

새로운 2,4-이치환된 티아졸들과 2-(Allylidenehydrazono)-thiazolo[5,4-b]quinoxaline 유도체들의 합성

김종근 · 배선건[†]

군산대학교 화학과
(2008년 9월 8일 접수, 2009년 2월 5일 채택)

Synthesis of New 2,4-Disubstituted Thiazoles and 2-(Allylidenehydrazono)-thiazolo[5,4-b]quinoxaline Derivatives

Jong-Geun Kim and Sun Kun Bae[†]

Department of Chemistry, Kunsan National University, Kunsan 573-701, Korea
(Received September 8, 2008; accepted February 5, 2009)

(*E*)-3-(Aryl)acrylaldehyde 유도체들 (1a~1e)과 thiosemicarbazide 축합반응으로 일련의 알릴리덴치오세미카르바존 화합물 (2a~2e)을 45~85%로 얻었다. 이 화합물들을 2,4'-dibromoacetophenone와 2,3-dichloroquinoxaline로 처리하여 각각 2,4-이치환 티아졸류(3a~3e)와 2-[(*E*)-3-(aryl)allylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline류 (4a~4e)를 좋은 수율로 합성하였다. 새로이 합성한 모든 화합물들의 구조들은 IR과 ¹H-NMR 분광학 자료로 확인하였다.

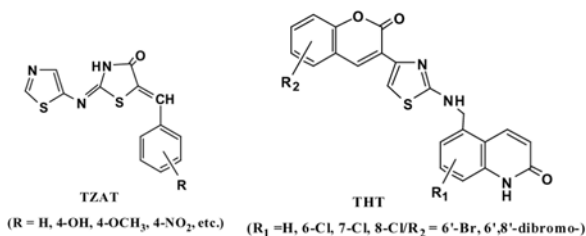
A series of allylidene thiosemicarbazone compounds (2a~2e) were obtained in 45~85% by condensing (*E*)-3-(aryl)acrylaldehyde (1a~1e) with thiosemicarbazide. These compounds on treatment of 2,4'-dibromoacetophenone and 2,3-dichloroquinoxaline yielded 2,4-disubstituted thiazoles (3a~3e) and 2-[(*E*)-3-(aryl)allylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4a~4e) in good yield respectively. The structures of all the newly synthesized compounds were identified by IR and ¹H-NMR spectral data.

Keywords: thiosemicarbazide, 2,4'-dibromoacetophenone, 2,3-dichloroquinoxaline, thiazole

1. 서 론

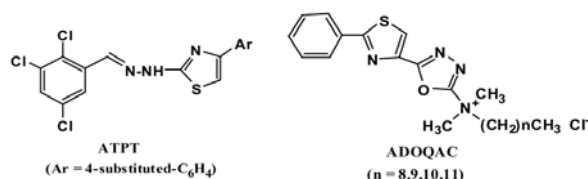
헤테로고리 화합물인 1,3-thiazole 고리를 함유한 유도체들은 생리학 적 활성으로[1,2] 인하여 inflammation, hypertension, bacteria[3-5] 및 HIV 감염[6] 등의 치료제 개발에 이용되고 있다.

Vicini 등은 항균성 활성에 효율적인 1,3-thiazole 유도체로 2-thiazoylimino-5-arylidene-4-thiazolidinone (TZAT)을 합성하여 보고하였고[7], Kulkarni 등은 항염증과 진통성에 활성을 나타내는 triheterocyclic thiazole (THT) 유도체들을 합성하여 보고하였다[8].



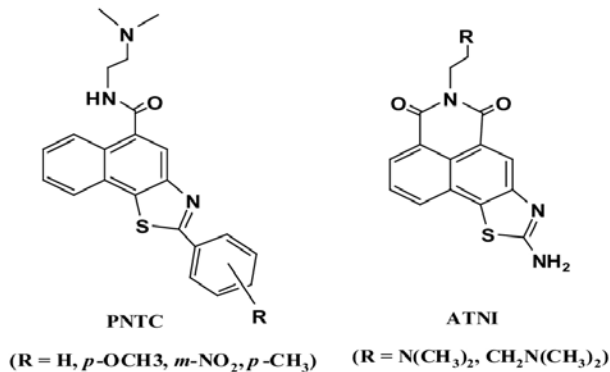
또한 Vasu 등은 항염증 치료제로 2-aminothiazole 유도체들을 합성한 바 있으며[9], Holla 등은 항균성 치료제로 4-aryl-2-(2,3,5-trichlorophenyl)thiazole (ATPT) 유도체들을 합성하여 조사하였다[10].

1,3-Thiazole 고리의 골격 화합물에 또 다른 헤테로고리 화합물을 치환시켜 합성한 alkyl dimethyl-[5-(2-phenylthiazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl-methyl]quaternary ammonium chloride (ADOQAC) 유도체들이 항균성뿐만 아니라 계면활성 효과를 나타냄도 보고하였다[11].

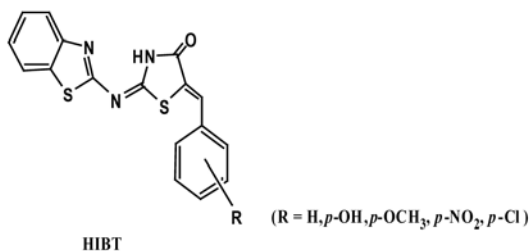


더욱이 Qian 등은 1,3-thiazole 고리와 naphthalene이 접합된 phenyl-naphthothiazolecarboxamide (PNTC) 유도체들과 aminothiazonaphthalimide (ATNI)들을 항종양에 효과적인 화합물로 보고하였다[12,13].

[†] 교신저자 (e-mail: skbae@kunsan.ac.kr)



또한 Vicini 등은 2-heteroarylmino-5-benzylidene-4-thiazolidinone (HIBT) 유도체들을 합성하여 조사한 결과 광범위 생리학적 활성을 나타냄을 보고하였다[14].



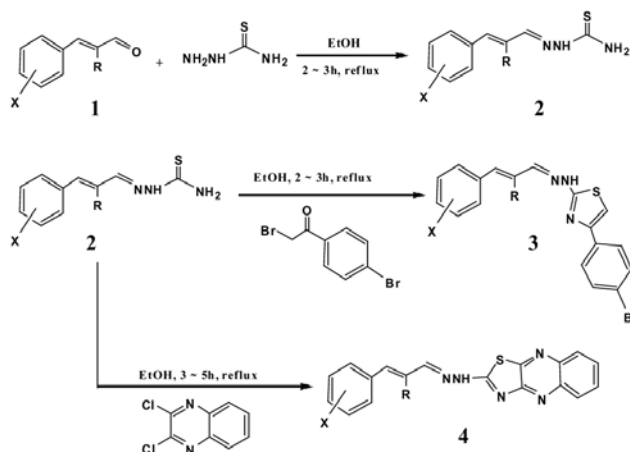
이와 같은 1,3-thiazole 고리의 합성은 대부분 Hantzsch 합성법으로 α -halo-ketone 화합물에 thioamide나 thiourea계 화합물을 반응시키는 합성법이 주로 이용되었다[15,16]. 또 다른 합성 방법으로 Komodori 등은 KSCN/SiO₂-RNO₃OAC/Al₂O₃의 혼합된 지지체에 α -bromoketone을 반응시켜 2-aminothiazole을 합성하였고[17], Rao 등은 Hantzsch의 합성반응에 β -cyclodextrin을 촉매로 이용하여 온화한 조건에서 반응 시간의 단축과 높은 수율로 1,3-thiazole 고리를 합성하였다[18].

이와 같이 1,3-thiazole 고리를 포함한 많은 유도체들이나 방향족계 화합물과 접합된 화합물들이 생리학적 활성을 나타내고 있어 의·약학적으로 유용한 물질로 이들의 합성연구는 매우 중요한 역할을 할 것으로 예상된다.

본 연구에서는 Scheme 1에 나타낸 바와 같이 α, β -불포화 알데히드 화합물인 1에 thiosemicarbazide를 반응시켜 이들의 thiosemicarbazone 유도체 2를 합성한 후 2,4'-dibromoacetophenone과 2,3-dichloroquinoxaline을 각각 반응시켜 보고된 바 없는 1,3-thiazole 고리가 결합된 새로운 유도체들 3과 고리가 접합된 유도체들 4의 합성에 대한 반응과정을 조사연구 하여 생리활성이 기대되는 유기화합물 합성에 이용하고자 한다.

2. 실험

녹는점 측정은 Electrothermal 910을 사용하여 측정하였다. 합성한 화합물들의 구조 확인을 위하여 적외선 스펙트럼은 JASCO FT-IR 460 Plus 분광광도계에서 KBr pellet을 만들어 측정하여 기록하였고, ¹H-NMR 스펙트럼은 VARIAN 500 (500 MHz)에서 DMSO-*d*₆와 CDCl₃ 용액에 (CH₃)₄Si를 내부 표준물질로 이용하여 기록하였다. 화합물의 원소분석은 EA 1110에서 측정하였고, 질량분석은 MSEI Varian



1, 2, 3, 4	a	b	c	d	e
X	H	2-OCH ₃	2-NO ₂	4-NO ₂	H
R	H	H	H	H	CH ₃

Scheme 1. Preparation of new 2,4-disubstituted thiazoles 3 and 2-(allylidenehydrazono)thiazolo[5,4-b]quinoxaline derivatives 4.

1200으로 측정하여 기록하였다. 합성반응에 이용한 대부분의 시약은 Aldrich Co. 제품을 사용하였으며, 반응결과 얻은 화합물의 분리와 정제는 silica gel 60 (Merk Co.)을 이용한 flash column chromatography를 이용하거나 재결정으로 하였다.

2.1. (E)-3-(2-Aryl)allylideneethiosemicarbazone (2a~2e)의 합성

일반적인 합성: 화합물 1a~1e 각각 3 mmol과 thiosemicarbazide 3 mmol을 50 mL 플라스크에 넣고 에탄올을 20~25 mL 가한 후 2~3 h 환류 반응시킨다. 반응의 진행여부는 TLC로 조사하여 확인하고 냉각시켜 고체 생성물을 얻으며 재결정으로 순수한 화합물 2a~2e를 합성한다.

2.1.1. (E)-3-Phenylallylideneethiosemicarbazone (2a)

(E)-3-(Phenyl)acrylaldehyde (1a) 0.40 g (3 mmol)과 thiosemicarbazide 0.27 g (3 mmol)에 에탄올 20 mL를 가하고 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 얻은 고체를 재결정하여 분말형 고체 0.48 g (78%의 수율)을 얻었다. mp 158~160 °C; IR (KBr) cm⁻¹ 3419 (NH₂), 3260 (NH), 3155 (ArH), 1602 (C=C), 1526 (C=N), 1172 (C=S); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.20 (s, 1H, -NH-), 7.80~7.30 (m, 5H, benzene ring), 7.25~6.85 (dd, 2H, -HC=CH-), 7.20 (s, 1H, -HC=N-), 6.45 (bd, 2H, -NH₂).

2.1.2. (E)-3-(2-Methoxy)phenylallylideneethiosemicarbazone (2b)

(E)-3-(2-Methoxyphenyl)acrylaldehyde (1b) 0.49 g (3 mmol)과 thiosemicarbazide 0.27 g (3 mmol)에 에탄올 20 mL를 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 얻은 고체를 재결정하여 미세의 고체 0.56 g (80%의 수율)을 얻었다. mp 178~180 °C; IR (KBr) cm⁻¹ 3455 (NH₂), 3289 (NH), 3085 (ArH), 2978 (C-H), 1615 (C=C), 1596 (C=N), 1168 (C=S); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.22 (s, 1H, -NH-), 7.60~6.95 (dd, 4H, benzene ring), 7.35 (s, 1H, -HC=N-), 7.20~6.75 (dd, 2H, -HC=CH-), 6.68 (bd, 2H, -NH₂), 3.85 (s, 3H, -OCH₃).

2.1.3. (*E*)-3-(2-Nitrophenyl)allylidene-thiosemicarbazone (2c)

(*E*)-3-(2-Nitrophenyl)acrylaldehyde (1c) 0.53 g (3 mmol)과 thiosemicarbazide 0.27 g (3 mmol)에 에탄올 25 mL를 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 얻은 고체를 재결정하여 분말형 고체 0.46 g (87%의 수율)을 얻었다. mp 208~209 °C; IR(KBr) cm^{-1} 3485 (NH₂), 3285 (NH), 3110 (ArH), 1625 (C=C), 1585 (C=N), 1172 (C=S); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H, -NH-), 8.15~8.0 (m, 4H, benzene ring), 7.55 (s, 1H, -HC=N-), 7.35~6.93 (dd, 2H, -HC=CH-), 6.85 (bd, 2H, -NH₂).

2.1.4. (*E*)-3-(4-Nitrophenyl)allylidene-thiosemicarbazone (2d)

(*E*)-3-(4-Nitrophenyl)acrylaldehyde (1d) 0.53 g (3 mmol)과 thiosemicarbazide 0.27 g (3 mmol)에 에탄올 25 mL 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 얻은 고체를 재결정하여 분말형 고체 0.40 g (76%의 수율)을 얻었다. mp 200~203 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3457 (NH₂), 3345 (NH) 3115 (Ar-H), 1620 (C=C), 1580 (C=N), 1164 (C=S); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H, -NH-), 8.25~8.05 (dd, 4H, benzene ring), 7.55 (s, 1H, -HC=N-), 7.30~7.15 (dd, 2H, -HC=CH-), 6.75 (s, 2H, -NH₂).

2.1.5. (*E*)-3-(Phenyl)methylidene-thiosemicarbazone (2e)

(*E*)-3-(Phenyl)methylidene-thiosemicarbazide 0.27 g (3 mmol)에 에탄올 25 mL를 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 얻은 고체를 재결정하여 분말형 고체 0.300 g (67%의 수율)을 얻었다. mp 189~190 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3423 (NH₂), 3248 (NH), 3154 (Ar-H), 2965 (C-H), 1603 (C=C), 1580 (C=N), 1282 (C=S); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H, -NH-), 8.15 (s, 1H, -CH=N-), 7.87 (s, 2H, -NH₂), 7.68 (s, 1H, -CH=CH-), 7.40 (m, 5H, benzene ring), 2.10 (s, 3H, -CH₃); MS (EI): 219.1 (M⁺). Anal. Calcd for C₁₁H₁₃N₃S: C, 60.24; H, 5.97; N, 19.16; S, 14.62%. Found: C, 59.55; H, 5.62; N, 19.03; S, 15.32%.

2.2. 2-[(*E*)-3-(Aryl)allylidene]hydrazono]-4-(4-bromophenyl)thiazole (3a~3e)의 합성

일반적인 합성: 합성한 화합물 2a~2e의 각각 3 mmol과 2,4'-dibromoacetophenone 3 mmol에 에탄올을 25 mL 가하고 2~3 h 환류 반응시키고 반응의 진행여부를 TLC로 조사하여 확인하고 냉각시켜 고체 화합물을 얻으며 재결정으로 화합물 3a~3e를 순수하게 얻는다.

2.2.1. 2-[(*E*)-3-(Phenyl)allylidene]hydrazono]-4-(4-bromophenyl)thiazole (3a)

화합물 (2a) 0.62 g (3 mmol)과 2,4'-dibromoacetophenone 0.83 g (3 mmol)에 에탄올을 용매로 하여 일반적인 합성반응으로 환류 반응시켜 고체를 얻은 후 재결정하여 미색의 고체 0.72 g (63%의 수율)을 얻었다. mp 230~231 °C; IR(KBr) cm^{-1} 3325 (NH), 3109 (ArH), 1625 (C=C), 1594 (C=N), 1140 (C-N); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12.20 (s, 1H, -NH-), 7.68~7.60 (dd, 4H, *J*=4.8 Hz, benzene ring), 7.55~7.35 (m, 5H, benzene ring), 7.40 (s, 1H, -HC=N-), 7.23 (s, 1H, thiazole ring), 7.10~6.80 (dd, 2H, -HC=CH-).

2.2.2. 2-[(*E*)-3-(2-Methoxyphenyl)allylidene]hydrazono]-4-(4-bromophenyl) thiazole (3b)

화합물 (2b) 0.70 g (3 mmol)과 2,4'-dibromoacetophenone 0.83 g (3

mmol)을 일반적인 합성방법으로 에탄올에서 환류 반응시켜 고체를 얻은 후 재결정하여 미색의 고체 0.90 g (73%의 수율)을 얻었다. mp 237~240 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3323 (NH), 3110 (Ar-H), 975 (C-H), 1622 (C=C), 1575 (C=N), 1143 (C-N); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12.22 (s, 1H, -NH-), 7.65~7.60 (dd, 4H, *J*=4.8 Hz, benzene ring), 7.55~7.69 (dd, 4H, benzene ring), 7.43 (s, 1H, -HC=N-), 7.25 (s, 1H, thiazole ring), 7.11~6.82 (dd, 2H, -HC=CH-). 3.85 (s, 3H, -OCH₃).

2.2.3. 2-[(*E*)-3-(2-Nitrophenyl)allylidene]hydrazono]-4-(4-bromophenyl)-thiazole (3c)

화합물 (3c) 0.75 g (3 mmol)과 2,4'-dibromoacetophenone 0.83 g (3 mmol)을 일반적인 합성방법으로 에탄올에서 환류 반응시켜 고체를 얻은 후 재결정하여 미색 고체 0.99 g (77%의 수율)을 얻었다. mp 216~218 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3348 (NH), 3095 (ArH), 1622 (C=C), 1555 (C=N), 1338 (N-O), 1145 (C-N); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12.25 (s, 1H, -NH-), 8.21~8.05 (dd, 4H, *J*=4.5 Hz, benzene ring), 7.68~7.50 (dd, 4H, benzene ring), 7.45 (s, 1H, -HC=N-), 7.35~7.14 (dd, 2H, -HC=CH-), 7.25 (s, 1H, thiazole ring).

2.2.4. 2-[(*E*)-3-(4-Nitrophenyl)allylidene]hydrazono]-4-(4-bromophenyl)-thiazole (3d)

화합물 (2d) 0.75 g (3 mmol)과 2,4'-dibromoacetophenone 0.83 g (3 mmol)을 일반적인 합성반응으로 환류 반응시켜 고체를 얻은 후 재결정하여 미색의 고체를 1.03 g (80%의 수율)을 얻었다. mp 222~224 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3345 (NH), 3110 (ArH), 1624 (C=C), 1580 (C=N), 1345 (N-O), 1150 (C-N); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12.35 (s, 1H, -NH-), 8.21~8.12 (dd, 4H, benzene ring), 7.92~7.79 (dd, 4H, benzene ring), 7.43 (s, 1H, -HC=N-), 7.24 (s, 1H, thiazole ring), 7.07~7.61 (dd, 2H, -HC=CH-). MS (EI): 428.0 (M⁺); Anal. Calcd for C₁₉H₁₆BrN₃S: C, 50.36; H, 3.05; Br, 18.16; N, 13.05; S, 7.47%. Found: C, 49.11; H, 2.98; Br, 21.02; N, 12.00; S, 7.02%.

2.2.5. 2-[(*E*)-3-(Phenyl)methylidene]hydrazono]-4-(4-bromophenyl)-thiazole (3e)

화합물 (2a) 0.66 g (3 mmol)과 2,4'-dibromoacetophenone 0.83 g (3 mmol)을 일반적인 합성방법에 따라 환류 반응시켜 고체화합물을 얻은 후 재결정하여 미색의 고체를 0.86 g (72%의 수율)을 얻었다. mp 205~207 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3335 (N-H), 3105 (Ar-H), 2987 (C-H), 1625 (C=C), 1589 (C=N), 1155 (C-N); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12.08 (s, 1H, NH), 7.68~7.55 (dd, 4H, benzene ring), 7.60~7.30 (m, 5H, benzene ring), 7.42 (s, 1H, -HC=N-), 7.25 (s, 1H, thiazole ring), 7.20~6.80 (dd, 2H, -HC=CH-), 2.24 (s, 3H, -CH₃).

2.3. 2-[(*E*)-3-(Aryl)allylidene]hydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4a~4e)의 합성

일반적인 합성: 합성한 화합물 2a~2e의 각각 3 mmol에 2,3-dichloroquinoxaline 3 mmol을 가하고 에탄올 25 mL을 용매로 가하여 3~5 h 환류 반응시키고 반응의 진행여부를 TLC로 조사하여 확인하고 냉각시켜 고체화합물을 얻으며 재결정하여 화합물 4a~4e를 순수하게 얻는다.

2.3.1. 2-[(*E*)-3-(Phenylallylidenehydrazono)thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4a)

화합물 (2a) 0.61 g (3 mmol)과 2,3-dichloroquinoxaline 0.60 g (3 mmol)에 에탄올을 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 고체 화합물을 얻은 후 silica gel로 충전한 column chromatography에서 전개제(MC : EA = 30 : 1)로 전개하여 순수하게 분리하였으며 미색의 고체 0.65 g (65%의 수율)을 얻었다. mp 219~221 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3294 (NH), 3016 (Ar-H), 1632 (C=C), 1542 (C=N), 1145 (C-N), 625 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.02 (s, 1H, -NH-), 7.80~7.62 (m, 4H, quinoxaline ring), 7.60~7.33 (m, 5H, benzene ring), 7.50 (s, 1H, -CH=N-), 7.22~6.82 (dd, 2H, -HC=CH-).

2.3.2. 2-[(*E*)-3-(2-Methoxyphenyl)allylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4b)

화합물 (2b) 0.70 g (3 mmol)과 2,3-dichloroquinoxaline 0.60 g (3 mmol)에 에탄올을 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 고체 화합물을 얻은 후 재결정하여 미색의 고체 0.72 g (67%의 수율)을 얻었다. mp 210~212 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3412 (N-H), 3110 (Ar-H), 2987 (C-H), 1620 (C=C), 1555 (C=N), 1138 (C-N), 635 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.85 (s, 1H, -NH-), 7.80~7.60 (m, 4H, quinoxaline ring), 7.62~6.95 (dd, 4H, $J=4.5$ Hz, benzene ring), 7.52 (s, 1H, -HC=N-), 7.22~6.85 (dd, 2H, -HC=CH-). 3.85 (s, 3H, -OCH₃).

2.3.3. 2-[(*E*)-3-(2-Nitrophenyl)allylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4c)

화합물 (2c) 0.75 g (3 mmol)과 2,3-dichloroquinoxaline 0.60 g (3 mmol)에 에탄올을 가하여 일반적인 합성 방법으로 환류 반응시켜 고체 화합물을 얻은 후 재결정하여 미색의 고체 0.81 g (72%의 수율)을 얻었다. mp 225~227 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3325 (N-H), 3015 (Ar-H), 1623 (C=C), 1560 (C=N), 1345 (N-O), 635 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.10 (s, 1H, -NH-), 7.88~7.78 (m, 4H, benzene ring), 7.66~7.59 (m, 4H, quinoxaline ring), 7.50 (s, 1H, -HC=N-), 7.12~7.04 (dd, 2H, -HC=CH-).

2.3.4. 2-[(*E*)-3-(4-Nitrophenyl)allylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4d)

화합물 (2d) 0.75 g (3 mmol)과 2,3-dichloroquinoxaline 0.60 g (3 mmol)에 에탄올을 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 고체 화합물을 얻은 후 재결정하여 미색의 고체 0.90 g (79%의 수율)을 얻었다. mp 230~232 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3298 (NH), 3019 (ArH), 1623 (C=C), 1560 (C=C), 1450 (C=N), 1343 (N-O), 1143 (C-N), 624 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.15 (s, 1H, -NH-), 7.98~7.88 (dd, 4H, $J=5.4$ Hz, benzene ring), 7.75~7.60 (m, 4H, quinoxaline ring), 7.45 (s, 1H, -CH=N-), 7.24~7.14 (dd, 2H, -HC=CH-).

2.3.5. 2-[(*E*)-3-(Phenyl)methylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4e)

화합물 (2e) 0.66 g (3 mmol)과 2,3-dichloroquinoxaline 0.60 g (3 mmol)에 에탄올을 가하여 일반적인 합성방법으로 환류 반응시켜 고체 화합물을 얻은 후 재결정하여 미색의 고체 0.62 g (60%의 수율)을 얻었다. mp 215~217 °C; IR (KBr) cm^{-1} 3261 (NH), 3057 (Ar-H), 2987 (C-H), 1635 (C=C), 1571 (C=N), 1129 (C-N), 693 (C-S);

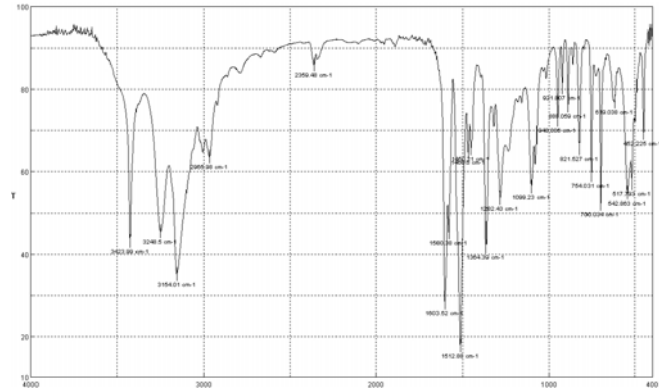


Figure 1. IR spectrum of (*E*)-3-(Phenyl)methylidenehydrazonothiosemicarbazone (2e).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H, -NH-), 7.92~7.65 (m, 4H, quinoxaline ring), 7.60~6.40 (m, 5H, benzene ring), 7.40 (s, 1H, -HC=N-), 6.21 (s, -HC=CH-), 2.21 (s, 3H, -CH₃); MS (EI): 345.1 (M^+); Anal. Calcd for C₁₉H₁₅N₅S: C, 66.07; H, 4.38; N, 20.27; S, 9.28%. Found: C, 41.84; H, 4.68; N, 16.27; S, 18.52%.

3. 결과 및 고찰

3.1. 화합물 2a~2e의 합성과 구조 확인

화합물 1a~1e 각각에 thiosemicarbazide를 가하여 에탄올에서 환류 반응시켜 화합물 2a~2e를 67~87%의 수율로 합성하였으며 구조 확인을 위하여 IR 스펙트럼을 조사한 결과 공통적으로 존재하는 -NH₂ 및 -NH-에 의한 흡수가 3419~3485 및 3248~3345 cm^{-1} 사이에서, 벤젠고리의 C-H 흡수가 3085~3115 cm^{-1} 사이에서 나타났으며, 화합물 2e의 -CH₃에 의한 C-H 흡수는 2965~2978 cm^{-1} 사이에서 나타났다(Figure 1 참조). 또한, C=C, C=N 및 C=S에 의한 흡수가 각각 1602~1625, 1526~1596 및 1164~1282 cm^{-1} 사이에서 나타나 작용기들의 구조 확인이 가능하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 조사한 결과 화합물에 공통적으로 존재하는 -NH-에 의한 한 개의 수소 흡수피크가 대부분 11.20과 11.25 ppm에서 단일선으로, 벤젠고리의 수소에 의한 흡수피크가 대부분 6.95~8.25 ppm 사이에서 나타났으며, 화합물 2b와 2d의 경우 벤젠 고리의 2위치와 4위치의 치환에 의한 4개의 수소가 각각 겹 이중선으로 7.60~6.95 ppm과 8.25~8.05 ppm 사이에서 나타났다. 또한 공통적으로 구조 내에 존재하는 -NH₂에 의한 2개의 수소에 의한 흡수피크가 넓은 단일선으로 6.45~7.87 ppm 사이에서, -HC=CH-의 이중결합에 결합된 두 개의 수소에 의한 흡수피크가 겹 이중선으로 7.20~6.93 ppm 사이에서 나타났으며, 화합물 2b의 -OCH₃에 의한 3개의 수소에 의한 흡수피크가 3.85 ppm에서 나타나 이들의 구조 확인이 가능하였다.

3.2. 화합물 3a~3e의 합성과 구조 확인

화합물 2a~2e에 2,4-dibromoacetophenone을 가하여 에탄올에서 환류 반응시켜 화합물 3a~3e를 63~85%의 수율로 합성하였으며, 구조 확인을 위하여 조사한 결과 화합물 2a~2e의 IR 스펙트럼에서 공통적으로 나타났던 -NH₂의 3419~3485 cm^{-1} 흡수와 C=S의 1164~1262 cm^{-1} 흡수가 thiazole 고리의 생성으로 사라지고, 공통

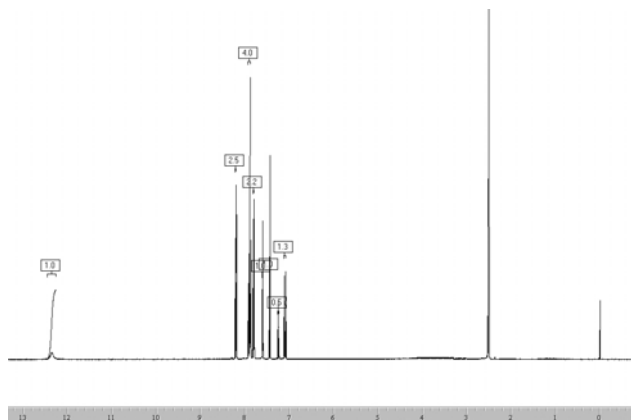


Figure 2. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-[(*E*)-3-(4-Nitrophenyl)allylidenehydrazono]-4-(4-bromophenyl)thiazole (3d).

적으로 존재하는 -NH-의 수소 한 개의 흡수피크가 3323~3348 cm^{-1} 사이에서 나타났다. 또한 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 조사한 결과 화합물 3a~3e의 N-H의 한 개의 수소에 의한 흡수피크가 공통적으로 12.08~12.35 ppm 사이에서 단일선으로, 화합물 3d의 경우 4위치의 NO_2 치환에 의한 벤젠고리의 4개 수소에 의한 흡수피크가 겹 이중선으로 8.21~8.12 ppm 사이에서, 4위치의 Br 치환에 의한 벤젠고리의 4개 수소에 의한 흡수피크가 7.79~7.92 ppm 사이에서 겹 이중선으로 각각 나타났으며 thiazole 고리의 수소 한 개에 의한 흡수피크가 7.24 ppm에서 단일선으로 나타났다(Figure 2 참조). 또한 화합물 3b의 $-\text{OCH}_3$ 의 3개 수소에 의한 흡수피크가 3.85 ppm에서, 3e의 $-\text{CH}_3$ 의 3개 수소에 의한 흡수피크가 2.24 ppm에서 단일선으로 각각 나타나 이들의 구조 확인이 가능하였다.

3.3. 화합물 4a~4e의 합성과 구조 확인

화합물 2a~2e에 2,3-dichloroquinoxaline을 가하여 에탄올에서 환류 반응시켜 화합물 4a~4e를 60~79%의 수율로 합성하였으며, 구조를 확인을 위하여 IR 스펙트럼을 조사한 결과 N-H와 벤젠고리의 C-H에 의한 흡수피크가 3261~3412와 3015~3110 cm^{-1} 사이에서 각각 나타났다. 또한 C=C에 의한 흡수피크는 1620~1635 cm^{-1} 사이에서, C=N에 의한 흡수피크는 1450~1571 cm^{-1} 사이에서 각각 나타났으며, 화합물 4b와 4e의 CH_3 에 의한 C-H 흡수피크가 2987 cm^{-1} 에서 나타나 구조 확인이 가능하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 조사한 결과 공통적으로 존재하는 N-H의 한 개의 수소에 의한 흡수피크가 10.05~12.15 ppm 사이에서 나타났으며, 화합물 4b와 4d의 경우 2위치의 $-\text{OCH}_3$ 와 4위치의 $-\text{NO}_2$ 의 치환체에 의한 벤젠고리의 4개 수소에 의한 흡수피크가 6.95~7.62와 7.78~7.98 ppm 사이에서 각각 두개의 이중선으로 나타났다. 또한 7.59~7.92 ppm 사이에서 다중선으로 나타난 피크는 quinoxaline 고리의 4개 수소에 의한 것이며, 화합물 4b의 $-\text{OCH}_3$ 에 의한 3개의 수소가 3.85 ppm에서 나타났으며 화합물 4e의 $-\text{CH}_3$ 에 의한 3개 수소에 의한 흡수피크가 2.21 ppm에서 각각 나타나 이들의 구조 확인이 가능하였다(Figure 3 참조).

이와 같은 연구결과를 통하여 화합물 2a~2e에 2,4'-dibromoacetophenone 반응시켜 thiazole 고리 형성에 의한 새로운 화합물 3a~3e를, 2,3-dichloroquinoxaline을 반응시켜 새로운 화합물 4a~4e를 각각 합성하였고 그 구조를 확인할 수 있었다.

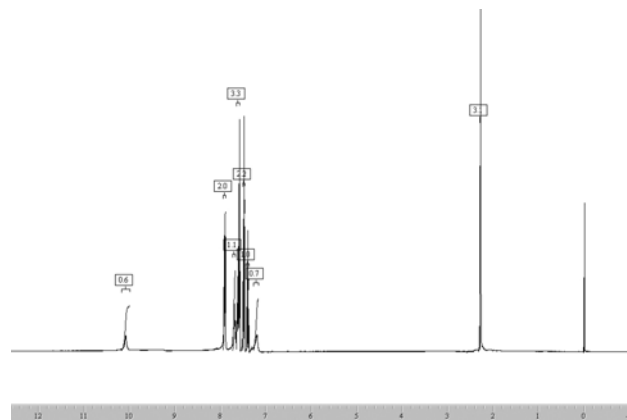


Figure 3. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-[(*E*)-3-(Phenyl)methylidenehydrazono]thiazolo[5,4-*b*]quinoxaline (4e).

4. 결 론

(*E*)-3-(Phenyl)acrylaldehyde (1a)와 유도체들 (1b~1e)를 출발물질로 이용한 새로운 유기화합물의 합성방법을 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

(*E*)-3-(Phenyl)acrylaldehyde (1a)와 유도체 (1b~1e)들 각각에 thiosemicarbazide를 가하여 에탄올이 환류하는 온도에서 2~3 h 반응시켜 새로운 2-[(*E*)-3-(aryl)-allylidenehydrazonothiosemicabazone (2a~2e)를 67~87%의 수율로 합성하였다.

합성한 화합물 2a~2e의 작용기(thioamide)에 α -halocarbonyl를 갖고 있는 2,4'-dibromoacetophenone을 가하여 에탄올 용매하에서 2~3 h 환류 반응시켜 본 결과 thiazole 고리의 생성으로 새로운 2-[(*E*)-3-(aryl)allylidenehydrazono]-4-(4-bromophenyl)thiazole (3a~3e)를 63~80%의 수율로, 또한 화합물 2a~2e 각각에 2,3-dichloroquinoxaline을 가하여 에탄올에서 3~5 h 환류 반응시켜 대응하는 새로운 화합물 4a~4e를 60~79%의 수율로 합성할 수 있는 결과를 얻었다.

합성한 모든 화합물 (2a~2e), (3a~3e) 및 (4a~4e)들의 구조는 녹는점, IR 및 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 자료를 분석하여 확인하였다. 특히 합성한 화합물 (3a~3e)와 (4a~4e)에 대한 의·약학적 활성에 대해서는 전문가관에 의뢰 중이며, 화합물 (2a~2e)를 이용한 또 다른 유기화합물의 합성 가능성에 대하여 검토하고자 한다.

참 고 문 헌

1. X. H. Gu, X. Z. Wan, and B. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 569 (1999).
2. S. E. Kazzouli, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, and G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3193 (2002).
3. K. D. Hargrave, F. K. Hess, and J. T. Olive, *J. Med. Chem.*, **26**, 1158 (1983).
4. W. C. Patt, H. W. Hamilton, M. D. Taylor, M. J. Rayan, D. G. Taylor Jr., C. J. C. Connolly, A. M. Doherty, S. R. Klutchko, I. Sircar, and S. J. C. Olson, *J. Med. Chem.*, **35**, 2562 (1992).
5. P. K. Sharma, S. N. Sawhney, A. Gupta, G. B. Singh, and S. Bani, *Indian J. Chem.*, **33**, 376 (1990).
6. J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, H. Teclé, S. Bergmeie,

- C. C. Humblet, T. G. Heffner, L. T. Meltzner, and T. A. Pugsley, *J. Med. Chem.*, **33**, 311 (1990).
7. P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastsia, M. Incerti, and F. Zani, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 3859 (2006).
8. R. G. Kalkhambkar, G. M. Kulkarni, H. Shivkumar, and R. N. Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 1272 (2007).
9. P. X. Franklin, A. D. Pillai, P. D. Rathod, S. Yerande, M. Nivsarkar, K. K. Vasu, and V. Sundarsanam, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 129 (2008).
10. P. Karegoudar, M. S. Karthikeyan, D. J. Prasad, M. Hahalinga, B. S. Holla, and N. S. Kumari, *ibid.*, **43**, 261 (2008).
11. Y. Y. Heum and S. K. Bae, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **13**, 486 (2002).
12. Z. Li, Q. Yang, and X. Qian, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3149 (2005).
13. X. Qian, Z. Li, and Q. Yang, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6846 (2007).
14. P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, F. Zani J. Dearden, and M. Hewitt, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 3714 (2008).
15. L. Novak, J. Rohaly, and C. Szantay, *OPP BRIEFS*, **31**, 693 (1999).
16. S. C. Sinha, S. Dutta, and J. Sun, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8243 (2002).
17. T. Aoyama, S. Murata, Y. Sukuki, and M. Komodori, *Tetrahedron*, **62**, 1 (2006).
18. M. Narender, M. S. Reddy, R. Sridhra, Y. V. D. Nageswar, and K. R. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5953 (2005).