

새로운 Quinoxaline류의 합성과 토토머화 현상 (제2보)

김호식* · 최경옥 · 임우성
대구기독대학교 자연대학 화학과
(2003. 4. 7 접수)

Synthesis and Tautomerism of Novel Quinoxalines (Part II)

Ho Sik Kim*, Kyung Ok Choi, and Woo Sung Lim

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

(Received April 7, 2003)

요약. 6-Chloro-3-methoxycarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(5) 또는 3-methoxycarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(6)을 hydrazine hydrate와 반응시켜 3-hydrazinocarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline류(7, 8)를 합성하였다. 화합물 7 또는 8을 치환 벤조알데히드류 및 헤테로아리알데히드류와 반응시켜 quinoxaline류(9-14)를 각각 합성하였다. 합성한 화합물들은 dimethyl sulfoxide 용액에서 enamine형, methylene imine형 또는 enaminol형 사이에 토토머화 현상을 나타내었는데, 이들의 토토머비율은 ^1H NMR로서 측정하였다.

주제어: 쿼노살린류, 토토머화 현상

ABSTRACT. The reaction of 6-chloro-3-methoxycarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(5) or 3-methoxycarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(6) with hydrazine hydrate gave 3-hydrazinocarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines(7, 8). The reaction of compound 7 or 8 with substituted benzaldehydes or heteroaromatic aldehydes afforded quinoxalines(9-14). Compounds showed the tautomerism between the enamine and methylene imine forms, and between the enamine, methylene imine and enaminol forms in dimethyl sulfoxide solution. The tautomer ratios were determined by the ^1H NMR.

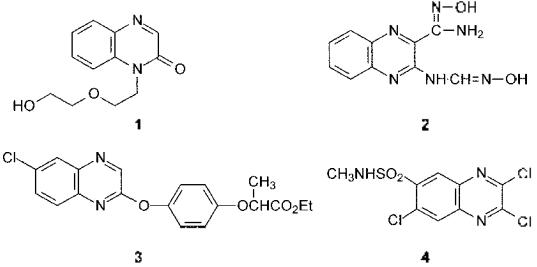
Keywords: Quinoxalines, Tautomerism

서 론

질소 원자를 포함하고 있는 헤테로고리 화합물 중에서 quinoxaline류는 다양한 생물활성을 나타내는 화합물이다.^{1,2} 특히 1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-2-quinoxalinone(1)은 항비루스성³, 3-(hydroxyminomethyl)amino-2-quinoxalinecarboxamideoxime(2)은 혈압강하성⁴, ethyl 2-[4-(6-chloro-2-quinoxalinyl)oxy]phenoxypropanoate(3)은 제초성⁵, 그리고 2,3,7-trichloro-6-[(methylamino)sulfonyl]quinoxaline(4)은 항암성⁶⁻⁷이 있다고 보고되어 있는데 (Scheme 1). quinoxaline은 이들 화합물의 몇 가지

구조에 해당한다.

따라서 본 연구에서는 전보⁸에 이어 4-chloro-1,2-phenylenediamine과 4-nitro-1,2-phenylenediamine을 dimethyl



Scheme 1.

acetylenedicarboxylate(DMA)와 각각 반응시켜 얻은 lactam type의 6-chloro-3-methoxycarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(5)과 3-methoxycarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(6)을 출발물질로 하여 이들과 여러 가지 시약을 반응시켜 생리활성이 기대되는 새로운 헤테로고리 화합물을 합성하여 신 항생물질 및 신 농약을 개발할 수 있는 학술적인 기본 바탕을 마련하고자 한다.

그리고 합성한 화합물 중에서 토토미로 존재하는 화합물들에 대한 토토미화 현상을 ^1H NMR 스펙트럼 대이터에 의하여 측정된 비로써 고찰하였다.

실험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler 사의 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 측정하였다.

화합물의 합성

6-Chloro-3-methoxycarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(5)의 합성. 자석젓게를 넣은 1L 베이커에 4-chloro-1,2-phenylenediamine 10 g (70.1 mmol)을 넣고 에탄올 300 mL로 가열 용해시켰다. 이 용액에 얼음-물증탕에서 에탄올 10 mL에 dimethyl acetylenedicarboxylate(DMA) 9.96 g(70.1 mmol)을 넣은 용액을 소량씩 교반하면서 가하니 녹갈색 침전이 석출되었다. 이 용액을 실온에서 6시간 더 교반시킨 다음 생성된 고체를 갑압여과하고 N,N-디메틸포름아미드 에탄올로 재결정하여 녹갈색 결정인 화합물 5(11.35 g, 수득률 64%)를 얻었다. mp: 230-232 °C; IR(KBr, cm $^{-1}$): 3219, 2947, 1686, 1651, 1622; MS(m/z): 252(M $^+$), 254(M $^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO-d $_6$, δ): 11.78(br, 1H, NH), 10.98(s, 1H, NH), 7.75-7.01(m, 3H, aromatic H), 5.52(s, 1.2H, vinylic H), 3.67(s, 1H, CH $_3$), 3.62(s, 1.2H, CH $_2$).

3-Methoxycarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(6)의 합성. 이가 보고되어 있는 방법으로 합성하였다.⁹

6-Chloro-3-hydrazinocarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(7)의 합성. 환류냉각기가 부착된 500 mL 플라스크에 화합물 5(10 g, 39.59 mmol)과 hydrazine hydrate 59.5 g(1.19 mol), 그리고 에탄올 200 mL를 넣고 물증탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 갑압여과 한 다음 N,N-디메틸포름아미드-에탄올로 세결정하여 연두색 결정인 화합물 7(8.59 g, 수득률 86%)을 얻었다. mp: 300 °C(dec.); IR(KBr, cm $^{-1}$): 3311, 1664, 1641; MS(m/z): 252(M $^+$), 254(M $^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO-d $_6$, δ): 11.61(s, 1H, NH), 9.19(s, 1H, NH), 7.80-6.90(m, 3H, aromatic H), 5.60(s, 1.2H, vinylic H), 4.30(br, 2H, NH $_2$), 3.61(s, 1.2H, CH $_2$).

2-Hydrazinocarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(8)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 6(2 g, 7.61 mmol)과 hydrazine hydrate 11.42 g(228.1 mmol), 그리고 에탄올 50 mL를 넣고 물증탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 갑압여과 한 다음 N,N-디메틸포름아미드-에탄올로 세결정하여 등황색 결정인 화합물 8(1.72 g, 수득률 86%)을 얻었다. mp: 300 °C(dec.); IR(KBr, cm $^{-1}$): 3331, 3226, 1699, 1624, 1520, 1338, 743; MS(m/z): 263(M $^+$); ^1H NMR(DMSO-d $_6$, δ): 11.90(br, NH), 11.67(s, NH), 9.29(s, 1H, NH), 8.20(s, 1H, C $_5$ -H), 7.80(d, J =2.4 Hz, 1H, C $_5$ -H), 7.10(d, J =8.8 Hz, 1H, C $_5$ -H), 5.68(s, 3.5H, vinylic H), 4.37(br, 2H, NH $_2$), 3.70(s, 2.5H, CH $_2$).

6-Chloro-3-[substituted benzylidene]hydrazinocarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline 류(9)의 합성(일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 7(1 g, 3.97 mmol)과 벤즈알데히드 0.63 g(5.95 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물증탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 갑압여과 한 다음 N,N-디메틸포름아미드-에탄올로 세결정하여 연두색 결정인 3-[benzylidene]-hydrazinocarbonylmethylene]-6-chloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9a) 1.11 g(수득률 82%)를 얻었다. mp: 280-282 °C; IR (KBr, cm $^{-1}$): 1687, 1633, 1495, 1392, 752, 690; MS(m/z): 340(M $^+$), 342(M $^+ + 2$); ^1H NMR(DMSO-d $_6$, δ): 8.14(s, 3.8H, hydrazone CH), 8.05(s, 5.8H, hydrazone CH), 7.80-6.92(m, 8H, aromatic H), 6.54(s, 5.8H, vinylic H), 5.77(s, 3.8H, vinylic H). NH protons were observed at

12.00(s), 11.84(s), 11.77(s), 11.64(s), 11.63(s), 11.28(s) ppm.

6-Chloro-3-[(*p*-methoxybenzylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9b) 은 1.24 g(수득률 84%) 초록색 결정을 얻었다. mp: 268-270 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1689, 1635, 1607, 1513, 1390, 1253, 801, 748; MS(m/z): 370(M⁺), 372(M⁺·2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.08(s, 2/5H, hydrazone CH), 7.99(s, 3/5H, hydrazone CH), 7.65-6.85(m, 7H, aromatic H), 6.53(s, 3/5H, vinylic H), 5.75(s, 2/5H, vinylic H), 3.79(s, 3H, OCH₃), NH protons were observed at 12.01(s), 11.84(s), 11.73(s), 11.59(s), 11.45(s), 11.13(s) ppm.

6-Chloro-3-[(*p*-methylbenzylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9c)은 1.33 g(수득률 94%) 연두색 결정을 얻었다. mp: 286-288 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1686, 1636, 1487, 1389, 813; MS(m/z): 354(M⁺), 356(M⁺·2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.10(s, 1/3H, hydrazone CH), 8.01(s, 2/3H, hydrazone CH), 7.62-6.91(m, 7H, aromatic H), 6.53(s, 8/13H, vinylic H), 5.77(s, 5/13H, vinylic H), 2.34(s, 3H, CH₃), NH protons were observed at 12.01(s), 11.80(s), 11.78(s), 11.63(s), 11.53(s), 11.20(s) ppm.

6-Chloro-3-[(*p*-chlorobenzylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9d)은 1.40 g(수득률 95%) 연두색 결정을 얻었다. mp: 274-276 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1683, 1635, 1488, 1393, 1087, 672; MS(m/z): 374(M⁺), 376 (M⁺·2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.73(s, 1H, hydrazone CH), 8.15-6.92(m, 7H, aromatic H), 6.52(s, 3/5H, vinylic H), 5.77(s, 2/5H, vinylic H), NH protons were observed at 11.99(s), 11.95(s), 11.83(s), 11.80(s), 11.67(s), 11.35(s) ppm.

6-Chloro-3-[(*n*-nitrobenzylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9e)은 0.98 g(수득률 64%) 연두색 결정을 얻었다. mp: 284-286 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1680, 1630, 1529, 1385, 1350, 735, 673; MS(m/z): 386(M⁺), 388(M⁺·2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.93(s, 1/2H, hydrazone CH), 8.72(s, 1/2H, hydrazone CH), 8.60-6.98(m, 7H, aromatic H), 6.53(s, 7/13H, vinylic H), 5.77(s, 6/13H, vinylic H), NH protons were observed at 12.00(s), 11.96(s), 11.86(s), 11.81(s), 11.69(s), 11.51(s) ppm.

6-Chloro-3-[(4-pyridylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(10)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화

합물 7(0.5 g, 1.98 mmol)과 4-pyridinecarboxaldehyde 0.32 g(2.97 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 간압여과 한 다음 N,N-디메틸포름아미드에탄올로 재결정하여 녹갈색 결정인 화합물 **10**(0.64 g, 수득률 96%)을 얻었다. mp: 294-296 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1695, 1628, 1546, 1366, 816; MS(m/z): 342(M⁺), 344 (M⁺·2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.64(d, J=5.0 Hz, 2H, pyridine C₂-H and C₆-H), 8.11(s, 2/5H, hydrazone CH), 8.01(s, 3/5H, hydrazone CH), 7.60(d, J=4.4 Hz, 2H, pyridine C₃-H and C₅-H), 7.50-6.95(m, 3H, aromatic H), 6.54(s, 3/5H, vinylic H), 5.78(s, 2/5H, vinylic H), NH protons were observed at 11.97(s), 11.92(s), 11.91(s), 11.83(s), 11.77(s), 11.55(s) ppm.

6-Chloro-3-[(heteroaryl methylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline류 (**11**)의 합성(일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 7(1 g, 3.97 mmol)과 furfural 0.57 g(5.95 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 간압여과 한 다음 N,N-디메틸포름아미드에탄올로 재결정하여 녹갈색 결정인 6-chloro-3-[(2-furylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(**11a**) 1.29 g(수득률 98%)을 얻었다. mp: 270-271 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1686, 1634, 1382, 800, 748; MS(m/z): 330(M⁺), 332(M⁺·2); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 8.02(s, 1/3H, hydrazone CH), 7.92(s, 2/3H, hydrazone CH), 7.82(brs, 1H, furan C₅-H), 7.40-6.95(m, 3H, aromatic H), 6.85(d, J=2.8 Hz, 1H, furan C₃-H), 6.61(dd, J=3.0, 5.2 Hz, 1H, furan C₄-H), 6.46(s, 2/3H, vinylic H), 5.74(s, 1/3H, vinylic H), NH protons were observed at 11.97(s), 11.92(s), 11.74(s), 11.62(s), 11.52(s), 11.20(s) ppm.

6-Chloro-2-oxo-3-[(2-thienylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(11b)은 1.33 g(수득률 99%) 녹갈색 결정을 얻었다. mp: 276-278 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1686, 1635, 1388, 670; MS(m/z): 346(M⁺), 348(M⁺·2); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 8.36(s, 3/7H, hydrazone CH), 8.22(s, 4/7H, hydrazone CH), 7.63(d, J=5.0 Hz, 1H, thiophene C₅-H), 7.45-6.95(m, 5H, aromatic H, thiophene C₃-H and C₄-H), 6.44(s, 5/9H, vinylic H), 5.74(s, 4/9H, vinylic H), NH protons

were observed at 12.00(s), 11.83(s), 11.76(s), 11.64(s), 11.56(s), 11.25(s) ppm.

6-Nitro-3-[substituted benzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline 류(12)의 합성(일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(0.5 g, 1.9 mmol)과 벤조알데히드 0.30 g(2.85 mmol), 그리고 N,N-디메틸포름아미드 20 mL를 넣고 기름중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 용매를 증발제기 시킨 다음 에탄올 10 mL를 가하여 갑아여과하였다. 생성된 고체를 N,N-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 친한 갈색 결정인 3-[benzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12a) 0.41 g(수득률 62%)을 얻었다. mp: 310-312 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1702, 1650, 1528, 1318, 749; MS(m/z): 351(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.37(s, 3 5H, hydrazone CH), 8.31(s, 2/5H, hydrazone CH), 8.20-7.10(m, 8H, aromatic H), 6.62(s, 3 5H, vinylic H), 5.85(s, 2 5H, vinylic H). NH protons were observed at 12.12(br), 12.02(s), 11.86(s), 11.63(s), 11.34(s) ppm.

3-[*p*-Methoxybenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12b)은 1.16 g(수득률 80%). 친운 등황색 결정(을 얻었다. mp: 300 °C(dec.); IR(KBr, cm⁻¹): 1701, 1648, 1513, 1335, 817, 745; MS(m/z): 381(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.34(s, 4/7H, hydrazone CH), 8.28(s, 3 7H, hydrazone CH), 8.15-6.85(m, 7H, aromatic H), 6.60(s, 4 7H, vinylic H), 5.83(s, 3 7H, vinylic H), 3.80(s, 3H, OCH₃). NH protons were observed at 12.07(br), 12.02(s), 12.00(br), 11.86(s), 11.51(s), 11.21(s) ppm.

3-[*p*-Methylbenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12c)은 0.37 g(수득률 54%). 친한 갈색 결정(을 얻었다. mp: 293-294 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1700, 1650, 1527, 1318, 812, 746; MS(m/z): 365(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.38(s, 1 2H, hydrazone CH), 8.37(s, 1 2H, hydrazone CH), 8.19-7.02(m, 7H, aromatic H), 6.60(s, 9 14H, vinylic H), 5.83(s, 5/14H, vinylic H), 2.34(s, 3H, CH₃). NH protons were observed at 12.14(s), 12.02(s), 11.86(s), 11.60(s), 11.30(s) ppm.

3-[*p*-Chlorobenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12d)은 0.94 g(수득률 63%). 친한 황갈색 결정(을 얻었다. mp: 296-

297 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1702, 1651, 1528, 1319, 816, 745, 672; MS(m/z): 385(M⁺), 387(M⁺·2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.72(s, 1H, hydrazone CH), 8.40-7.10(m, 7H, aromatic H), 6.59(s, 8 13H, vinylic H), 5.85(s, 5/13H, vinylic H). NH protons were observed at 12.14(s), 12.01(s), 11.85(s), 11.70(s), 11.41(s) ppm.

6-Nitro-3-[(*m*-nitrobenzylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12e)은 1.01 g(수득률 67%). 친한 황갈색 결정(을 얻었다. mp: 292-294 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1700, 1651, 1525, 1350, 735, 672; MS(m/z): 396(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.57(s, 1 2H, hydrazone CH), 8.55(s, 1/2H, hydrazone CH), 8.41-7.15(m, 7H, aromatic H), 6.61(s, 7 13H, vinylic H), 5.88(s, 6/13H, vinylic H). NH protons were observed at 12.14(br), 12.02(s), 11.89(s), 11.57(s) ppm.

6-Nitro-3-[4-pyridylmethylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(13)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(0.5 g, 1.9 mmol)과 4-pyridinecarboxaldehyde 0.2 g(1.9 mmol). 그리고 N,N-디메틸포름아미드 20 mL를 넣고 기름중탕에서 3시간 환류시켰다. 용매를 증발제기 시킨 후 에탄올 10 mL를 가하여 갑아여과하고 생성된 고체를 N,N-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 친한 갈색 결정인 화합물 13(0.58 g, 수득률 87%)을 얻었다. mp: 281-283 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1700, 1636, 1529, 1334, 744; MS(m/z): 352(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.66(d, *J*=4.8 Hz, 2H, pyridine C₂-H and C₆-H), 8.43(s, 4/7H, hydrazone CH), 8.38(s, 3 7H, hydrazone CH), 8.10-7.75(m, 2H, aromatic C₅-H and C₈-H), 7.62(d, *J*=3.8 Hz, 2H, pyridine C₃-H and C₅-H), 7.17(d, *J*=8.8 Hz, 1H, aromatic C₈-H), 6.61(s, 7/13H, vinylic H), 5.86(s, 4 11H, vinylic H). NH protons were observed at 12.20(s), 12.08(s), 11.99(s), 11.91(s), 11.85(s), 11.64(s) ppm.

3-[Heteroaryl methylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline 류(14)의 합성(일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(1 g, 3.8 mmol)과 furfural 0.36 g(3.8 mmol). 그리고 N,N-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름중탕에서 3시간 환류시켰다. 용매를 증발제기 시킨 후 에탄올 10 mL를 가하여 갑아여과하고 생성된 고체를 N,N-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 회갈색 결정인 3-[2-furylmethylidene]hydrazinocarbonylmeth-

thylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(14a) 0.96 g(수득률 74%)을 얻었다. mp: 276-278 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1699, 1634, 1525, 1335, 744; MS(m/z): 341(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.36(s, 7/13H, hydrazone CH), 8.30(s, 6/13H, hydrazone CH), 8.05-7.02(m, 4H, aromatic H and furan C₅-H), 6.86(d, J=3.1 Hz, 1H, furan C₅-H), 6.63(brs, 1H, furan C₄-H), 6.53(s, 7/15H, vinylic H), 5.83(s, 8/15H, vinylic H). NH protons were observed at 12.25(s), 11.98(s), 11.77(s), 11.64(s), 11.58(s), 11.30(s) ppm.

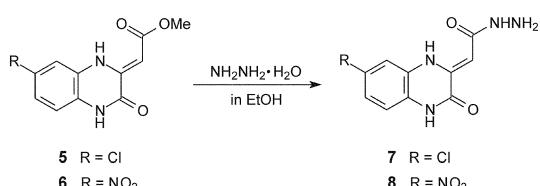
6-Nitro-3-[2-(thienylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(14b)은 0.93 g(수득률 61% 등갈색 결정)을 얻었다. mp: 305-307 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1696, 1641, 1598, 1315, 713; MS(m/z): 357(M⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.37(s, 1/2H, hydrazone CH), 8.22(s, 1/2H, hydrazone CH), 7.85(d, J=8.2 Hz, 1H, thiophene C₅-H), 7.64(d, J=4.6 Hz, 1H, thiophene C₃-H), 7.43-7.00(m, 4H, aromatic H and thiophene C₄-H), 6.51(s, 5/9H, vinylic H), 5.81(s, 4/9H, vinylic H). NH protons were observed at 12.11(br), 12.01(s), 11.85(s), 11.61(s), 11.33(s) ppm.

결과 및 고찰

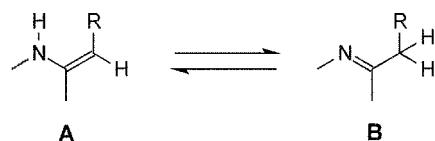
4-Chloro-1,2-phenylenediamine과 4-nitro-1,2-phenylenediamine을 DMAD와 각각 반응시켜 얻은 lactam type인 6-chloro-3-methoxycarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(5)과 3-methoxycarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(6)을 출발물질로 하여, 이들을 hydrazine hydrate로 hydrazinolysis 시킨 후 치환 베즈알데히드 유도체 및 헤티로고리를 가진 알데히드 유도체들과 반응시켜 새로운 quinoxaline 유도체들을 합성하였다. 각 단계의 합성과정을 서술하면 다음과 같다.

화합물 5와 6을 에탄올 용매 하에서 같은 당량의 hydrazine hydrate와 반응시키니 반응이 일어나지 않아서 과량의 hydrazine hydrate와 반응시켜 6-chloro-3-hydrazinocarbonylmethylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(7)과 3-hydrazinocarbonylmethylene-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(8)을 합성하였다(Scheme 1).

이들 화합물은 IR 스펙트럼에서 3331-3226 cm⁻¹에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 ¹H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.



Scheme 1.



Enamine Form

Methylene Imine Form

Scheme 2.

Table 1. NMR spectral data for the compounds 7 and 8

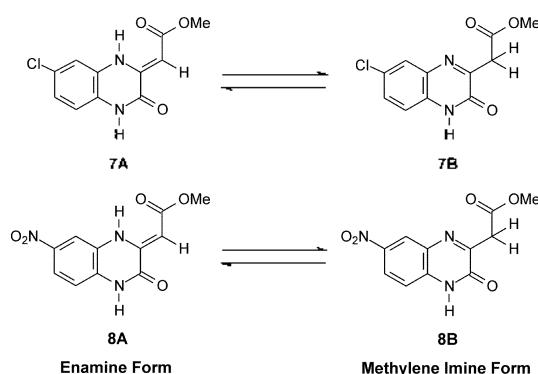
Compound	Tautomer Ratio[a]		Chemical Shift(δ ppm)	
	A	B	Vinyl	Methylene
7	50	50	5.60(s, 0.50H)	3.61(s, 0.50H)
8	60	40	5.68(s, 0.60H)	3.70(s, 0.40H)

[a] Calculated from the integral curves of the vinylic H and methylene proton signals.

화합물 7, 8과 같은 구조를 가지 화합물은 다음과 같은 두가지 토토머 즉, enamine형(A)과 methylene imine형(B)의 토토머로 각각 존재할 수 있는데(Scheme 2).¹⁰⁻¹² 화합물 7A의 비닐기 양성자 피이크는 5.60 ppm. 화합물 7B의 메틸렌 양성자 피이크는 3.61 ppm에서 나타났으며, 이들 토토머의 비가 50%:50%로서 enamine형(7A)과 methylene imine형(7B)이 같이 존재한다는 것을 알 수 있었다(Table 1).

또한 화합물 8A의 비닐기 양성자 피이크는 5.68 ppm. 화합물 8B의 메틸렌 양성자 피이크는 3.70 ppm에서 나타났으며, 이들 토토머의 비가 60% : 40%로서 enamine형(8A)이 methylene imine형(8B)보다 조금 더 우월하게 주재함을 알 수 있었다(Table 1 and Scheme 3).

치환기가 나름에 따라 생물학적 활성에도 차이가 있을 것으로 예상하여 quinoxaline고리의 C₅위치에 여러 가지 기들이 치환된 화합물을 합성하였다. 즉 화합물 7을 전자 주는 기 및 전자 반는 기가 치환된 베즈알데히드 유도체인 베즈알데히드, p-anisaldehyde, p-tolualdehyde, p-chlorobenzaldehyde 및 m-nitrobenzaldehyde와 에탄올 용매 하에서 반응시켜 hydrazone류인 3-[(benzylidene)-hydrazinocarbonylmethylene]-6-chloro-2-oxo-1,2,3,4-



Scheme 3.

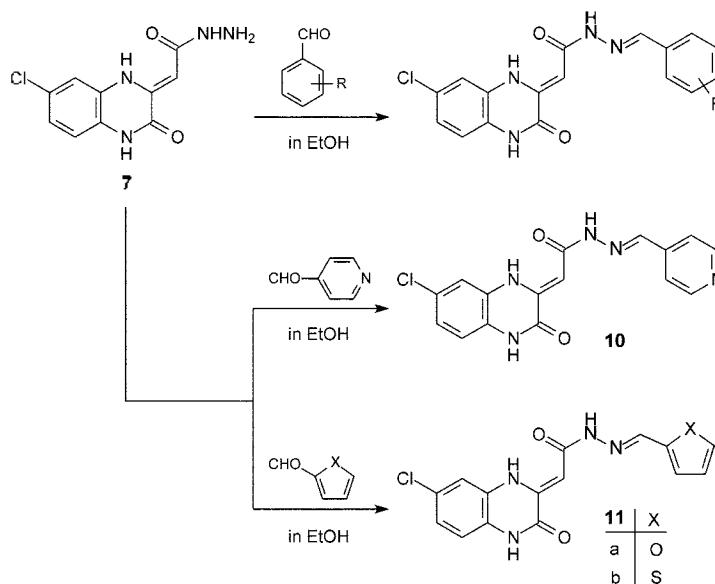
tetrahydroquinoxaline(9a), 6-chloro-3-[*p*-methoxybenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9b), 6-chloro-3-[*p*-methylbenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9c), 6-chloro-3-[*p*-chlorobenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9d) 및 6-chloro-3-[*m*-nitrobenzylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(9e)을 각각 합성하였다. 그리고 화합물 7을 4-pyridinecarboxaldehyde, furfural 및 thiophene-2-carbaldehyde와 같은 헤테로구리를 가진 알데히드 유도체들과 에탄올 용매 하에서 반응시켜 6-chloro-3-[4-pyridylmethylidene]hydrazinocar-

bonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(10), 6-chloro-3-[2-furylmethylidene]hydrazino-carbonylmethylene]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(11a) 및 6-chloro-2-oxo-3-[2-thienylmethylidene]hydrazinocarbonylmethylene]-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(11b)을 각각 합성하였다(Scheme 4).

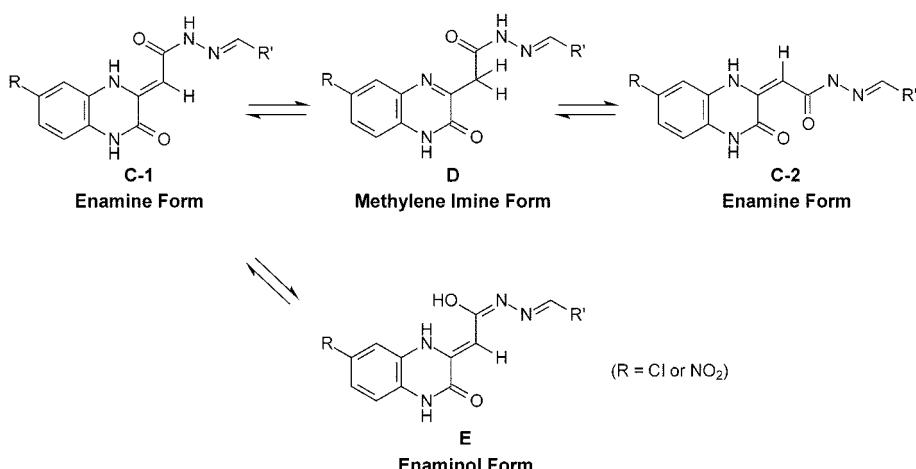
화합물 9-11의 경우 IR 스펙트럼에서 화합물 7일 때 3311 cm⁻¹에서 나타난 아미노기의 특성 흡수띠가 없어졌고, ¹H NMR 스펙트럼에서 8.93-7.92 ppm에서 나타난 hydrazone CII 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 9-11과 같은 구조를 가진 화합물은 네 가지 토토머 즉, enamine형(C-1 혹은 C-2), methylene imine형(D) 및 enaminol형(E)의 토토머로 각각 존재할 수 있다(Scheme 5).^{8,13} 그러나, 이들 화합물은 enamine형(C-1 혹은 C-2)과 enaminol형(E)의 토토머로 존재하는 것을 알 수 있었다.

¹H NMR 스펙트럼에서 enamine형(C-1 혹은 C-2)의 비닐기 양성자 피이크가 5.64-6.44 ppm, enaminol형(E)의 비닐기 양성자 피이크가 5.78-5.74 ppm에서 나타나는 것으로 볼 수 있었으며, enamine형(C-1 혹은 C-2)과 enaminol형(E)의 토토머 비가 약 60% : 40%로서 enamine형(C-1 혹은 C-2)이 enaminol형(E) 보다 조금 더 우세하게 존재하는 규칙성을 볼 수 있었다(Table 2).



Scheme 4.



Scheme 5.

Table 2. NMR spectral data for compounds 9-11

Compound	Tautomer	Ratio[a]	Chemical Shift (δ ppm)	
	C-1 or C-2		E	Vinyl [b]
9a		63	37	6.54(s, 0.63H) 5.77(s, 0.37H)
9b		60	40	6.53(s, 0.60H) 5.75(s, 0.40H)
9c		62	38	6.53(s, 0.62H) 5.77(s, 0.38H)
9d		60	40	6.52(s, 0.60H) 5.77(s, 0.40H)
9e		54	46	6.53(s, 0.54H) 5.77(s, 0.46H)
10		60	40	6.54(s, 0.60H) 5.78(s, 0.40H)
11a		67	33	6.46(s, 0.67H) 5.74(s, 0.33H)
11b		56	44	6.44(s, 0.56H) 5.74(s, 0.44H)

[a] Calculated from the integral curves of the vinylic H signals. [b] Signals due to the tautomers C-1 or C-2. [c] Signals due to the tautomer E.

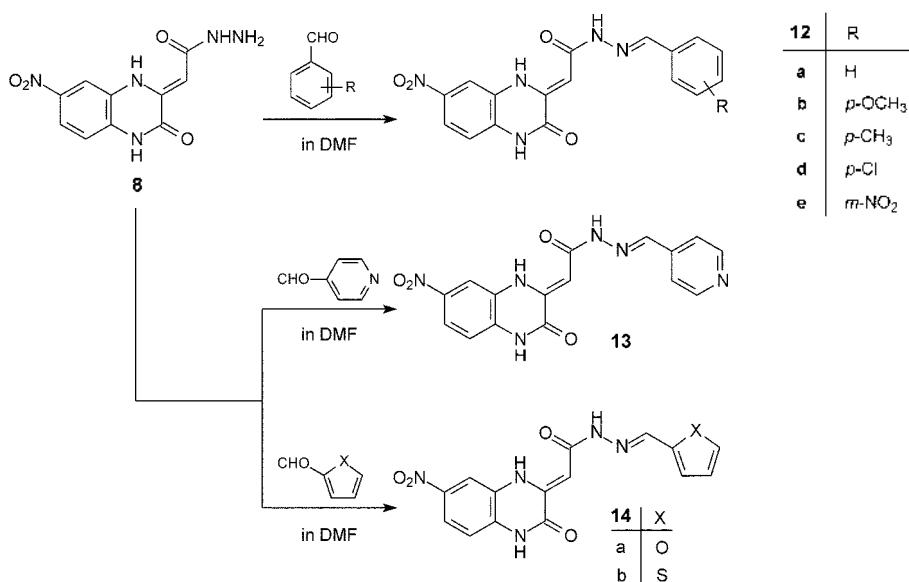
그런데 이들 토토머 비는 8.93-7.92 ppm에서 나타난 hydrazone CH의 양성자 피이크로도 측정 가능하였지만 방향족 또는 헤테로고리의 양성자 피이크와 중첩되어 나타나는 경우도 있고 비교적 화학적 이동값이 큰 베닐기의 양성자 피이크로 토토머 비를 구하는 것보다 정확성이 떨어지므로 배제하였다.

이번에 제작된 화합물 8을 벤즈알데히드, *p*-anisaldehyde, *p*-tolualdehyde, *p*-chloro-benzaldehyde 및 *m*-nitrobenzaldehyde와 *N,N*-디메틸포름아민을 용매화에서 반응시켜 3-[*(benzylidene)hydrazino carbonylmethylene*]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12a), 3-[*(p-methoxybenzylidene)hydrazino carbonylmethylene*]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12b), 3-[*(p-methylbenzylidene)hydrazino carbonylmethylene*]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12c), 3-[*(p-chlorobenzylidene)hydrazino*

carbonylmethylene]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12d) 및 6-nitro-3-[*(m-nitrobenzylidene)hydrazino carbonylmethylene*]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(12e)을 각각 합성하였다.

그리고 화합물 8을 4-pyridinecarboxaldehyde, furfural 및 thiopene-2-carbaldehyde와 반응시켜 6-nitro-3-[*(4-pyridylmethylene)hydrazino carbonylmethylene*]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(13), 3-[*(2-furylmethylene)hydrazino carbonylmethylene*]-6-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(14a) 및 6-nitro-3-[*(2-thienylmethylene)hydrazino carbonylmethylene*]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline(14b)을 각각 합성하였다(Scheme 6).

화합물 12-14의 경우 IR 스펙트럼에서 화합물 8일 때 3331, 3226 cm⁻¹에서 나타난 아미노기의 특성 흡수띠가 없어졌고, ¹H NMR 스펙트럼에서 8.72-8.22 ppm에서



Scheme 6.

Table 3. NMR spectral data for compounds 12-14

Compound	Tautomer C-1 or C-2	Ratio[a]	Chemical Shift (δ ppm)	
			Vinyl[b]	Vinyl[c]
12a	60	40	6.62(s, 0.60H)	5.85(s, 0.40H)
12b	57	43	6.60(s, 0.57H)	5.83(s, 0.43H)
12c	64	36	6.60(s, 0.64H)	5.83(s, 0.36H)
12d	62	38	6.59(s, 0.62H)	5.85(s, 0.38H)
12e	54	46	6.61(s, 0.54H)	5.88(s, 0.46H)
13	64	36	6.61(s, 0.64H)	5.86(s, 0.36H)
14a	47	53	6.53(s, 0.47H)	5.83(s, 0.53H)
14b	56	44	6.51(s, 0.56H)	5.81(s, 0.44H)

[a] Calculated from the integral curves of the vinylic H signals. [b] Signals due to the tautomers C-1 or C-2. [c] Signals due to the tautomer E.

나타난 hydrazone C11 피아크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 12-14는 화합물 9-11과 같이 enamine 형(C-1 혹은 C-2)과 enaminol형(E)의 토토머로 존재하는 것을 ¹H NMR로서 알 수 있었다(Scheme 5). 이들 토토머 비율: 60% : 40%로서 전체적으로 enamine형(C-1 혹은 C-2)이 enaminol형(E)보다 조금 더 우세하게 존재하였으나, 화합물 14a의 경우는 enaminol형(E)이 조금 더 우세하게 나타났다(Table 3). 화합물 9와 화합물 12의 경우 치환기가 다른데 따라 어느 토토머가 더 많이 존재하는가에 대한 규칙성을 찾아볼 수 없었다.

이상의 결과와 같이 새로운 quinoxaline류를 합성하였으며, 토토머로 존재하는 화합물류에 대한 토토머화

현상을 고찰하였다. 합성한 quinoxaline류에 대한 생물학적 활성에 대한 연구의 일환으로 현재 *in vivo* 1차스크리닝을 수행 중에 있으며, 이에 관한 데이터는 추후 발표할 예정이다.

본 연구는 2003학년도 대구가톨릭대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었기에 감사드린다.

인용 문헌

- Cheeseman, G. W. H.; Cookson, R. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Condensed Pyrazines*; Weiss:

- berger, A.; Taylor, E. C., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U.S.A., 1979; pp 1-290.
2. Sato, N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Kutzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996, Vol. 6, pp 234-278.
 3. El Ashry, E. S. II.; Abdel-Rahman, A. A. II.; Rashed, N.; Rasheed, H. A. *Pharmazie* **1999**, *54*, 893.
 4. Monge, A.; Palop, J. A.; Urbasos, I.; Fernandez-Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1623.
 5. Sakata, G.; Makino, K.; Kawamura, Y.; Ikai, T. *J. Pesticide Sci.* **1985**, *10*, 61.
 6. Miyagi, T.; Yamamoto, H. *Japan Patent* **1967**, 17747; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 10475x.
 7. Rigas, J. R.; Tong, W. P.; Kris, M. G.; Orazem, J. P.; Young, C. W.; Warrell, R. P. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 6619.
 8. Kim, H. S.; Choi, K. O.; Kurasawa, Y. *J. Korean Chem. Soc.* **2000**, *44*, 435.
 9. Iwanami, Y. *J. Chem. Soc. Japan. Pure Chem. Soc.* **1962**, *83*, 590.
 10. Kurasawa, Y.; Takada, A. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2083.
 11. Kurasawa, Y.; Takada, A. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2321.
 12. Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2057.
 13. Kurasawa, Y.; Yoshishiba, N.; Kureyama, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1149.
-