새로운 Quinoxaline류의 합성과 토토머화 현상 (제1보)

김호식* · 김진희

대구가톨릭대학교 자연대 화학과
(2003. 3. 11 접수)

Synthesis and Tautomerism of Novel Quinoxalines (Part I)

Ho Sik Kim* and Jin Hee Kim

Department of Chemistry, Catholic University of Daegu, Gyongsan 712-702, Korea
(Received March 11, 2003)

요 약. 3-(1-ethoxycarbonyl)ethyl-1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline(**8**)을 hydrazine hydrate와 반응시켜 3-(1-hydrazinocarbonyl)ethyl-2-hydroxyquinoxaline(**9**)을 합성하였고, 화합물 **9**를 치환 벤즈알데하이드류 또는 heteroaryl aldehyde류와 반응시켜 2-hydroxyquinoxaline류(**10-12**)를 합성하였다. 또한 화합물 **9**를 alkyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate류 또는 ethoxymethylenemalononitrile과 반응시켜 분자내 고리화반응에 의하여 5-amino-1-[2-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)propanoyl]-pyrazole류(**13**)를 합성하였다. 얻어진 화합물 **10-13**은 dimethyl sulfoxide 용액에서 lactam형과 lactim형 사이에 토토머화 현상을 나타내었는데, 이들의 토토머 비율은 ^1H NMR로써 측정하였다. 그리고 합성한 화합물들에 대한 제초력과 살균력도 조사하였다.

주제어: 퀴녹살린류, 분자내 고리화반응, 토토머화 현상, 제초력, 살균력

ABSTRACT. The reaction of 3-(1-ethoxycarbonyl)ethyl-1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline (**8**) with hydrazine hydrate gave 3-(1-hydrazinocarbonyl)ethyl-2-hydroxyquinoxaline (**9**). The reaction of compound **9** with substituted benzaldehydes and heteroaryl aldehydes afforded 2-hydroxyquinoxalines (**10-12**), respectively. The reaction of compound **9** with alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetates and ethoxymethylenemalononitrile resulted in the intramolecular cyclization to give the 5-amino-1-[2-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)propanoyl]-pyrazoles (**13**), respectively. Compounds **10-13** showed the tautomerism between the lactam and lactim forms in dimethyl sulfoxide solution. The tautomer ratios were determined by the ^1H NMR. The herbicidal and fungicidal activities of the synthesized compounds were investigated.

Keywords: Quinoxalines, Intramolecular Cyclization, Tautomerism, Herbicidal Activity, Fungicidal Activity

서 론

질소 원자가 포함된 헤테로고리 화합물인 quinoxaline 유도체들은 오늘날까지 많이 합성되어 있으며, 이들 유도체는 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있어서 유기화학자들의 관심의 대상이 되어왔다.¹ 예를 들면, 5,6-dichloro-3-trifluoromethyl-2-quinoxalinone (**1**)은 항균성²을 나타내며, 2,3-diphenylbenzoquinoxaline류(**2**)는 항염증성,³ 3-(2-thienyl)-2-chloroquinoxaline(**3**)은

제초성,⁴ 3-amino-2-quinoxalinecarbohydrazide imide 4-oxide(**4**)는 혈압강하성,⁵ 2-alkylthio-3-methylquinoxaline류(**5**)는 항결핵성,⁶ 그리고 chloroquinoxaline sulfonamide (NCS 339004, **6**)는 항암성⁷이 있다고 각각 보고되어 있다(Chart 1).

본인들은 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 생리활성을 가진다는 사실에 관심을 갖고 quinoxaline 유도체들을 합성하여 항균성을 조사한 바 있다.⁸⁻¹³ 본 연구에서는 o-phenylenediamine(**7**)과 diethyl oxalpro-

Chart 1

pionate를 반응시켜 얻은 3-(1-ethoxycarbonyl)ethyl-1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline(8)¹⁴⁻¹⁶을 출발물질로 하여 이것을 hydrazinolysis시켜 3-(1-hydrazinocarbonyl)ethyl-2-hydroxyquinoxaline(9)을 합성하였다. 그리고 화합물 9를 여러 가지 시약과 반응시켜 생물학적 활성을 가질 것으로 예상되는 새로운 2-hydroxyquinoxaline류를 합성하였으며, 토트머로 존재하는 화합물들에 대해서는 그들의 토트머화 현상을 ¹H NMR 스펙트럼 데이터로 고찰하였다. 또한 합성한 화합물들에 대하여 제초력과 살균력도 조사하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약 중 methyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate는 합성하여 사용하였으며,¹⁷⁻²⁰ 21 밖의 시약은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였고 용매는 1:1급을 주로 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-(1-Ethoxycarbonyl)ethyl-1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline (8)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 o-phenylenediamine 7(5.0 g, 46.24 mmol), diethyl oxalpropionate(11.22 g, 55.48 mmol), 그리고 에탄올 150 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하고 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 화합물 8(6.10 g, 수득률 54%)을 얻었다. mp: 161-162 °C(N,N-디메틸포름아미드 에탄올, Lit.¹⁵ 161-163 °C); IR(KBr, cm⁻¹): 1731, 1662; MS(m/z): 246(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 12.48(s, 1H, NH), 7.82-7.26(m, 4H, aromatic H), 4.21-3.95(m, 3H, CH and OCH₂), 1.45(d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.13(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃).

3-(1-Hydrazinocarbonyl)ethyl-2-hydroxyquinoxaline (9)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 8(5.0 g, 20.33 mmol), hydrazine hydrate(41.05 g, 813.2 mmol), 그리고 에탄올 150 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 냉장고에 하룻밤 방치하여 생성된 고체를 감압여과하고 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 침상 결정인 화합물 9(4.92 g, 수득률 98%)를 얻었다. mp: 286 °C(N,N-디메틸포름아미드 에탄올, dec.); IR (KBr, cm⁻¹): 3433, 3264, 1667, 1639; MS(m/z): 232(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 12.36 (brs, 1H, OH), 9.10(s, 1H, NH), 7.82-7.22(m, 4H, aromatic H), 4.17(brs, 2H, NH₂), 4.06(q, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 1.40(d, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃).

3-[1-(Substitute benzylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline류 (10)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 9(1.0 g, 4.31 mmol), 벤즈알데하이드(0.69 g, 6.47 mmol), 그리고 N,N-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가하여 감압여과한 후 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 3-[1-(benzylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline (10a) 0.74 g(수득률 54%)을 얻었다. mp: 260-262 °C(N,N-디메틸포름아미드 에탄올); IR(KBr, cm⁻¹): 3210, 1659, 756, 672; MS(m/z): 320(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): (lactam form **A**) 11.62(s, NH), 8.21(s, hydrazone CH), 4.17(q, *J*=7.2 Hz, CH), 1.48(d, *J*=7.2 Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.35(s, NH), 7.87(s, hydrazone CH), 4.85(q,

$J=7.2$ Hz, CH), 1.42(d, $J=7.2$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.46(s, OH), 7.82-7.19(m, aromatic H) ppm.

동일한 방법으로 화합물 **10b-f**를 합성하였으며, 이들의 물리적 성질 및 분광학적 데이터는 다음과 같다.

2-Hydroxy-3-[1-(*p*-methylbenzylidene)-hydrazinocarbonyl]ethylquinoxaline(**10b**)은 0.78 g(수득률 55%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 271 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올, dec.); IR(KBr, cm⁻¹): 3217, 1658, 810; MS(*m/z*): 334(*M*⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): (lactam form **A**) 11.29(s, NH), 7.84(s, hydrazone CH), 4.82(q, $J=7.0$ Hz, CH), 2.29(s, *p*-CH₃), 1.41(d, $J=7.0$ Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.55(s, NH), 8.16(s, hydrazone CH), 4.16(q, $J=7.0$ Hz, CH), 2.34(s, *p*-CH₃), 1.48(d, $J=7.0$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.44(s, OH), 7.78-7.08(m, aromatic H) ppm.

2-Hydroxy-3-[1-(*p*-methoxybenzylidene)hydrazinocarbonyl]ethylquinoxaline(**10c**)은 1.35 g(수득률 89%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 249-251 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm⁻¹): 3206, 1659, 829; MS(*m/z*): 350(*M*⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): (lactam form **A**) 11.20(s, NH), 8.15(s, hydrazone CH), 4.84(q, $J=7.2$ Hz, CH), 3.84(s, OCH₃), 1.41(d, $J=7.2$ Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.46(s, NH), 8.64(s, hydrazone CH), 4.16(q, $J=7.2$ Hz, CH), 3.80(s, OCH₃), 1.48(d, $J=7.2$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.41(s, OH), 7.84-6.80(m, aromatic H) ppm.

3-[1-(*p*-Fluorobenzylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline(**10d**)은 1.28 g(수득률 88%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 268-270 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm⁻¹): 3211, 1660, 756; MS(*m/z*): 338(*M*⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): (lactam form **A**) 11.36(s, NH), 7.88(s, hydrazone CH), 4.86(q, $J=7.2$ Hz, CH), 1.42(d, $J=7.0$ Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.63(s, NH), 8.21(s, hydrazone CH), 4.17(q, $J=6.6$ Hz, CH), 1.48(d, $J=6.6$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.45(s, OH), 7.82-7.10(m, aromatic H) ppm.

3-[1-(*p*-Chlorobenzylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline(**10e**)은 1.21 g(수득률 79%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 261-262 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm⁻¹): 3208, 1658, 818; MS(*m/z*): 354(*M*⁺), 356(*M*⁺-2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): (lactam form

A) 11.40(s, NH), 4.86(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.42(d, $J=7.0$ Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.67(s, NH), 4.17(d, $J=6.8$ Hz, CH), 1.48(d, $J=6.6$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.42(s, OH), 7.99-7.20(m, aromatic H and hydrazone CH) ppm.

2-Hydroxy-3-[1-(*m*-nitrobenzylidene)hydrazinocarbonyl]ethylquinoxaline(**10f**)은 1.35 g(수득률 86%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 241-243 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm⁻¹): 3203, 1659, 759, 677; MS(*m/z*): 365(*M*⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): (lactam form **A**) 11.59(s, NH), 4.90(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.44(d, $J=7.2$ Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.88(s, NH), 4.21(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.50(d, $J=7.0$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.42(s, OH), 8.45-7.20(m, aromatic H and hydrazone CH) ppm.

2-Hydroxy-3-[1-(4-pyridylmethylidene)hydrazinocarbonyl]ethylquinoxaline(11)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1.0 g, 4.31 mmol), 4-pyridinecarboxaldehyde(0.70 g, 6.47 mmol), 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름중탕에서 2 시간 환류시켰다. 용매를 증발제거하고 생성된 고체를 감압여과한 후 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정한 화합물 **11**(0.94 g, 수득률 68%)을 얻었다. mp: 258-259 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm⁻¹): 3213, 1663; MS(*m/z*): 321(*M*⁺); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): (lactam form **A**) 11.65(s, NH), 4.88(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.42(d, $J=7.0$ Hz, CH₃); (lactim form **B**) 11.90(s, NH), 4.18(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.49(d, $J=7.0$ Hz, CH₃). The other proton signals were observed at 12.50(s, OH), 8.52(d, $J=5.8$ Hz, pyridine C₂-H and C₆-H), 7.85-7.20(m, aromatic H, hydrazone CH, pyridine C₃-H and C₅-H) ppm.

3-[1-(Heteroaryl methylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline(12)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1.0 g, 4.31 mmol), furfural(0.62 g, 6.47 mmol), 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름중탕에서 2 시간 환류시켰다. 용매를 증발제거시킨 후 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가하여 감압여과하고 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정한 3-[1-(2-furylmethylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline(**12a**) 0.76 g(수득률 57%)을 얻었다. mp: 300 °C(*N,N*-디메틸포름아미드-에탄올, dec.); IR(KBr, cm⁻¹): 3210, 1658; MS(*m/z*): 310(*M*⁺); ¹H NMR

(DMSO- d_6 , δ): (lactam form **A**) 11.29(s, NH), 4.80(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.41(d, $J=7.2$ Hz, CH_3); (lactim form **B**) 11.53(s, NH), 4.13(q, $J=7.4$ Hz, CH), 1.47(d, $J=7.0$ Hz, CH_3). The other proton signals were observed at 12.37 (s, OH), 8.14-6.51(m, aromatic H, hydrazone CH and furan H) ppm.

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **9**를 furfural 대신에 2-thiophenecarboxaldehyde와 반응시켜 화합물 **12b**를 합성하였다.

2-Hydroxy-3-[1-(2-thienylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-ethylquinoxaline(**12b**)은 0.70 g(수득률 50%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 253-255 °C(N,N-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm^{-1}): 3204, 1658; MS(m/z): 326(M^+); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): (lactam form **A**) 11.33(s, NH), 8.06 (s, hydrazone CH), 4.75(q, $J=7.6$ Hz, CH), 1.39(d, $J=7.2$ Hz, CH_3); (lactim form **B**) 11.58(s, NH), 8.41(s, hydrazone CH), 4.13(q, $J=7.6$ Hz, CH), 1.47(d, $J=6.8$ Hz, CH_3). The other proton signals were observed at 12.44(s, OH), 7.83-6.96(m, aromatic H and thiophene H) ppm.

Allyl 5-Amino-1-[2-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)propanoyl]-pyrazole-4-carboxylate류(13a,b**)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1.0 g, 4.31 mmol), methyl (ethoxymethylene)cyanoacetate(0.8 g, 5.17 mmol), 에탄올 30 mL, 그리고 N,N-디메틸포름아미드 10 mL를 넣고 기름중탕에서 5시간 환류시켰다. 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가하여 감압여과한 후 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 결정인 methyl 5-amino-1-[2-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)propanoyl]-pyrazole-4-carboxylate(**13a**) 0.2 g(수득률 14%)을 얻었다. mp: 280 °C(N,N-디메틸포름아미드-에탄올, dec.); IR(KBr, cm^{-1}): 3436, 3317, 1729, 1675, 1614; MS(m/z): 341(M^+); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 12.50(s, 1H, OH), 7.76-7.20(m, 7H aromatic H, pyrazole C₃-H and NH₂), 5.11(q, $J=7.0$ Hz, 1H, CH), 3.71(s, 3H, CH_3), 1.49(d, $J=7.0$ Hz, 3H, CHCH_3).

동일한 방법으로 화합물 **9**를 ethyl (ethoxymethylene)cyanoacetate와 반응시켜 화합물 **13b**를 합성하였다.

Ethyl 5-Amino-1-[2-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)propanoyl]-pyrazole-4-carboxylate(**13b**)는 0.66 g(수득률 43%, 흰색 결정)을 얻었다. mp: 300 °C(N,N-디메틸포름아미드-에탄올, dec.); IR(KBr, cm^{-1}): 3435, 3317, 1728, 1673, 1614; MS(m/z): 355(M^+); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 12.50(s, 1H,

OH), 7.76-7.24(m, 7H, aromatic H, pyrazole C₃-H and NH₂), 5.11(q, $J=7.0$ Hz, 1H, CH), 4.19(q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.49(d, $J=7.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.23(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

5-Amino-1-[2-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)propanoyl]-pyrazole-4-carbonitrile(13c**)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1.0 g, 4.31 mmol), ethoxymethylenemalononitrile(0.80 g, 6.47 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 불중탕에서 4시간 환류시켰다. 용액을 증발제거시킨 후 생성된 고체에 에탄올을 가하여 감압여과한 후 *n*-헥산으로 세척하여 흰색 침상 결정인 화합물 **13c**(0.76 g, 수득률 57%)을 얻었다. mp: 268-270 °C(N,N-디메틸포름아미드-에탄올); IR(KBr, cm^{-1}): 3410, 3306, 2222, 1732, 1659, 1641, 1562; MS(m/z): 308(M^+); ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): (lactam form **A**) 5.08 (q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.47(d, $J=7.0$ Hz, CH_3); (lactim form **B**) 4.05(q, $J=7.0$ Hz, CH), 1.40(d, $J=7.0$ Hz, CH_3). The other proton signals were observed at 12.49(brs, OH), 12.33(brs, NH), 8.08-7.16(m, aromatic H, pyrazole C₃-H and NH₂).

결과 및 고찰

본 연구에서는 생물학적 활성이 기대되는 새로운 quinoxaline류의 합성을 시도하였는데, 이들의 합성경로는 다음과 같다. α -phenylenediamine(**7**)과 diethyl oxalpropionate를 에탄올 용액중에서 반응시켜 3-(1-ethoxycarbonyl)-ethyl-1,2-dihydro-2-oxoquinoxaline(**8**)을 합성하고,¹⁴⁻¹⁶ 화합물 **8**을 에탄올 용액중에서 같은 당량의 hydrazine hydrate와 반응시키니 반응이 일어나지 않아서 과량의 hydrazine hydrate와 반응시켜 3-(1-hydrazinocarbonyl)-ethyl-2-hydroxyquinoxaline(**9**)을 합성하였다(Scheme 1).

화합물 **8**, **9**와 같은 구조를 가진 화합물은 다음과 같은 두가지 토도머, 즉 고리에 carbonyl-imidog기를 가진 lactam형 (**A**)과 고리에 enolic기를 가진 lactim형 (**B**)의 토도머로 각각 존재할 수 있다(Scheme 2).²¹⁻²⁴

화합물 **8**을 KBr pellet으로 IR 스펙트럼을 얻었을 때 1731, 1662 cm^{-1} 에서 카르보닐기의 흡수띠가 2개 나타났다. dimethyl sulfoxide(DMSO) 용액에서는 카르보닐기의 흡수띠가 몇 개 나타나는 것을 알기위하여 화합물 **8**을 DMSO 용액에 녹인 후 1 mm spacer를 가진 AgCl plate를 사용하여 IR 스펙트럼을 얻어보니 카르보닐기

Scheme 1.

의 흡수띠가 1736, 1672 cm^{-1} 에서 각각 나타났다. 그러므로 화합물 8은 deuteriodimethyl sulfoxide(DMSO- d_6) 용액에서 카르보닐기가 2개 있는 lactam형 (A)으로만 존재함을 알 수 있었는데, 이것은 Campaigne 등이 제시한 구조와 일치하였다.¹⁶ 그런데 화합물 9는 IR 스펙트럼에서 1667 cm^{-1} 에서 카르보닐기의 흡수띠가 1개 나타났고, DMSO 용액에 녹여서 얻은 IR 스펙트럼에서도 1669 cm^{-1} 에서 카르보닐기의 흡수띠가 1개만 나타난 것으로 보아 DMSO- d_6 용액에서 카르보닐기가 1개 있는 lactim형 (B)으로만 존재한다는 것을 알 수 있었다(Scheme 3).

치환기가 나뉘는 따라 생물학적 활성에도 차이가 있을 것으로 예측되어 화합물 9를 key intermediate로 사용하여 quinoxaline 고리의 C₃ 위치에 여러 가지 기들이 치환된 quinoxaline류를 합성하였다. 즉 화합물 9를 N,N-디메틸포름아미드 용액중에서 치환 벤즈알데하이드류와 반응시켜 hydrazone류인 화합물 3-[1-(substituted benzylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxy-quinoxaline류(10)를 합성하였다. 그리고 화합물 9를 헤테로고리를 가진 알데히드류와도 반응시켜 2-hydroxy-3-[1-(4-pyridylmethylidene)hydrazinocarbonyl]ethylquinoxaline(11) 및 3-[1-(heteroaryl-methylidene)hydrazinocarbonyl]ethyl-2-hydroxyquinoxaline(12)을 각각 합성하였다(Scheme 4).

이들 화합물은 IR 스펙트럼에서 1663-1658 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠와 ¹H NMR 스펙트럼 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 10-12와 같은 구조를 가진 화합물도 lactam형

Scheme 3.

Scheme 4.

(A)과 lactim형 (B)의 두가지 토토머(Scheme 2)로 각각 존재하는 것을 IR 스펙트럼 및 ¹H NMR 스펙트럼으로 알 수 있었다. 화합물 10-12의 경우 DMSO 용액에 녹여서 얻은 IR 스펙트럼에서는 화합물 10a의 경우 1672 cm⁻¹에서 카르보닐기의 흡수띠가 1개만 나타난 것으로 보아 DMSO-d₆ 용액에서 카르보닐기가 1개 있는 lactim형 (B)이 더 우세하게 존재한다는 것을 알 수 있었다. 그러나 화합물 10b-f, 11, 12의 경우에는 DMSO 용액에 녹여서 얻은 IR 스펙트럼에서 1739-1737 cm⁻¹ 사이와 1672-1667 cm⁻¹ 사이에서 카르보닐기의 흡수띠가 2개 나타난 것으로 보아 lactam형 (A)과 lactim형 (B)의 토토머로 존재한다고 생각하였다(Table 1 and Schemes 5, 6).

화합물 10-12의 토토머 비는 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크의 적분비로서 토토머의 비를 계산하였는데 이들의 값을 Table 2에 나타내었다.

화합물 10a는 lactam형 (A)의 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크가 4.17 ppm, lactim형 (B)의 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크는 4.85 ppm에서 나타났고, DMSO 용액에 녹여서 얻은 IR 스펙트럼에서 카르보닐기의 흡수띠가

Table 1. The carbonyl stretching region of compounds in dimethyl sulfoxide solution (window material: AgCl, thickness: 1 mm)

Compound	Carbonyl Absorption Bands (cm ⁻¹)	
10a	-	1672
10b	1738	1670
10c	1738	1669
10d	1738	1670
10e	1738	1668
10f	1737	1668
11	1739	1670
12a	1738	1672
12b	1739	1667

1개만 나타난 것으로 보아 lactam형 (A)보다 lactim형 (B)이 더 우세하게 존재하였으며, 이들 토토머 비는 36%, 64%였다. 그리고 화합물 10b-f, 11 및 12a,b는 lactam형 (A)의 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크는 4.90-4.75 ppm, lactim형 (B)의 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크는 4.21-4.13 ppm 사이에서 나타났는데, 이들 토토머 비도 약

Scheme 5.

Scheme 6.

70%, 30%로서 lactam형 (A)이 lactim형 (B)보다 더 우월하게 존재한다는 것을 알 수 있었다(Table 2). 그런데 이들 토토머화는 8.64-7.84 ppm에서 나타난 hydrazone CH의 양성자 피이크로도 측정 가능하지만 8.45-6.51 ppm에서 나타난 방향족 또는 헤테로고리의 양성자 피이크와 중첩되어 나타나서 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크로 토토머 비를 구하는 것보다 정확성이 떨어지므로 배제하였다. 또한 토토머 비를 -CHCH₃의 CH₃ 양성자 피이크로도 측정할 수 있지만 화학적 이동값이 너무 가깝게 토토머들의 피이크가 겹쳐서 나타났기 때문에 정확한 적분비를 계산할 수 없었다. 물론 이들 피이크를 확대해서 적분비를 계산할 수도 있으나 정확성에 문제가 있기때문에 화학적 이동값이 비교적 차이가 나는 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크의 적분비로서 계산하였다. 그리고 화합물 10의 경우 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기가 치환되어 있을 때 치환기가 나뉘는 데 따라 lactam형 (A)과 lactim형 (B) 중에서 어느 토토머비가 더 많이 존재하는가에 대한 규칙성은 찾아볼 수 없었는데, 화합물 10에서는 치환기효과가 토토머의 비에 큰 영향을 주지 않는 것으로 생각되었다.

이번에는 화합물 9를 methyl 및 ethyl기를 가진 alkyl

Table 2. ¹H NMR spectral data for compounds 10-12

Compound	Tautomer Ratio[a]		Chemical shift (δ ppm) CHCl ₃
	A	B	
10a	36	64	4.17(q, 0.36H) 4.85(q, 0.64H)
10b	68	32	4.82(q, 0.68H) 4.16(q, 0.32H)
10c	65	35	4.84(q, 0.65H) 4.16(q, 0.35H)
10d	63	37	4.86(q, 0.63H) 4.17(q, 0.37H)
10e	77	23	4.86(q, 0.77H) 4.17(q, 0.23H)
10f	71	29	4.90(q, 0.71H) 4.21(q, 0.29H)
11	74	26	4.88(q, 0.74H) 4.18(q, 0.26H)
12a	61	39	4.80(q, 0.61H) 4.13(q, 0.39H)
12b	67	33	4.75(q, 0.67H) 4.13(q, 0.33H)

[a] Calculated from the integral curves of the CH signals of CHCl₃.

Scheme 7.

(ethoxymethylene)cyanoacetate류와 ethoxymethylenemalononitrile과 반응시켜 분자내 고리화반응에 의해^{25,26} 화합물 **13**을 합성하였다. 즉 화합물 **9**가 alkyl(ethoxymethylene)-cyanoacetate류 혹은 ethoxymethylenemalononitrile과 반응하여 에탄올 한 분자가 이탈되면서 중간체 **C**가 생성되고, 질소 원자의 비공유전자가 니트릴기의 탄소 원자를 공격하여 분자내 고리화반응으로 중간체 **D**를 거쳐 화합물 **13**이 생성된 것으로 생각한다(Scheme 7).

화합물 **13a,b**의 구조확인엔 IR 스펙트럼에서 3436-3317 cm⁻¹에서 나타난 아미노기의 흡수띠와 1729-1673 cm⁻¹에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ¹H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **13c**의 구조확인엔 IR 스펙트럼에서 3410, 3306 cm⁻¹에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 2222 cm⁻¹에서 나타난 시아노기의 흡수띠, 그리고 ¹H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 **13a**의 경우 DMSO 용액에 녹여서 얻은 IR 스펙트럼에서 1719, 1672 cm⁻¹에서 카르보닐기의 흡수띠가 2개 나타났으며, 화합물 **13b**의 경우는 1723, 1669 cm⁻¹에서 카르보닐기의 흡수띠가 2개 나타났는데, 이들 흡수띠 중에서 1719, 1723 cm⁻¹의 흡수띠는 pyrazole 고리의 4번 탄소 원자에 결합된 카르보닐기의 흡수띠이며, 1672, 1669 cm⁻¹의 흡수띠는 pyrazole 고리의 1번 질소 원자에 결합된 카르보닐기의 흡수띠이기 때문에 화합물 **13a,b**는 화합물 **9**와 같이 lactim형 (**B**)으로만 존재한다고 생각하였다(Scheme 8). 그러나 화합물 **13c**는 DMSO 용액에 녹여서 얻은 IR 스펙트럼에서 1737, 1667 cm⁻¹에서 카르보닐기의 흡수띠가 2개 나타난 것으로 보아 lactam형 (**A**)과 lactim형 (**B**)의 토토머로 존재한다고 생각하였다. 그리고 lactam형 (**A**)의 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크는 5.08 ppm, lactim형 (**B**)의 -CHCH₃의 CH 양성자 피이크는 4.05 ppm에서 나타났

Scheme 8.

으며, 이들 토토머 비는 약 65%:35%로서 lactam형 (A)이 더 우월하게 존재한다는 것을 알 수 있었다(Scheme 8).

합성한 quinoxaline류를 볼피(*Echinochloa crus-galli*), 왕바랭이(*Eleusine indica*), 뚝새풀(*Alopecurus aegualis*), 어지귀(*Abrutlon avicennae*), 자귀풀(*Aeschynomene indica*) 및 유홍초(*Ipomoea spp.*) 등과 같은 6개 주요 잡초에 대해 화합물의 양에 따라 500 g/ha 또는 250 g/ha의 단일농도처리하여 Post(박아후처리)에서 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 제초력을 나타내는 화합물은 없었다.

그리고 합성한 quinoxaline류를 벼 도열병(*Pyricularia oryzae*), 벼 잎집무늬마름병(*Rhizoctonia solani*), 오이 잭빛곰팡이병(*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 10b, 12a, 12b는 벼 도열병에 대해 방제가 56%, 63%, 56%의 활성을 가졌으며, 화합물 13a는 오이잭빛곰팡이병에 대해 방제가 64%로서 실균력을 나타내었다.

이상의 결과와 같이 새로운 quinoxaline류를 합성하였으며, 토토머로 존재하는 화합물들에 대한 토토머화 현상을 고찰하였다. 그리고 합성한 화합물들에 대한 생물학적 활성에 대한 연구의 일환으로 제초력을 조사하였는데 제초력을 나타내는 화합물은 없었고, 몇가지 화합물은 실균력을 나타내었다.

본 연구는 2003학년도 대구가톨릭대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 제초력과 실균력에 대한 screening test는 LG 생명과학기술연구원 농약연구소에 의해 수행되었기에 감사의 말씀을 드립니다.

인 용 문 헌

- (a) 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. (b) Sato, N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 6, pp 234-278.
- Carta, A.; Sanna, P.; Longa, M.; Setzu, M. G.; Colla, P. L.; Loddo, R. *Farmaco* **2002**, 57, 19.
- Yanoshita, R.; Okamoto, K.; Yomo, Y.; Suwabe, Y.; Oota, A. *Japan Kokai Tokkyo Koho JP* 0374372; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 183362e.
- Makino, K.; Yoshioka, H. *Heterocycles* **1987**, 26, 1215.
- Monge, A.; Palop, J. A.; Urbasos, I.; Fernández-Alvarez, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1623.
- Kunes, J.; Spulak, M.; Waisser, K.; Slosarek, M.; Janota, J. *Pharmazie* **2000**, 55, 858.
- Gao, H.; Yamasaki, E. F.; Chan, K. K.; Shen, L. L.; Snapka, R. M. *Cancer Res.* **2000**, 60, 5937.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1129.
- 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.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1277.
- Kim, H. S.; Lee, S. U.; Lee, H. C.; Kurasawa, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 511.
- L'Italian, Y. J.; Banks, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3246.
- Gore, P. H.; Hughes, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5738.
- Campaigne, E.; McLaughlin, A. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 623.
- Fuson, R. C.; Parham, W. E.; Reed, L. J. *J. Org. Chem.* **1946**, 11, 194.
- Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3684.
- Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4889.
- Hornig, F. C. *Organic Syntheses*; Parham, W. E., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1955; Collective Vol. 3, pp 395-397.
- Bensaude, O.; Chevrier, M.; Dubois, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7055.
- Bensaude, O.; Chevrier, M.; Dubois, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2423.
- Guillerez, J.; Bensaude, O.; Dubois, J. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1980**, 620.
- Sayed, M. A.; El-Khamry, A. A.; Soliman, A. Y.; Afify, A. A.; Kassab, E. A. *J. Chem. Soc. Pak.* **1988**, 10, 315.
- Kim, H. S.; Lee, S. U.; Jeong, W. Y.; Han, S. W.; Kim, D. I.; Kurasawa, Y. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, 45, 318.
- Kim, H. S.; Jeong, W. Y.; Choi, K. O.; Lee, S. U.; Kwag, S. T.; Lee, M. K. *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, 46, 37.