

Benzofuroxan으로부터 Quinoxaline 유도체의 합성(제2보)

김호식* · 허재혁
대구가톨릭대학교 화학과
(2004. 7. 16 접수)

Synthesis of Quinoxaline Derivatives from Benzofuroxan(Part II)

Ho Sik Kim* and Jae Hyuck Hur

Department of Chemistry, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea
(Received July 16, 2004)

요약. Benzofuroxan과 ethyl acetoacetate를 반응시켜 2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(7)를 합성하고, 이것을 hydrazine hydrate와 반응시켜 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(8)를 합성하였다. 화합물 8을 치환 phenylacetyl chloride류, benzyl chloroformate, heteroaryl 알데히드류 및 산무수물들과 반응시켜 3-methyl-2-(substituted hydrazinocarbonyl)quinoxaline 4-oxide류(9-12)를 합성하였다. 또한 화합물 8과 isothiocyanate류를 반응시켜 3-methyl-2-[(N-substituted thiocarbonyl)hydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-oxide류(13)를 합성한 다음, 이것을 2N NaOH 용액에서 환류시켜 분자내 고리화반응에 의한 3-methyl-2-(4-substituted-3-thioxo-1,2,4-triazol-5-yl)quinoxaline 4-oxide류(14)를 합성하였다. 그리고 합성한 화합물들에 대한 제초력과 살균력도 조사하였다.

주제어: 퀴녹살린 4-옥사이드류, 분자내 고리화반응, 제초력, 살균력

ABSTRACT. 2-Ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(7) was synthesized from benzofuroxan and ethyl acetoacetate. The reaction of compound 7 with hydrazine hydrate gave 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(8). The reactions of compound 8 with substituted phenylacetyl chlorides, benzyl chloroformate, heteroaryl aldehydes and acid anhydrides afforded 3-methyl-2-(substituted hydrazinocarbonyl)quinoxaline 4-oxides(9-12). The reaction of compound 8 with isothiocyanates afforded 3-methyl-2-[(N-substituted thiocarbonyl)hydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-oxides(13), and followed reflux in 2N NaOH resulted in the intramolecular cyclization to give 3-methyl-2-(4-substituted-3-thioxo-1,2,4-triazol-5-yl)quinoxaline 4-oxides(14). The herbicidal and fungicidal activities of the synthesized compounds were investigated.

Keywords: Quinoxaline 4-Oxides, Intramolecular Cyclization, Herbicidal Activity, Fungicidal Activity

서론

질소 원자를 포함하고 있는 quinoxaline 유도체는 다양한 생리활성을 나타내는 화합물이다.^{1,2} 예를들면 6-fluoro-2,3-dimethylquinoxaline 1,4-di-N-oxide(1), 2-phenyl-6-substituted quinoxaline 4-oxide류(2)는 항균성^{3,4}을 나타내며, 6,7-dichloro-2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-di-N-oxide(3)와 quinoxaline-

2-carbonitrile 1,4-di-N-oxide류(4)는 항결핵성,^{5,6} 그리고 2-{4-[(7-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy}propionic acid(XK469, 5)는 항암성⁷이 있다고 알려져 있는데 quinoxaline 고리는 이들 화합물의 골격구조에 해당한다(Chart 1).

본인들은 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 생리활성을 가진다는 사실에 관심을 갖고 quinoxaline 유도체를 합성하여 항균성을 조사한 바 있다.^{8,9} 본 연

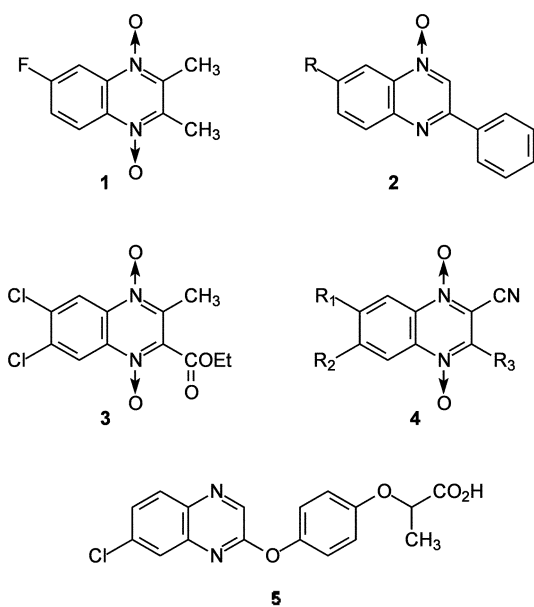


Chart 1.

구에서는 생리활성을 갖는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 진보¹⁵에 이어 benzofuroxan(6)을 출발물질로하여 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(8)를 합성하였다. 그리고 화합물 8을 치환 phenylacetyl chloride류, benzyl chloroformate, heteroaryl aldehyde류 및 산무수물 등과 같은 여러 가지 시약들과 반응시켜 새로운 quinoxaline 유도체(9-12, 13, 14)들을 합성하였으며, 합성한 화합물들에 대한 세초력과 살균력도 조사하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 사용하였으며, benzofuroxan은 합성하여 사용하였다.¹⁶⁻¹⁸ 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Genesis FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었으며, ¹H NMR 및 ¹³C NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하였고 내부 표준물질은 TMS를 사용하였다. 그리고 EI mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

3-Methyl-2-[(substituted phenylacetyl)hydrazinocar-

bonyl]quinoxaline 4-Oxide류(9)의 합성(일반적인 방법).

냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(1 g, 4.26 mmol)과 phenylacetyl chloride(0.66 g, 4.26 mmol)를 클로로폼 20 mL에 녹인 후 피리딘 10 mL를 가하고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액을 얼음물 20 mL에 가한 후 2N HCl 용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로폼으로 추출하였다. 용매를 증발 제거하고 생성된 고체에 소량의 헥산을 가하여 감압 여과한 후 에탄올로 재결정하여 황갈색 결정인 3-methyl-2-(phenylacetylhydrazinocarbonyl)quinoxaline 4-oxide(9a) 0.1 g(수율 7%)을 얻었다. mp: 217-219°C; IR(KBr, cm⁻¹): 3189, 1719, 1669, 1613, 1483, 1345, 769, 697; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 10.69(s, 1H, NH), 10.41(s, 1H, NH), 8.52-7.24(m, 9H, aromatic H), 3.58(s, 2H, CH₂), 2.67(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 336(M⁺).

2-[(*m*-Methoxyphenylacetyl)hydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 4-Oxide(9b). 황갈색 결정. 수율: 50%; mp: 174-176°C; IR(KBr, cm⁻¹): 3189, 1735, 1603, 1485, 1342, 858, 773, 667; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 10.70(s, 1H, NH), 10.39(s, 1H, NH), 8.53-6.78(m, 8H, aromatic H), 3.76(s, 3H, OCH₃), 3.55(s, 2H, CH₂), 2.67(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 366(M⁺).

Benzyl 2-[(3-methyl-4-oxoquinoxalin-2-yl)carbonyl]hydrazine Carboxylate(10)의 합성. 치환 phenylacetyl chloride류 대신에 chloroformate류를 사용하여 화합물 9를 합성할 때와 동일한 방법으로 합성하였다.

Benzyl 2-[(3-methyl-4-oxoquinoxalin-2-yl)carbonyl]hydrazine Carboxylate(10). 황갈색 결정. 수율: 13%; mp: 157-159°C; IR(KBr, cm⁻¹): 3320, 1732, 1693, 1486, 1342, 774, 691; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 10.65(s, 1H, NH), 9.60(s, 1H, NH), 8.54-7.31(m, 9H, aromatic H), 5.17(s, 2H, OCH₂), 2.67(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 352(M⁺).

2-[(Heteroarylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 4-Oxide류(11)의 합성(일반적인 방법).

환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(1.0 g, 4.26 mmol), furfural(0.62 g, 6.40 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하고 N,N-디메틸포름아미드-에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 2-[(2-furylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 4-oxide(11a) 0.7 g(수율 56%)을 얻었다. mp: 216-218°C; IR(KBr, cm⁻¹):

3153, 1670, 1543, 1487, 1340: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 12.27(s, 1H, NH), 8.60-7.80(m, 5H, aromatic H and furan C₃-H), 8.37(s, 1H, hydrazone CH), 7.00(d, $J=3.2$ Hz, 1H, furan C₃-H), 6.67(dd, $J=1.8, 3.5$ Hz, 1H, furan C₄-H), 2.69(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 296(M^+).

3-Methyl-2-[(2-thienylmethylidene)hydrazinocarbonyl]-quinoxaline 4-Oxide(**11b**), 노란색 결정, 수율: 56%; mp: 210-212; IR(KBr, cm^{-1}): 1665, 1592, 1485, 1325; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 12.27(s, 1H, NH), 8.69(s, 1H, hydrazone CH), 8.58-7.90(m, 4H, aromatic H), 7.74(d, $J=4.8$ Hz, 1H, thiophene C₃-H), 7.52(dd, $J=1.0, 3.5$ Hz, 1H, thiophene C₃-H), 7.17(dd, $J=3.6, 4.8$ Hz, 1H, thiophene C₄-H), 2.70(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 312(M^+).

3-Methyl-2-[substituted hydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-Oxide류(12)의 합성(일반적인 방법), 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **8**(1.0 g, 4.26 mmol)과 아세트산 부수물(0.66 g, 6.40 mmol)을 더욱산 30 mL에 녹인 후 피리딘 10 mL를 넣고 기름중탕에서 1시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 회색 결정인 2-[acetylhydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 4-oxide(**12a**) 0.52 g(수율 47%)을 얻었다. mp: 227-229°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3282, 3191, 1705, 1686, 1488, 1315; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 10.59(s, 1H, NH), 10.10(s, 1H, NH), 8.54-7.86(m, 4H, aromatic H), 2.67(s, 3H, CH₃), 1.96(s, 3H, COCH₃); MS(m/z): 260(M^+).

3-Methyl-2-[propanoylhydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-Oxide(**12b**), 황갈색 결정, 수율: 56%; mp: 220-222°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3274, 3184, 1697, 1667, 1476, 1339; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 10.60(s, 1H, NH), 10.06(s, 1H, NH), 8.54-7.86(m, 4H, aromatic H), 2.67(s, 3H, CH₃), 2.23(q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.08(t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₃CH₂); MS(m/z): 274(M^+).

3-Methyl-2-(N-substituted thiocarbamoyl)hydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-Oxide류(13)의 합성(일반적인 방법), 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **8**(1.0 g, 4.26 mmol)과 methyl isothiocyanate(0.46 g, 6.40 mmol)를 tetrahydrofuran 30 mL에 녹인 후 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 노란색 침상결정인 3-methyl-2-[(N-methylthiocarbamoyl)hydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-oxide(**13a**) 0.86 g(수

율 69%)을 얻었다. mp: 218-220°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3285, 3169, 1702, 1564, 1478, 1342; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 10.75(s, 1H, NH), 9.60(s, 1H, NH), 8.55-7.88(m, 5H, aromatic H and NH-CH₃), 2.89(d, $J=4.2$ Hz, 3H, NH-CH₃), 2.72(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 292(M^+).

3-Methyl-2-[(N-phenylthiocarbamoyl)hydrazinocarbonyl]quinoxaline 4-Oxide(**13b**), 황갈색 결정, 수율: 55%; mp: 160-162°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1692, 1550, 1484, 1331, 764, 691; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 10.95(s, 1H, NH), 9.98(s, 1H, NH), 9.85(s, 1H, NH), 8.58-7.10(m, 9H, aromatic H), 2.76(s, 3H, CH₃); MS(m/z): 353(M^+).

2-[(N-Ethoxycarbonylthiocarbamoyl)hydrazinocarbonyl]-3-methylquinoxaline 4-Oxide(**13c**), 노란색 결정, 수율: 95%; mp: 234-236°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3335, 3211, 1707, 1677, 1574, 1446, 1341; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 11.65(brs, 1H, NH), 11.51(s, 1H, NH), 11.40(s, 1H, NH), 8.55-7.88(m, 4H, aromatic H), 4.23(q, $J=7.0$ Hz, 2H, COCH₂CH₃), 2.74(s, 3H, CH₃), 1.28(t, $J=7.0$ Hz, 3H, COCH₂CH₃); MS(m/z): 349(M^+).

3-Methyl-2-(4-substituted-3-thioxo-1,2,4-triazol-5-yl)quinoxaline 4-Oxide류(14)의 합성(일반적인 방법), 냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **13a**(1.0 g, 3.42 mmol), 2N NaOH 40 mL를 넣고 불중탕에서 3시간 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 2N HCl로 pH 1-2로 조정하고 감압여과하였다. 생성된 고체를 에탄올로 재결정하여 황갈색 결정인 3-methyl-2-(4-methyl-3-thioxo-1,2,4-triazol-5-yl)quinoxaline 4-oxide(**14a**) 0.44 g(수율 47%)을 얻었다. mp: 138-140°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3369, 1501, 1463, 1333; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 14.30(s, 1H, NH), 8.58-7.82(m, 4H, aromatic H), 3.68(s, 3H, N-CH₃), 2.68(s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 168.72, 148.19, 143.67, 142.56, 141.67, 136.66, 132.51, 132.33, 130.77, 119.02, 32.95, 15.42; MS(m/z): 273(M^+).

3-Methyl-2-(4-phenyl-3-thioxo-1,2,4-triazol-5-yl)-quinoxaline 4-Oxide(**14b**), 노란색 결정, 수율: 26%; mp: 262-264°C; IR(KBr, cm^{-1}): 1493, 1331, 762, 690; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 14.53(s, 1H, NH), 8.44-7.28(m, 9H, aromatic H), 2.67(s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 169.43, 147.78, 142.90, 142.37, 141.51, 136.38, 135.16, 132.57, 132.38, 130.40, 129.62, 129.52, 129.26, 129.07, 128.91, 118.92, 15.20; MS(m/z): 351(M^+).

결과 및 고찰

전보¹⁵에서 benzofuroxan(6)을 출발물질로 하여 2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(7)와 2-hydrazinocarbonyl-3-methylquinoxaline 1,4-dioxide(8)를 합성하였으며, 화합물 8을 여러 가지 시약들과 반응시켜 생리활성이 기대되는 quinoxaline 1,4-dioxide류를 합성할 바 있다(Chart 2).

본 연구에서는 화합물 8을 여러 가지 시약과 반응시켜 quinoxaline 4-oxide류를 합성하였고, 특히 quinoxaline 고리의 C₂ 위치에 1,2,4-triazole 고리를 가진 quinoxaline 4-oxide류를 합성하였다.

화합물 8을 클로로폼/피리딘 용매하에서 phenylacetyl chloride, 3-methoxyphenylacetyl chloride, 그리고 benzyl chlorofomate와 반응시켜 화합물 9, 10을 각각 합성하였다(Scheme 1).

이들 화합물은 IR 스펙트럼에서 화합물 9a의 경우 1719, 1669 cm⁻¹에서 카르보닐기의 흡수띠, 769, 697 cm⁻¹에서 방향족 고리의 mono- 치환체의 C-H 변위굽힘진동 흡수띠가 나타났으며, ¹H NMR 스펙트럼에서 3.58 ppm에서 나타난 CH₃ 양성자 피이크 및 MS 스

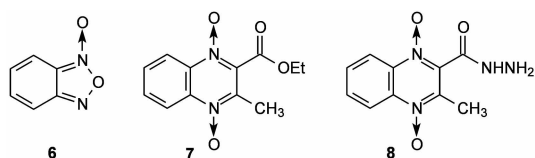
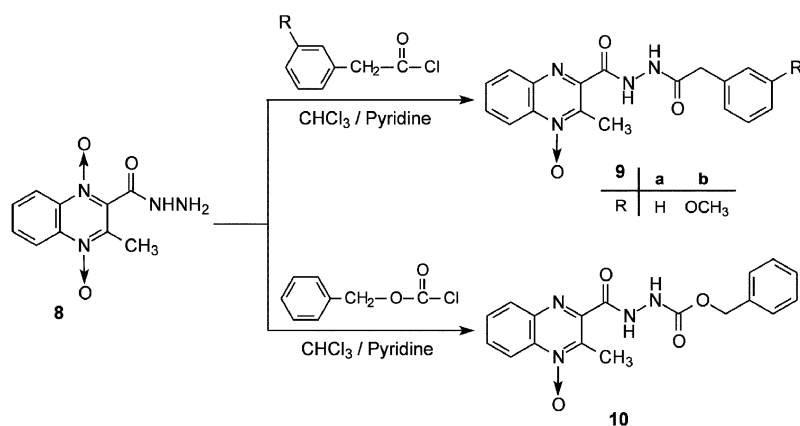


Chart 2.

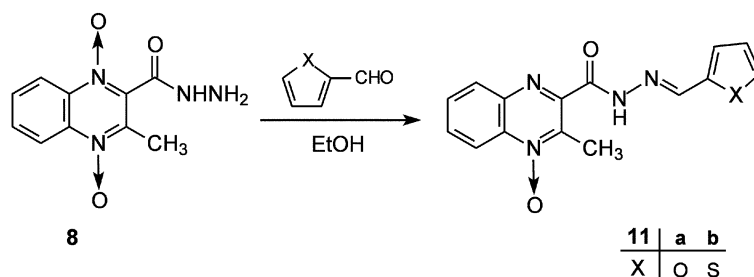
펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 9b는 IR 스펙트럼에서 1735 cm⁻¹에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 858-667 cm⁻¹ 부근에서 *m*- 치환체의 C-H 변위굽힘진동 흡수띠, ¹H NMR 스펙트럼에서 3.76 ppm에서 나타난 OCH₃ 양성자 피이크, 3.55 ppm에서 나타난 CH₃ 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 10은 IR 스펙트럼에서 1732, 1693 cm⁻¹에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, 774, 691 cm⁻¹에서 방향족 고리의 mono- 치환체의 C-H 변위굽힘진동 흡수띠, ¹H NMR 스펙트럼에서 5.17 ppm에서 나타난 OCH₂ 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

N-oxide에서 산소 원자가 이탈되는 것은 N-1의 산소 원자 또는 N-4의 산소 원자가 이탈될 수 있는데 화합물 9, 10은 N-1의 산소 원자가 이탈되었다. 그 증거로는 화합물 8의 경우, ¹H NMR 스펙트럼에서 C₃-메틸기의 양성자 피이크가 2.62 ppm에서, 화합물 9, 10의 C₃-메틸기의 양성자 피이크는 2.67 ppm에서 관찰된 현상을 들 수 있다.¹⁵ 이들 화학적 이동값의 차이가 0.05 ppm으로 거의 변화가 없기 때문에 화합물 9, 10은 화합물 8의 dioxide에서 N-1 산소 원자를 잃어버리고 N-4-oxide로 존재한다고 볼 수 있다. 만약 N-4의 산소 원자를 잃어버리고 N-1-oxide로 존재한다면, 화합물 9, 10의 C₃-메틸기 양성자 피이크는 화합물 8의 C₃-메틸기 양성자 피이크보다 더 고자장에서 나타날 것이다.

화합물 8을 헥세노고리를 가진 알데히드 유도체인 furfural 및 2-thiophenecarbaldehyde와 에탄올 용매하에서 반응시켜 화합물 11을 합성하였다(Scheme 2).



Scheme 1.



Scheme 2.

이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 1670, 1665 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠와 ^1H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 11의 경우도 MS 스펙트럼 분석결과 N-oxide의 산소 원자 1개가 이탈된 것으로 나타났는데 ^1H NMR 스펙트럼에서 화합물 11a의 C_3 -메틸기 양성자 피이크가 2.69 ppm, 화합물 11b의 C_3 -메틸기 양성자 피이크는 2.70 ppm에서 나타났다. 이것은 화합물 8의 C_3 -메틸기 양성자 피이크와의 화학적 이동값의 차이가 0.07-0.08 ppm으로 적기 때문에 화합물 11도 N-4-oxide로 존재한다고 생각하였다.

또한 화합물 8을 산부수불과 디옥산피리딘 용매하에서 반응시켜 화합물 12를 합성하였다(Scheme 3).

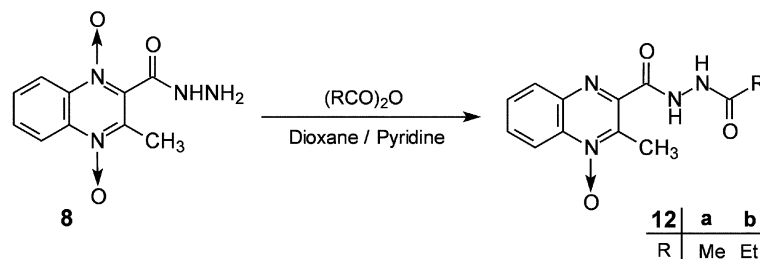
이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 1705-1667 cm^{-1} 부근에서 나타난 2개의 카르보닐기의 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 12의 경우도 ^1H NMR 스펙트럼에서 C_3 -메틸기의 양성자 피이크가 2.67 ppm에서 나타났는데, 화합물 8의 C_3 -메틸기 양성자 피이크와의 화학적 이동값의 차이가 0.05 ppm으로 거의 변화가 없기 때문에 화합물 12도 화합물 9, 10과 같이 N-4-oxide로 존재한다고 생각된다.

화합물 8을 isothiocyanate류인 methyl isothiocyanate,

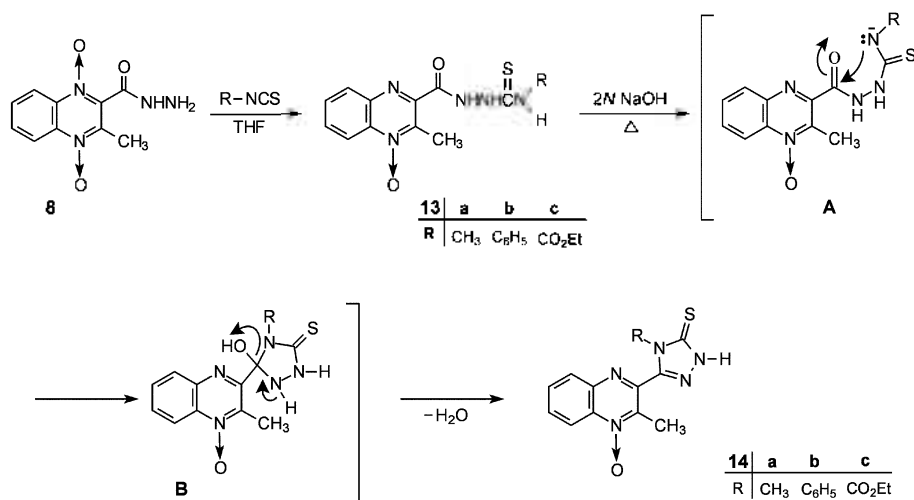
phenyl isothiocyanate 및 ethoxycarbonyl isothiocyanate와 tetrahydrofuran 용매하에서 반응시켜 화합물 13을 각각 합성하였고, 화합물 13을 2N NaOH 용액에서 환류시켜 분자내 고리화반응과 탈수반응에 의해 1,2,4-triazole 고리를 가진 화합물인 화합물 14a, b를 각각 합성하였다(Scheme 4).

화합물 13을 2N NaOH 용액에서 환류시키면 thiocarbonyl기의 질소 원자의 비공유전자가 hydrazinocarbonyl기의 탄소 원자를 공격하여(중간체 A) 분자내 고리화반응으로 중간체 B가 생성된 다음 탈수반응에 의하여 화합물 14가 생성되는 것으로 예상하였다. 그러나 화합물 13으로부터 화합물 14c는 합성하지 못하였는데, 이것은 중간체 A에서 thiocarbonyl기에 결합된 ethoxycarbonyl기가 질소 원자의 전자밀도를 감소시키기 때문에 hydrazinocarbonyl기의 탄소 원자를 13a,b보다 쉽게 공격하지 못하여 분자내 고리화반응이 일어나지 않았기 때문이라고 생각된다.

화합물 13은 IR 스펙트럼에서 3335-3169 cm^{-1} 사이에서 나타난 아미노기의 흡수띠, 1707-1692 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠, ^1H NMR 스펙트럼에서 화합물 8의 4.70 ppm에서 나타났던 NH_2 의 양성자 피이크가 사라진 것, 그리고 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 13의 경우도 MS 스펙트럼 분석결



Scheme 3.



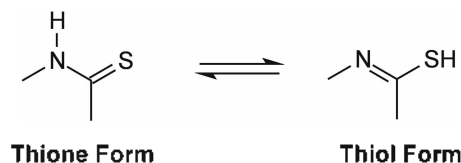
Scheme 4.

과 *N*-oxide의 산소 원자 1개가 이탈된 것으로 나타났는데 ^1H NMR 스펙트럼에서 C_3 -메틸기 양성자 피이크가 화합물 **13a**는 2.72 ppm, 화합물 **13b**는 2.76 ppm, 화합물 **13c**는 2.74 ppm에서 각각 나타났으며, 이것은 화합물 **8**의 2.62 ppm에서 나타난 C_3 -메틸기 양성자 피이크와의 화학적 이동값의 차이가 0.1-0.12 ppm으로 작기 때문에, 화합물 **13**도 *N*-4-oxide로 존재한다고 생각된다.

화합물 **14**의 구조확인 은 IR 스펙트럼에서 화합물 **13**의 1707-1692 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 흡수띠가 사라진 것과 1501, 1493 cm^{-1} 에서 나타난 $\text{N}=\text{S}$ 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 특히 화합물 **14**의 ^{13}C NMR 스펙트럼에서 화합물 **14a**는 168.72 ppm, 화합물 **14b**는 169.43 ppm에서 $\text{C}=\text{S}$ 결합의 탄소 피이크를 확인할 수 있었다. 화합물 **14**의 경우도 ^1H NMR 스펙트럼에서 C_3 -메틸기 양성자 피이크가 화합물 **14a**는 2.68 ppm, 화합물 **14b**는 2.67 ppm에서 각각 나타났으며, 이것은 화합물 **8**의 C_3 -메틸기 양성자 피이크와의 화학적 이동값의 차이가 0.05-0.06 ppm으로 거의 변화가 없기 때문에 화합물 **14**도 *N*-4-oxide로 존재한다고 생각하였다.

그런데 화합물 **14**와 같은 구조를 가진 화합물은 다음과 같은 두가지 토토머 즉, thione형과 thiol형의 토토머로 각각 존재할 수 있다(Scheme 5).¹⁹

화합물 **14**의 경우도 thione형과 thiol형의 토토머로 존재할 수 있는데, IR 스펙트럼에서 1500 cm^{-1} 부근에



Scheme 5.

서 $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ 흡수띠가 나타난 반면에 2600-2550 cm^{-1} 부근에서 나타나는 $\text{S}-\text{H}$ 기의 흡수띠가 나타나지 않았고, ^1H NMR 스펙트럼에서 10 ppm 부근에서 SH 기의 양성자 피이크가 나타나지 않았으며, ^{13}C NMR 스펙트럼에서 화합물 **14a**는 168.72 ppm, 화합물 **14b**는 169.43 ppm에서 $\text{C}=\text{S}$ 결합의 탄소 피이크가 나타난 것으로 보아 thiol형보다 thione형으로만 존재한다는 것을 알 수 있었다.

합성한 quinoxaline 4-oxide류에 대한 제초력과 살균력을 검증하기 위하여 진보^{20,21}와 같이 물피(*Echinochloa crus-galli*), 왕바랭이(*Eleusine indica*), 뜯새풀(*Alopecurus aegyalis*), 이저귀(*Abutilonavicemae*), 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(발아후처리)에서 *in vivo* primary 스크리닝을 수행한 결과 제초력을 나타내는 화합물은 없었다.

그리고 합성한 quinoxaline 4-oxide류를 벼 도열병(*Pyricularia oryzae*), 벼 잎집무늬마름병(*Rhizoctonia*

solani), 오이잣빛곰팡이병(*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 **12a**, **12b**는 벼 도열병균(*Pyricularia oryzae*)에 대해 방제가 각각 50%, 65%의 활성을 가졌음을 확인하였다.

이상의 결과와 같이 benzofuroxan을 출발물질로 하여 몇가지 새로운 quinoxaline 4-oxide 유도체들을 합성하였다. 그리고 합성한 화합물에 대한 생물학적 활성에 대한 연구의 일환으로 제조력 및 살균력을 조사하였는데 제조력을 나타내는 화합물은 없었고, 화합물 **12**는 살균력을 나타내었다.

본 연구에서 제조력과 살균력 시험검증은 LG 생명과학기술연구원 농약연구소에 의해 수행되었기에 이에 감사의 말씀을 드립니다.

인용문헌

- 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.
- 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.
- Musatova, I. S.; Elina, A. S.; Padeiskaya, E. N.; Shipilova, L. D.; Yakobson, G. G.; Furin, G. G. *Pharm. Chem. J.* **1983**, *16*, 598.
- Loriga, M.; Nuvole, A.; Paglietti, G.; Fadda, G.; Zanetti, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 527.
- Sainz, Y.; Montoya, M. E.; Martinez-Crespo, F. J.; Ortega, M. A.; Cerin, A. L.; Monge, A. *Arzneim.-Forsch.* **1999**, *49*, 55.
- Ortega, M. A.; Sainz, Y.; Montoya, M. E.; Jaso, A.; Zarranz, B.; Aldana, I.; Monge, A. *Arzneim.-Forsch.* **2002**, *52*, 113.
- Hazeldine, S. T.; Polin, L.; Kushner, J.; Paluch, J.; White, K.; Edelstein, M.; Palomino, E.; Corbett, T. H.; Horwitz, J. P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1758.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1129.
- Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1085.
- Kim, H. S.; Chung, J. Y.; Kim, E. K.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Lee, M. K.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1855.
- Kim, H. S.; Kim, E. K.; Kim, S. S.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 39.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *Heterocycles* **1998**, *49*, 557.
- Kim, H. S.; Jeong, G.; Lee, H. C.; Kim, J. H.; Park, Y. T.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1277.
- Kurasawa, Y.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 551.
- Kim, H. S.; Hur, J. H. *J. Korean Chem. Soc.* **2004**, *48*, 385.
- Gaughran, R. J.; Picard, J. P.; Kaufman, J. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2233.
- Mallory, F. B. N. *Organic Syntheses*, Collective Vol. . John Wiley & Sons, New York, 1963, pp 74-78.
- Hardy, W. B.; Parent, R. A. *U. S. Patent* **1964**, 3163561.
- Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. *Advances in Heterocyclic Chemistry. Suppl. 1. Tautomerism of Heterocycles*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Eds.; Academic Press: New York, 1976.
- Kim, H. S.; Kim, J. H. *J. Korean Chem. Soc.* **2003**, *47*, 241.
- Kim, H. S.; Lee, S. U. *J. Korean Chem. Soc.* **2004**, *48*, 451.