (**11-14**), respectively. The reaction of compound **9** with sodium azide gave 2-azidocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**15**), and then its refluxing in dioxane/alcohols resulted in the Curtius rearrangement to give *N*-(3-methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-alkyl carbamates (**16**). The reaction of compound **15** with substituted anilines afforded 2-(3-substituted phenylureido)-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides (**17**). The reaction of compound **10** with benzoic hydrazide or substituted anilines provided quinoxaline 1,4-di-oxides (**18**, **19**), respectively. The herbicidal and fungicidal activities of the synthesized compounds were investigated.

Keywords: Quinoxaline 1,4-Dioxides, Curtius Rearrangement, Herbicidal Activity, Fungicidal Activity

서 론

헤테로고리 화합물 중에서 질소 원자를 포함하고 있는 quinoxaline 유도체는 다양한 생물활성을 나타내는 화합물이다.[1,2] 예를 들면 5,6-dichloro-3-trifluoromethyl-2(1*H*)-quinoxalinone (**1**), 2-chloro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide류 (**2**)는 항균성[3,4]을 나타내며, 1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-2(1*H*)-quinoxalinone (**3**)은 항비루

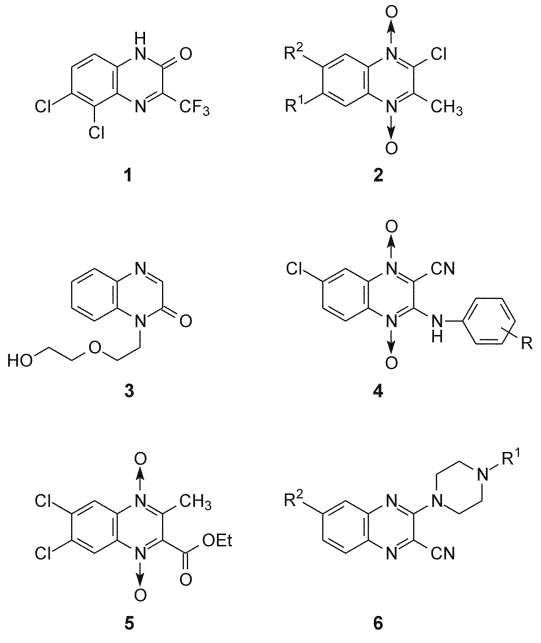


Chart 1.

스성,[5] 7-chloro-3-substituted phenylamino-2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-di-N-oxide류 (**4**), 6,7-dichloro-2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-di-*N*-oxide (**5**)는 항결핵성,[6,7] 그리고 2-cyano-3-piperazinylquinoxaline류 (**6**)는 항암성[8]이 있다고 알려져 있는데 quinoxaline은 이들 화합물의 골격구조에 해당한다(*Chart* 1).

본 연구에서는 생물활성을 갖는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고 benzofuroxan (**7**)을 ethyl acetoacetate와 반응시켜 2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**8**)를 합성한 다음, 이것을 hydrazine hydrate 또는 selenium dioxide와 반응시켜 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**9**) 및 2-ethoxycarbonyl-3-formylquinoxaline 1,4-dioxide (**10**)를 합성하였다. 그리고 화합물 **9** 또는 **10**을 여러 가지 시약들과 반응시켜 생리활성이 기대되는 새로운 quinoxaline 유도체들을 합성하였으며, 합성한 화합물들에 대한 제초력과 살균력도 조사하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 사용하였다. 그리고 benzofuroxan은 합성하여 사용하였으며,[9-11] 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지탈 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Genesis II FT-IR 분광 광도계를 사용하여 얻었으며, ^{1}H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용 하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

2-Ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (8)의 합성.[12-14] 냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 benzofuroxan(10 g, 73.5 mmol), ethyl acetoacetate(16.3 g, 125.0 mmol), 그리고 트리에틸아민 100 mL를 넣고 실온에서 3일간 교반시킨 다음 생성된 고체를 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 화합물 **8** (10.75 g, 59%)을 얻었다. mp: 130-132 °C (lit.,[12] 132-133 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1519, 1331; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ): 8.68-7.76 (m, 4H, aromatic H), 4.59 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3), 1.48 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z): 248 (M^+).

2-Hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (9)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 **8** (2 g, 8.06 mmol), hydrazine hydrate (4 g, 80.6 mmol), 그리고 에탄올 60 mL를 넣고 물중탕에서 4시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 화합물 **9** (1.66 g, 88%)를 얻었다. mp: 216-218 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3342, 3325, 3275, 1669, 1481, 1325; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 9.96 (s, 1H, NH), 8.56-7.80 (m, 4H, aromatic H), 4.70 (s, 2H, NH_2), 2.62 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 234 (M^+).

2-Ethoxycarbonyl-3-formylquinoxaline 1,4-Dioxide (10)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **8** (1.0 g, 4.02 mmol)과 selenium dioxide (0.54 g, 4.82 mmol)를 디옥산 30 mL에 녹인 후 기름중탕에서 4시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 침전된 selenium을 감압여과해서 버리고, 여액을 증발제거 시킨 다음 생성된 고체를 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 등황색 결정인 화합물 **10** (0.88 g, 84%)을 얻었다. mp: 172-174 °C (lit.,[15] 176 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1696, 1375, 1345; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.35

(s, 1H, CH=O), 8.65-7.95 (m, 4H, aromatic H), 4.46 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH_2), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z) : 262 (M^+).

2-(Substituted hydrazinocarbonyl)-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide류 (11)의 합성 (일반적인 방법). 냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9** (1 g, 4.26 mmol), hexanoyl chloride (0.58 g, 4.26 mmol)를 클로로폼 20 mL에 녹인 후 피리딘 10 mL를 가하고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액을 얼음물 20 mL에 가한 후 2.5 M HCl 용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로폼으로 추출하였다. 용매를 증발제거하고 생성된 고체를 감압여과한 후 에탄올로 재결정하여 황갈색 결정인 2-(hexanoylhydrazinocarbonyl)-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**11a**) 0.4 g (29%)을 얻었다. mp: 150-152 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3196, 1680, 1609, 1486, 1352; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.57 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 8.53-7.85 (m, 4H, aromatic H), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.21 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.58 (quintet, *J*=7.0 Hz, 2H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 1.40-1.20 (m, 4H, $CH_2CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_3$), 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_2$-$CH_2\underline{CH_3}$); MS (m/z): 332 (M^+).

2-(Heptanoylhydrazinocarbonyl)-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (**11b**). 황갈색 결정, 수율 14%; mp: 137-139 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3216, 1709, 1612, 1483, 1347; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.60 (s, 1H, NH), 10.07 (s, 1H, NH), 8.55-7.85 (m, 4H, aromatic H), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.22 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.68-1.16 (m, 8H, $CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_3$), 0.89 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$); MS (m/z): 346 ($M^+$).

3-Methyl-2-[(substituted benzoyl)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide류 (12)의 합성. 화합물 **11**을 합성할 때와 동일한 방법으로 합성하였다.

3-Methyl-2-[(*o*-methylbenzoyl)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**12a**). 황갈색 결정, 수율 13%; mp: 214-216 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3185, 1677, 1609, 1473, 1346, 770; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.80 (s, 1H, NH), 10.39 (s, 1H, NH), 8.55-7.26 (m, 8H, aromatic H), 2.74 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 352 (M^+).

3-Methyl-2-[(*m*-methylbenzoyl)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**12b**). 황갈색 결정, 수율: 15%; mp: 104-106 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3226, 1699, 1648, 1484, 1333, 906, 767, 687; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.81 (s, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, NH), 8.56-7.35 (m, 8H, aromatic H), 2.74 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 352 (M^+).

3-Methyl-2-[(*p*-methylbenzoyl)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**12c**). 황갈색 결정, 수율 20%; 198-200 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3217, 1688, 1643, 1485, 1326, 837; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.77 (s, 1H, NH), 10.61 (s, 1H, NH), 8.50-7.28 (m, 8H, aromatic H), 2.73 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 352 (M^+).

3-Methyl-2-[(*p*-methoxylbenzoyl)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**12d**). 연한 등황색 결정, 수율 32%; mp: 174-176 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3214, 1697, 1641, 1606, 1487, 1330, 844; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.77 (s, 1H, NH), 10.57 (s, 1H, NH), 8.56-7.05 (m, 8H, aromatic H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.74 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 368 (M^+).

2-(Heteroacylhydrazinocarbonyl)-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide류 (13)의 합성. 화합물 **11**을 합성할 때와 동일한 방법으로 합성하였다.

2-(Furoylhydrazinocarbonyl)-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (**13a**). 노란색 결정, 수율: 13%; mp: 134-136 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3212, 1701, 1669, 1341; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.81 (s, 1H, NH), 10.63 (s, 1H, NH), 8.56-7.86 (m, 5H, aromatic H and furan C_5-H), 7.30 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, furan C_3-H), 6.72 (dd, *J*=1.8, 3.6 Hz, 1H, furan C_4-H), 2.71 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 328 (M^+).

3-Methyl-2-(thenoylhydrazinocarbonyl)quinoxaline 1,4-Dioxide (**13b**). 노란색 결정, 수율: 16%; mp: 132-134 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3206, 1691, 1344; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.87 (s, 1H, NH), 10.75 (s, 1H, NH), 8.56-7.86 (m, 6H, aromatic H and thiophene C_3-H and C_5-H), 7.24 (t, *J*=3.6 Hz, 1H, thiophene C_4-H), 2.72 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 344 (M^+).

2-[(Substituted benzenesulfonyl)hydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide류 (14)의 합성. 화합물 **11**을 합성할 때와 동일한 방법으로 합성하였다.

2-[(Benzenesulfonyl)hydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (**14a**). 황갈색 결정, 수율: 13%; mp: 223-225 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3289, 1677, 1534, 1338, 763, 682; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.88 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH), 8.50-7.54 (m, 9H, aromatic H),

2.40 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 374 (M^+).

3-Methyl-2-[(*p*-toluenesulfonyl)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**14b**). 황갈색 결정, 수율: 18%; mp; 120-122 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3216, 1711, 1613, 1484, 1349, 889; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.83 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, NH), 8.52-7.34 (m, 8H, aromatic H), 2.38 (s, 6H, $2CH_3$); MS (m/z): 388 (M^+).

2-Azidocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (15)의 합성. 자석젓게를 넣은 250 mL 비이커에 화합물 **9** (1 g, 2.13 mmol), 물 20 mL, 그리고 아세트산 30 mL를 넣고 0-5 °C에서 교반 하면서 물 10 mL에 sodium nitrite (1.06 g, 7.67 mmol)를 녹인 용액을 가한 후 반응물을 1시간 교반시켰다. 생성된 고체를 감압여과하고 물, *n*-헥산으로 세척하여 노란색 결정인 화합물 **15** (0.64 g, 61%)를 얻었다. mp: 209-211 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 2152, 1680, 1340, 1206, 1135, 783; MS (m/z): 245 (M^+).

***N*-(3-Methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-alkyl Carbamate류 (16)의 합성 (일반적인 합성).** 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **15** (1.0 g, 4.06 mmol), 메탄올 5 mL, 그리고 디옥산 30 mL를 넣고 기름중탕에서 1시간 환류시켰다. 생성된 고체를 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 흰색 결정인 화합물 *N*-(3-methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-methyl carbamate (**16a**) 0.6 g (59%)을 얻었다. mp: 239-241 °C; IR (KBr, cm^{-1}) : 3136, 1727, 1480, 1340; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.30 (s, 1H, NH), 8.46-7.70 (m, 4H, aromatic H); 3.74 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 249 (M^+).

N-(3-Methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-ethyl Carbamate (**16b**). 회노란색 결정, 수율: 38%; mp: 234-236 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3139, 1721, 1481, 1341; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.25 (s, 1H, NH), 8.46-7.70 (m, 4H, aromatic H), 4.17 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 2.47 (s, 3H, CH_3), 1.26 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$); MS (m/z): 263 (M^+).

N-(3-Methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-*n*-propyl Carbamate (**16c**). 흰색 결정, 수율: 79%; mp: 179-181 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3130, 1725, 1485, 1340; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.28 (s, 1H, NH), 8.48-7.70 (m, 4H, aromatic H), 4.11 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.67 (sextet, *J*=7.0 Hz, 2H, $OCH_2\underline{CH_2}CH_3$), 0.96 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, $OCH_2CH_2\underline{CH_3}$); MS (m/z): 277 ($M^+$).

N-(3-Methyl-1,4-dioxoquinoxalin-2-yl)-*n*-butyl Carbamate (**16d**). 흰색 결정, 수율: 78%; mp: 159-161 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3128, 1722, 1485, 1341; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.25 (s, 1H, NH), 8.48-7.64 (m, 4H, aromatic H), 4.13 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 2.47 (s, 3H, CH_3), 1.62 (quintet, *J*=7.0 Hz, 2H, $OCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 1.38 (sextet, *J*=7.0 Hz, 2H, $OCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 0.92 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$); MS (m/z): 291 ($M^+$).

2-(3-Substituted phenylureido)-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (17)의 합성 (일반적인 합성). 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 **15** (1.0 g, 4.08 mmol)와 4-fluoroaniline (0.68 g, 6.12 mmol)을 디옥산 30 mL에 녹인 후 기름중탕에서 1시간 환류시켰다. 생성된 고체를 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 흰색 결정인 2-(3-*p*-fluorophenylureido)-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide (**17a**) 1.2 g (91%)을 얻었다. mp: 266-268 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3267, 3248, 1684, 1352, 1253, 828; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 11.54 (s, 1H, NH), 9.52 (s, 1H, NH), 8.45-7.10 (m, 8H, aromatic H), 2.61 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 328 (M^+).

2-(3-*p*-Iodophenylureido)-3-methylquinoxaline 1,4-Dioxide (**17b**). 회노란색 결정, 수율: 39%; mp: 240-242 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3273, 1682, 1351, 1261, 807; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 11.58 (s, 1H, NH), 9.56 (s, 1H, NH), 8.50-7.10 (m, 8H, aromatic H), 2.62 (s, 3H, CH_3); MS (m/z): 436 (M^+).

2-Ethoxycarbonyl-3-[(phenylcarbamoyl)iminomethyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (18)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **10** (1.0 g, 3.82 mmol)과 benzoic hydrazide (0.62 g, 4.56 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 감압여과한 후 *n*-헥산으로 세척하여 노란색 결정인 화합물 **18** (0.44 g, 31%)을 얻었다. mp: 227-229 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3231, 1738, 1692, 1550, 1359, 1317, 776, 707; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 12.50 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, hydrazone CH), 8.58-7.48 (m, 9H, aromatic H), 4.60 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z): 380 (M^+).

2-Ethoxycarbonyl-3-(substituted phenyl)iminomethyl-quinoxaline 1,4-dioxide류 (19)의 합성 (일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **10** (1.0 g, 3.80 mmol)과 아닐린 (0.42 g, 4.56 mmol)을 에탄올 30 mL에 녹인 후 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 여액을 증발 제거 시킨 다음 생성된 고체를 *N,N*-디메

틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 2-ethoxycarbonyl-3-(phenyliminomethyl)quinoxaline 1,4-dioxide (**19a**) 0.6 g (47%)을 얻었다. mp: 216-218 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1368, 1344, 764, 688; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 9.14 (s, 1H, CH=N), 8.62-7.32 (m, 9H, aromatic H), 4.45 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.31 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z): 337 (M^+).

2-Ethoxycarbonyl-3-[(4-hydroxyphenyl)iminomethyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**19b**). 노란색 결정, 수율: 79%; mp: 238-240 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1742, 1509, 1367, 1328, 836; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.02 (s, 1H, OH), 9.12 (s, 1H, CH=N), 8.64-7.96 (m, 4H, aromatic H), 7.36 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, $C_{2'}$-H and $C_{6'}$-H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, $C_{3'}$-H and $C_{5'}$-H), 4.45 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.31 (t, *J*=7.0 Hz,3H, CH_3); MS (m/z): 353 (M^+).

2-Ethoxycarbonyl-3-[(4-fluorophenyl)iminomethyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**19c**). 노란색 결정, 수율: 56%; mp: 234-236 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1503, 1371, 1345, 840; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 9.14 (s, 1H, CH=N), 8.63-7.26 (m, 8H, aromatic H), 4.45 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z): 355 (M^+).

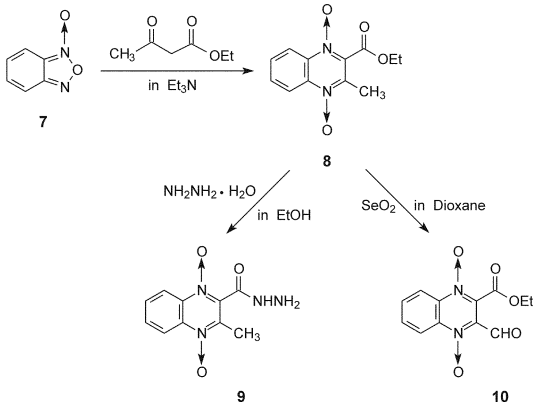
3-(4-Chlorophenyl)iminomethyl-2-ethoxycarbonyl-quinoxaline 1,4-Dioxide (**19d**). 노란색 결정, 수율: 59%; mp: 218-220 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1371, 1345, 832; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 9.14 (s, 1H, CH=N), 8.62-8.00 (m, 4H, aromatic H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, $C_{3'}$-H and $C_{5'}$-H), 7.41 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, $C_{2'}$-H and $C_{6'}$-H), 4.45 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z): 371 (M^+), 373 (M^++2).

2-Ethoxycarbonyl-3-[(4-iodophenyl)iminomethyl]-quinoxaline 1,4-Dioxide (**19e**). 노란색 결정, 수율: 61%; mp: 194-196 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1365, 1344, 823; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 9.14 (s, 1H, CH=N), 8.62-7.98 (m, 4H, aromatic H), 7.86 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, $C_{2'}$-H and $C_{6'}$-H), 7.19 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, $C_{3'}$-H and $C_{5'}$-H), 4.44 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH_3); MS (m/z): 463 (M^+).

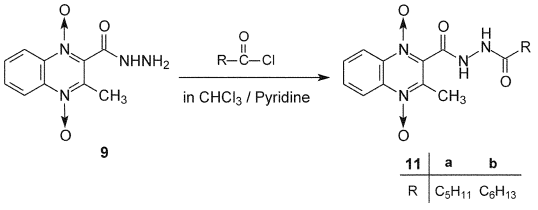
결과 및 고찰

Benzofuroxan (**7**)은 *o*-nitroaniline을 차아염소산나트륨으로 산화시키든지 또는 o-nitrophenylazide를 열분해시켜 합성할 수 있다.[9-11] 그리고 benzofuroxan은 phenazine 유도체의 합성,[16-18] benzimidazole 유도체의 합성,[19-21] 특히 Beirut 반응[14,22,23]이라고 알려져 있는 quinoxaline 1,4-dioxide 유도체의 합성 등에 사용된다. 본 연구실에서도 여러 가지 quinoxaline 유도체를 합성한 바 있으나,[24-31] benzofuroxan으로부터 합성하지는 않았다. 그래서 본 연구에서는 benzofuroxan을 출발물질로 하여 quinoxaline 유도체들을 합성하기 위하여 우선 benzofuroxan을 트리에틸아민 용매하에서 ethyl acetoacetate와 반응시켜 화합물 **8**을 합성하였다. 화합물 **8**의 합성은 이미 보고되어 있으나[12-14] 수득률이 22-40%로서 낮았는데, 트리에틸아민을 용매로 사용하여 실온에서 3일간 반응시켰더니 훨씬 좋은 수득률 (59%)로 합성할 수 있었다. 화합물 **8**을 에탄올 용매하에서 같은 당량의 hydrazine hydrate와 반응시키니 반응이 일어나지 않아서 과량인 10배 당량의 hydrazine hydrate와 반응시켜 화합물 **9**를 합성하였다. 그리고 화합물 **8**을 디옥산 용매하에서 selenium dioxide로 산화반응시켜 화합물 **10**을 합성하였다[15](*Scheme* 1).

화합물 **8**의 구조는 IR 스펙트럼에서 1736 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠와 1331 cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠,[32-34] 그리고 ^{1}H NMR 스펙트럼 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 **9**는 IR 스펙트럼에서 3342, 3325 cm^{-1} 및 3275 cm^{-1}에서 나타난 1차 및 2차 아미노기의 흡수띠, 1669 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1325 cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠, 그리고 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 9.96, 4.70 ppm에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 또한 화합물 **10**은 IR 스펙트럼에서 1737, 1696 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1345



Scheme 1.



Scheme 2.

cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠, 그리고 ^{1}H NMR에서 10.35 ppm에서 나타난 알데히드기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

본 연구에서는 화합물 **9**와 **10**을 key intermediate로 하여 이들과 여러 가지 시약을 반응시켜 새로운 quinoxaline 유도체들을 합성하였는데, 우선 화합물 **9**를 hexanoyl chloride, heptanoyl chloride 등과 같은 alkanoyl chloride류와 클로로폼/피리딘 용매하에서 반응시켜 화합물 **11a,b**를 합성하였다(*Scheme* 2).

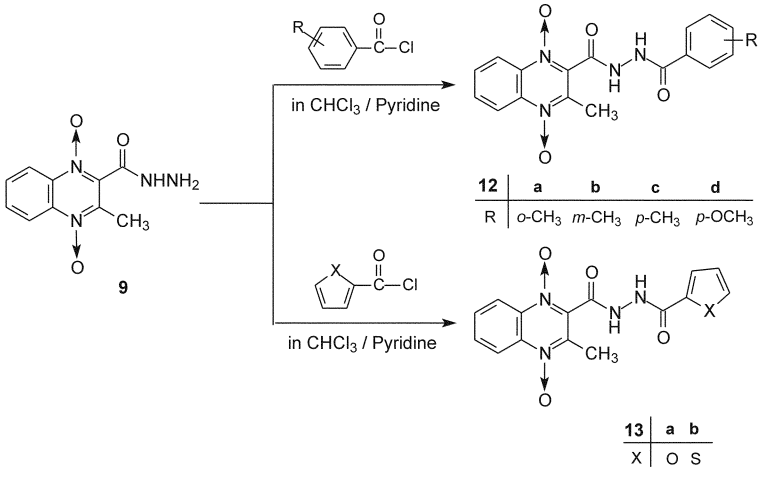
화합물 **11a**의 구조 확인은 IR 스펙트럼에서 3196 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1680 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1352 cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠 및 ^{1}H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **11b**는 IR 스펙트럼에서 3216 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1709 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1347 cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠 및 ^{1}H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이번에는 화합물 **9**를 *o*-toluoyl chloride, *m*-toluoyl chloride, *p*-toluoyl chloride 및 *p*-anisoyl chloride 등과 같은 치환 benzoyl chloride류와 2-furoyl chloride, 2-thenoyl chloride와 같은 heteroacyl chloride류를 클로로폼/피리딘 용매하에서 반응시켜 화합물 **12a-d** 및 **13a,b**를 각각 합성하였다(*Scheme* 3).

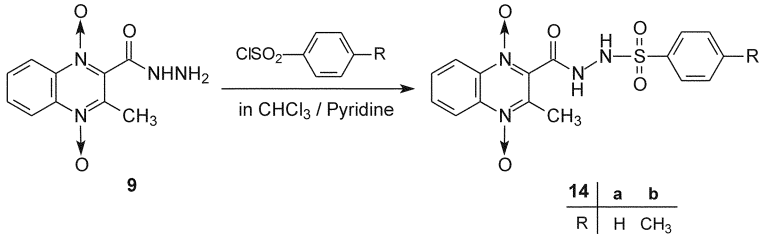
화합물 **12**의 구조 확인은 IR 스펙트럼에서 3226-3185 cm^{-1} 사이에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1699-1677 cm^{-1}과 1648-1641 cm^{-1} 사이에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1346-1326 cm^{-1} 사이에서 나타난 N→O 흡수띠 및 ^{1}H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **13a**의 구조 확인은 3212 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1701, 1669 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1341 cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠 및 ^{1}H NMR, MS 스펙트럼등으로 확인하였다. 화합물 **13b**는 3206 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1691 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1344 cm^{-1}에서 나타난 N→O 흡수띠 및 ^{1}H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

또한 화합물 **9**를 benzenesulfonyl chloride류와도 반응시켰다. 즉, 화합물 **9**를 benzenesulfonyl chloride, p-toluensulfonyl chloride와 클로로폼/피리딘 용매하에서 반응시켜 화합물 **14a,b**를 각각 합성하였다(*Scheme* 4).

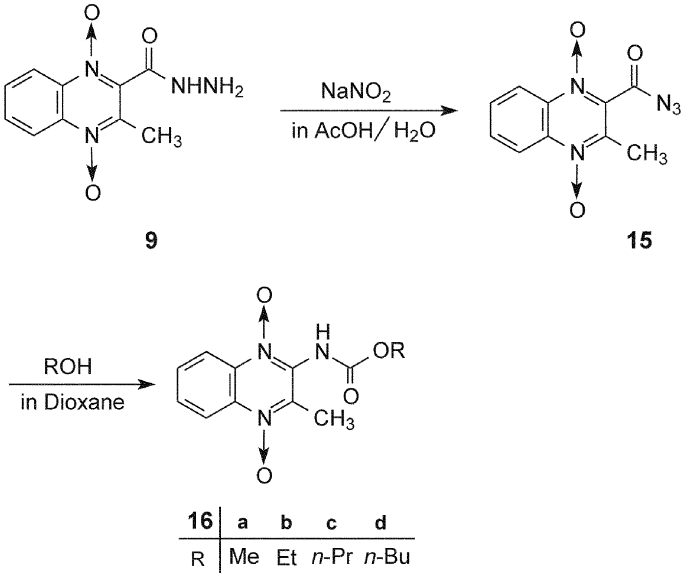
화합물 **14a**의 구조확인은 IR 스펙트럼에서 3289 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1677 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1338 cm^{-1}에서 나타난 N→O기의 흡수띠, 763, 682 cm^{-1}에서 나타난 벤젠 고리의 mono-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠, 그리고 ^{1}H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 **14b**



Scheme 3.



Scheme 4.



Scheme 5.

는 IR 스펙트럼에서 3216 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1711 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 1349 cm^{-1}에서 나타난 N→O기의 흡수띠, 889 cm^{-1}에서 나타난 벤젠 고리의 *p*-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠 및 ^{1}H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인 하였다.

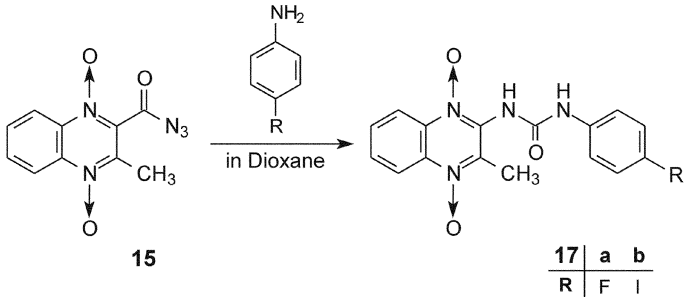
이번에는 화합물 **9**를 수용성 아세트산 용매하에서 디아조화반응시켜 화합물 **15**를 합성한 다음, 이것을 디옥산/알코올류 용매하에서 환류시켜 Curtius 자리옮김반응으로 인한 carbamate 화합물 **16**을 합성하였다 (*Scheme* 5).

화합물 **15**의 확인은 IR 스펙트럼에서 화합물 **9**에서 3342, 3325, 3275 cm^{-1}에서 나타났던 아미노기의 특성 피이크가 없어진 것과 2152 cm^{-1}에서 나타난 N_3 신축진동 흡수띠 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **16**은 IR 스펙트럼에서 3128-3139 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1721-1727 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠 그리고 ^{1}H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

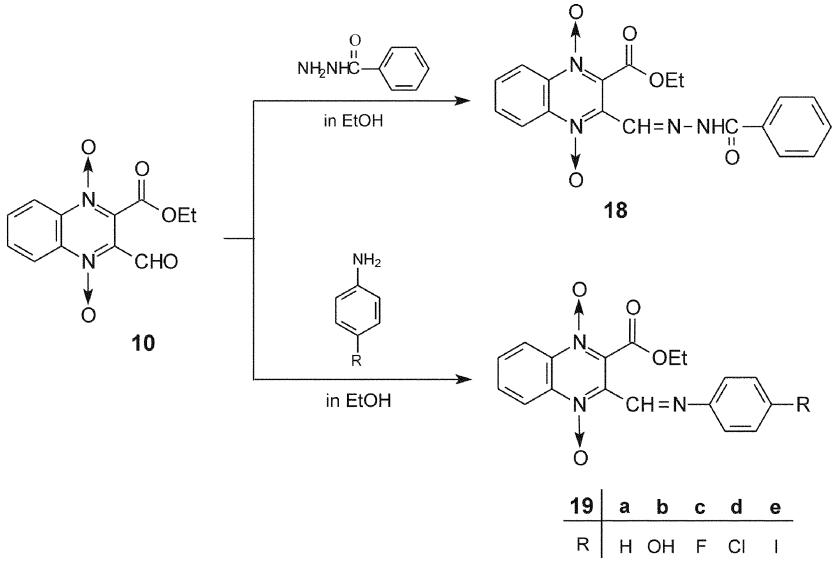
또한 화합물 **15**를 4-fluoroaniline, 4-iodoaniline과 같은 치환 아닐린류와 디옥산 용매하에서 반응시켜 Curtius 자리옮김반응으로 인한 ureido 화합물 **17a**,**b**를 각각 합성하였다(*Scheme* 6).

화합물 **17**의 구조확인은 IR 스펙트럼에서 1684-1682 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠와 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 2.62-2.61 ppm에서 나타난 C_3-메틸기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

한편 앞에서 합성한 화합물 **10**을 에탄올 용매하에서 benzoic hydrazide와 반응시키니 C_3-위치의 알데히드기와 반응하여 Schiff 염기인 화합물 **18**을 합성할 수 있었다. 그리고 화합물 **10**을 아닐린, 4-aminophenol, 4-fluoroaniline, 4-chloroaniline 및 4-iodoaniline 등과 같은 치환 아닐린류와 에탄올 용매하에서 반응시켜 Schiff 염기인 화합물 **19a-e**를 각각 합성하였다(*Scheme* 7).



Scheme 6.



Scheme 7.

화합물 **18**은 IR 스펙트럼에서 3231 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1738, 1692 cm^{-1}에 각각 나타난 2개의 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^{1}H NMR 스펙트럼에서 9.02 ppm에서 나타난 hydrazone CH의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 **19**의 구조확인은 IR 스펙트럼에서 1742-1736 cm^{-1} 부근에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^{1}H NMR에서 9.14-9.12 ppm에서 나타난 CH=N의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

합성한 quinoxaline 유도체들에 대한 제초력과 살균력을 검정하기 위하여 전보[35]와 같이 6개 주요 잡초에 대해 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 제초력을 나타내는 화합물은 없었다. 그리고 6개 주요 식물병원체에 대해 250 ppm의 단일농도로 처리하여 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 합성한 화합물들은 약한 살균력을 나타내었으나, 특히 화합물 **13a**, **19a**, **19c**는 벼 도열병에 대해 방제가 58%, 58%, 58%의 활성을 가졌으며, 화합물 **10**, **13b**, **19d**, **19e**는 밀 녹병에 대해 방제가 53%, 60%, 60%, 83%의 활성을 가졌다. 그리고 100 ppm의 단일농도로 처리하여 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 화합물 **11b**는 벼 도열병에 대한 방제가 50%, 화합물 **14b**는 밀 녹병에 대한 방제가 83%로서 살균력을 나타내었다.

이상의 결과와 같이 benzofuroxan을 출발물질로 하여 몇가지 새로운 quinoxaline 유도체들을 합성하였다. 그리고 합성한 화합물에 대한 생물학적 활성에 대한 연구의 일환으로 제초력 및 살균력을 조사하였는데 현재까지 조사한 화합물중에서 제초력을 나타내는 화합물은 없었고, 몇가지 화합물은 살균력을 나타내었다. 합성한 화합물 중 일부분은 현재 제초력 및 살균력을 조

사중에 있는데 이들 결과는 추후 발표할 예정이다.

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

인 용 문 헌

1. 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, U. S. A., 1979; pp 1-290.
2. Sato, N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U, K., 1996; Vol. 6, pp 234-278.
3. Carta, A.; Sanna, P.; Loriga, M.; Setzu, M. G.; Colla, P. L.; Loddo, R. *Farmaco* **2002**, *57*, 19.
4. Carta, A.; Paglietti, G.; Nikookar, M. E. R.; Sanna, P.; Sechi, L.; Zanetti, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 355.
5. El Ashry, E. S. H.; Abdel-Rahman, A. A. H.; Rashed, N.; Rasheed, H. A. *Pharmazie* **1999**, *54*, 893.
6. Ortega, M. A.; Sainz, Y.; Montoya, M. E.; López Ceráin, A.; Monge, A. *Pharmazie* **1999**, *54*, 24.
7. Sainz, Y.; Montoya, M. E.; Martinez-Crespo, F. J.; Ortega, M. A.; Ceráin, A. L.; Monge, A. *Arzneim. Forsch. Drug Res*. **1999**, *49,* 55.
8. Monge, A.; Palop, J. A.; Del Castillo, J. C.; Calderó, J. M.; Roca, J.; Romero, G.; Del Rio, J.; Lasheras, B. *J. Med. Chem*. **1993**, *36*, 2745.
9. Gaughran, R. J.; Picard, J. P.; Kaufman, J. V. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1954**, *76*, 2233.
10. Mallory, F. B. N, *Organic Syntheses*, Collective Vol. IV, John Wiley & Sons, New York, 1963, pp 74-78.
11. Hardy, W. B.; Parent, R. A. *U. S. Patent* **1964**, 3163561.
12. Issidorides, C. H.; Haddadin, M. J. *J. Org. Chem*. **1966**, *31*, 4067.
13. Robertson, R. L.; Kasubick, R. V. *U. S. Patent* **1973**, 3767657.
14. Ley, K.; Seng, F. *Synthesis* **1975**, 415.
15. Monge Vega, A.; Gil, M. J.; Fernández-Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1271.
16. Ley, K.; Seng, F. *Synthesis* **1970**, 258.
17. Issidorides, C. H.; Atfah, M. A.; Sabounji, J. J.; Sidani, A. R.; Haddadin, M. J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 217.
18. Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 843.
19. Latham, D. W. S.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1040.
20. Seng, F.; Ley, K. *Synthesis* **1975**, 703.
21. Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1625.
22. Haddadin, M. J.; Issidorides, C. H. *Heterocycles* **1976**, *4*, 767.
23. Gasco, A.; Boulton, A. J. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katrikzky, A. R., Boulton, A. J., Eds.; Academic Press, 1981; Vol. 29, p 251.
24. 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.
25. Kim, H. S.; Kim, E. K.; Kim, S. S.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 39.
26. 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.
27. Kim, H. S.; Kim, E. A.; Jeong, G.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Okamoto, Y.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 445.
38. Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *Heterocycles* **1998**, *49*, 557.
29. Kim, H. S.; Kim, T. E.; Lee, S. U.; Kim, D. I.; Han, S. W.; Okamoto, Y.; Mitomi, T.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1515.
30. 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.
31. Kurasawa, Y.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 551.
32. Claypool, D. P.; Sidani, A. R.; Flanagan, K. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2372.
33. Haddadin, M. J.; Taha, M. U.; Jarrar, A. A.; Issidorides, C. H. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 719.
34. Vretton, M. S.; Gallos, J. K.; Nicolaides, D. N. *J. Heterocyclic Chem*. **1988**, *25*, 813.
35. Kim, H. S.; Kim, J. H. *J. Korean Chem. Soc.* **2003**, *47*, 241.