Journal of the Korean Chemical Society
2000, *Vol. 44, No. 5*
Printed in the Republic of Korea

Pyrido[2,3-*b*]pyrazine류의 합성과 토토머화 현상

金浩植* · **崔京玉** · **Yoshihisa Kurasawa†**
대구효성가톨릭대학교 자연대 화학과
†日本 北里大學 藥學部
(2000. 5. 16 접수)

Synthesis and Tautomerism of Pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Ho Sik Kim*, Kyung Ok Choi, and Yoshihisa Kurasawa†
Department of Chemistry, Catholic University of Taegu-Hyosung, Gyongsan 712-702, Korea
†School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo 108-8641, Japan
(Received May 16, 2000)

요 약. 2-Methoxycarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**5**)을 hydrazine hydrate와 ethylenediamine을 반응시켜 2-hydrazinocarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**6**)과 2-aminoethylcarbamoylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**7**)을 각각 합성하였다. 화합물 **6** 또는 **7**을 치환 벤즈알데히드류 및 헤테로아릴 알데히드류와 반응시켜 pyrido[2,3-*b*]pyrazine류(**8-13**)를 각각 합성하였다. 몇가지 pyrido[2,3-*b*]pyrazine은 용액에서 enamine형, methylene imine형 또는 enamine형, methylene imine형, enaminol 형 사이에 토토머화 현상을 나타내었는데, 이들의 토토머 비는 ^{1}H NMR로서 측정하였다.

ABSTRACT. The reaction of 2-methoxycarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**5**) with hydrazine hydrate and ethylenediamine gave 2-hydrazinocarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**6**) and 2-aminoethylcarbamoylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**7**), respectively. The reaction of compound **6** or **7** with substituted benzaldehydes or heteroaryl aldehydes afforded pyrido[2,3-*b*]pyrazines(**8-13**). Some pyrido[2,3-*b*]pyrazines showed the tautomerism between the enamine and methylene imine forms, and between the enamine, methylene imine and enaminol forms in solution. The tautomer ratios were determined by the ^{1}H NMR.

서 론

헤테로고리 화합물 중 질소 헤테로고리 화합물인 Pyridopyrazine류는 오늘날까지 많이 합성되어 있으며, 생물학적 활성을 가지는 것으로 보고되어 있다.[1,2] 예를 들면, 5-substituted-5,8-dihydro-8-oxopyrido[2,3-*b*]pyrazine-7-carboxylic acid류(**1**)와 pipemidic acid(**2**)는 항균성[3,4]을 가진다고 알려져 있으며, 7,8,9,10-tetrahydro-5*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*e*]pyrazin-6-one(**3**)은 혈압강하성,[5] 그리고 1,2-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazine류(**4**)는 항암성[6]이 있다고 각각 보고되어 있다(*Chart* 1).

본 연구에서는 생물학적 활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던중 pyridopyrazine류가 다양한 약효를 나타낸다는 사실에 착안하여 2,3-diaminopyridine을 dimethyl acetylenedicarboxylate(DMAD)와 반응시켜 얻은 lactam type인 2-methoxycarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**5**)을 출발물질로 하여 생물학적 활성을 가질 것으로 기대되는 새로운 pyrido[2,3-*b*]pyrazine류를 합성하였다. 그리고 합성한 화합물들 중에서 토토머로 존재하는 화합물들에 대한 토토머화 현상을 ^{1}H NMR 스펙트럼 데이터에 의하여 고찰하였다.

실 험

시약 및 기기

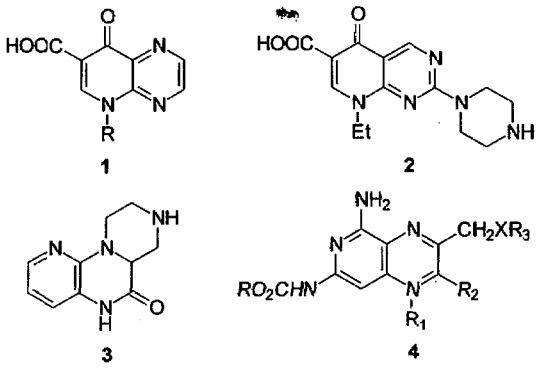


Chart 1.

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지탈 녹는점 측정장치로써 얻었고 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었으며, ^{1}H *NMR* 스펙트럼은 *Varian Gemini-200(200 MHz)* 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 및 QP-5050 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

2-Methoxycarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(5)의 합성. 본 화합물은 문헌에 보고되어 있는 방법으로 합성하였다.[7]

2-Hydrazinocarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(6)의 합성. 환류냉각기가 부착된 500 mL 플라스크에 화합물 **5**(10 g, 45.7 mmol)과 hydrazine hydrate(68.6 g, 1.4 mol), 그리고 에탄올 200 mL를 넣고 물중탕에서 4시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 화합물 **6**(7.14 g, 71%)을 얻었다. mp: 300 °C(dec.); IR(KBr, cm^{-1}): 3350, 1691, 1626, 1547; ms(m/z): 219(M$^+$); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.82 (s, 1H, NH), 11.54(s, 1H, NH), 9.21(s, 1H, NH), 7.85(d, *J*=4.6 Hz, 1H, pyridine C_6-H), 7.59(d, *J*=6.7 Hz, 1H, pyridine C_8-H), 7.02(dd, *J*=4.9, 12.7 Hz, 1H, pyridine C_7-H), 5.65(s, 4/5H, vinylic H), 4.35(br, 2H, NH_2), 3.64(s, 1/5H, CH_2).

2-Aminoethylcarbamoylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(7)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 **5**(5 g, 22.8 mml)과 에틸렌디아민(27.45 g, 457 mmol), 그리고 에탄올 150 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 연한 미색결정인 화합물 **7**(4.71 g, 84%)을 얻었다. mp: 254-255 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3271, 1646, 1561, 1432; ms(m/z): 247(M$^+$); ^{1}H NMR(CD_3COOD, δ ppm): 7.86(d, *J*=5.0 Hz, 1H, pyridine C_6-H), 7.66(d, *J*=6.8 Hz, 1H, pyridine C_8-H), 7.13(dd, *J*=5.0, 13.1 Hz, 1H, pyridine C_7-H), 5.86(s, 1/2H, vinylic H), 3.64 (t, *J*=4.8 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2NH_2$), 3.54(s, 1/2H, CH_2), 3.32(t, 2H, *J*=5.3 Hz, $NHCH_2CH_2NH_2$). The NH_2 proton signals were not observed.

2-(Substituted benzylidenehydrazinocarbonylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one류(8)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **6**(1 g, *4.56 mmol*)과 벤즈알데히드(*0.73 g, 6.85 mmol*), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다.

반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 어두운 노란색 결정인 2-(benzylidenehydrazinocarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]-pyrazin-3-one(**8a**)을 1.20 g(86%)얻었다. mp: 288-289 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1689, 1637, 1373, 756; ms(m/z): 307(M$^+$); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.17(s, 5/12H, hydrazone CH), 8.08(s, 7/12H, hydrazone CH), 8.02-6.98(m, 8H, aromatic and pyridine H), 6.60(s, 7/12H, vinylic H), 5.84(s, 5/12H, vinylic H). NH protons were observed at 12.08(s), 12.01(s), 11.96(s), 11.76(s), 11.60(s), 11.29(s) ppm.

이와 같은 방법으로 벤즈알데히드 대신에 *p*-anisaldehyde, *p*-tolualdehyde, *p*-클로로벤즈알데히드 및 *m*-니트로벤즈알데히드를 각각 반응시켜 화합물 **8b-e**를 합성하였다. 그리고 화합물 **8b**와 **8d**의 경우는 환류시간을 6시간으로 하였다.

2-(*p*-Methoxybenzylidenehydrazinocarbonylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**8b**)은 진한 노란색 결정으로 1.21 g(80%) 얻었다. mp: 247-248 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1690, 1611, 1380, 755; ms(m/z): 337(M$^+$); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.10(s, 2/5H, hydrazone

CH), 8.00(s, 3/5H, hydrazone CH), 7.97-6.90(m, 7H, aromatic and pyridine H), 6.56(s, 3/5H vinylic H), 5.80(s, 2/5H, vinylic H), 3.80(s, 3H, OCH_3). NH protons were observed at 12.04(s), 11.95(s), 11.74(s), 11.46(s), 11.15(s) ppm.

2-(*p*-Methylbenzylidenehydrazinocarbonylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**8c**)은 녹황색 결정으로 1.27 g(85%) 얻었다. mp: 294-295 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1691, 1643, 1375, 1294, 953, 754; ms(m/z): 321(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.10 (s, 2/5H, hydrazone CH), 8.02(s, 3/5H, hydrazone CH), 7.98-6.95(m, 7H, aromatic and pyridine H), 6.56(s, 3/5H, vinylic H), 5.81(s, 2/5H, vinylic H), 2.34(s, 1H, CH_3). NH protons were observed at 12.07(s), 12.00(s), 11.94(s), 11.73(s), 11.53(s), 11.22(s) ppm.

2-(*p*-Chlorobenzylidenehydrazinocarbonylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**8d**)은 노란색 결정으로 1.54 g(98%) 얻었다. mp: 291-292 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1689, 1643, 1371; ms(m/z): 342(M^+), 344(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.72(s, 1H, hydrazone CH), 8.19-7.00(m, 7H, aromatic and pyridine H), 6.55(s, 3/5H, vinylic H), 5.82(s, 2/5H, vinylic H). NH protons were observed at 12.09(s), 12.02(s), 11.94(s), 11.73(s), 11.65(s), 11.34(s) ppm.

2-(*m*-Nitrobenzylidenehydrazinocarbonylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**8e**)은 노란색 결정으로 1.45 g(90%) 얻었다. mp: 291-292 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1680, 1616, 1535, 1352; ms(m/z): 352(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.55(s, 1/2H, hydrazone CH), 8.53(s, 1/2H, hydrazone CH), 8.35-7.00 (m, 7H, aromatic and pyridine H), 6.58(s, 1/2H, vinylic H), 5.85(s, 1/2H, vinylic H). NH protons were observed at 12.10(s), 12.04(s), 11.94(s), 11.83(s), 11.77(s), 11.51(s) ppm.

2-[(4-Pyridylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(9)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **6**(0.5 g, 2.28 mmol)과 4-pyridinecarboxaldehyde(0.37 g, 3.43 mmol), 그리고 에탄올 20 mL를 넣고 물중탕에서 5시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 화합물 **9**(0.67 g, 96%)를 얻었다. mp: 271-273 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1695, 1612, 1373, 754; ms(m/z): 308(M^+); ^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 8.64(d, *J*=3.8 Hz, 2H, pyridine C_2-H and C_6-H), 8.09(s, 1/4H, hydrazone CH), 8.03 (s, 3/4H, hydrazone CH), 8.00-7.70(m, 2H, pyridine C_3-H and C_5-H), 7.62(d, *J*=4.4 Hz, 2H, C_6-H and C_8-H), 7.09(dd, *J*=4.6, 12.8 Hz, 1H, C_7-H), 6.57(s, 4/7H, vinylic H), 5.84(s, 3/7H, vinylic H). NH protons were observed at 12.15(s), 12.13(s), 11.92(s), 11.87(s), 11.74(s), 11.59(s) ppm.

2-[(Heteroarylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one류(10)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **6**(1 g, 4.56 mmol)과 furfural(0.66 g, 6.85 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 5시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 진한 노란색 결정인 2-[(2-furylmethylidene) hydrazinocarbonylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido [2,3-*b*]pyrazin-3-one(**10a**)을 1.21 g(90%) 얻었다. mp: 277-278 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1693, 1643, 1371, 754; ms(m/z): 297(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.04(s, 1/4H, hydrazone CH), 7.93(s, 3/4H, hydrazone CH), 7.83(brs, 1H, furan C_5-H), 7.80-7.00(m, 3H, pyridine H), 6.86(brs, 1H, furan C_3-H), 6.63(brs, 1H, furan C_4-H), 6.49(s, 8/11H, vinylic H), 5.78(s, 3/11H, vinylic H). NH protons were observed at 12.09(s), 12.02(s), 11.91(s), 11.64(s), 11.53(s), 11.24(s) ppm.

2-[(2-Thienylmethylidene)hydrazinocarbonylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**10b**)은 어두운 노란색 결정으로 1.33 g(93%) 얻었다. mp: 295-296 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1686, 1637, 1616, 1373, 787; ms(m/z): 313(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 8.36 (s, 1/2H, hydrazone CH), 8.23(s, 1/2H, hydrazone CH), 7.94(brs, 1H, pyridiene C_6-H), 7.73(d, *J*=5.2 Hz, 1H, pyridiene C_8-H), 7.63 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, thiophene C_5-H), 7.41(brs, 1H, thiophene C_3-H), 7.15(m, 2H, pyridine C_7-H and thiophene C_4-H), 6.47(s, 1/2H, vinylic H), 5.78(s, 1/2H, vinylic H). NH protons were observed at 12.08(s), 12.02(s), 11.93(s), 11.73(s), 11.56(s), 11.27(s) ppm.

2-(Substituted benzylideneaminoethylcarbamoylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]-pyrazin-3-one류(11)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **7**(1 g, 4.05 mmol)과 벤즈알데히드(0.65 g, 6.07 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다.

반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 연한 미색 결정인 2-(benzylideneaminoethylcarbamoylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]-pyrazin-3-one(**11a**)을 1.27 g(93%) 얻었다. mp: 238-239 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3363, 1626, 1540, 1425; ms(m/z): 335(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.73(s, NH), 11.68(br, NH), 8.35(s, 1H, benzylidene CH), 8.23-6.88(m, 8H, aromatic and pyridine H), 5.75(s, 1H, vinylic H), 3.68(t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2), 3.48 (t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2).

이와 같은 방법으로 벤즈알데히드 대신에 *p*-anisaldehyde, *p*-tolualdehyde, *p*-클로로벤즈알데히드 및 *m*-니트로벤즈알데히드를 각각 반응시켜 화합물 **11b-e**를 합성하였다.

2-(*p*-Methoxybenzylideneaminoethylcarbamoylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**11b**)은 연한 미색 결정으로 1.31 g(98%) 얻었다. mp: 247-248 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3358, 1675, 1635, 1545, 1337, 1257, 825; ms(m/z): 365(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.72(s, NH), 8.25(s, 1H, benzylidene CH), 8.19-6.92 (m, 7H, aromatic and pyridine H), 5.73(s, 1H, vinylic H), 3.79(s, 3H, OCH_3), 3.65(t, *J*=8.8 Hz, 2H, CH_2), 3.42(t, *J*=5.6 Hz, 2H, CH_2).

2-(*p*-Methylbenzylideneaminoethylcarbamoylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**11c**)은 연한 미색 결정으로 1.39 g(99%) 얻었다. mp: 258-260 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3361, 1678, 1637, 1547, 1336; ms(m/z): 349(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.72(s, NH), 8.30(s, 1H, benzylidene CH), 8.21-6.98(m, 7H, aromatic and pyridine H), 5.74(s, 1H, vinylic H), 3.66(t, *J*=4.0 Hz, 2H, CH_2) 3.45(t, *J*=4.0 Hz, 2H, CH_2), 2.34(s, 3H, CH_3).

2-(*p*-Chlorobenzylideneaminoethylcarbamoylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**11d**)은 연한 미색 결정으로 1.43 g(96%) 얻었다. mp: 256-258 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3371, 1682, 1628, 1545, 1342, 798; ms(m/z): 370(M^+), 372(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.71(s, NH), 8.34(s, 1H, benzylidene CH), 8.22-6.98(m, 7H, aromatic and pyridine H), 5.73(s, 1H, vinylic H), 3.67(t, *J*=5.0 Hz, 2H, CH_2), 3.42 (t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2).

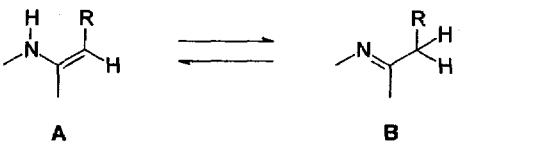
2-(*m*-Nitrobenzylideneaminoethylcarbamoylmethylene)-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**11e**)은 진한 녹황색 결정으로 1.47 g(96%) 얻었다. mp: 232-234 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3363, 1674, 1628, 1531; ms(m/z): 380(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.72(s, NH), 8.60(s, 1H, benzylidene CH), 8.55-6.98(m, 7H, aromatic and pyridine H), 5.75(s, 1H, vinylic H), 3.76(t, *J*=5.0 Hz, 2H, CH_2), 3.52(t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2).

2-[(4-Pyridylmethylidene)aminoethylcarbamoylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(12)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **7**(1 g, 4.05 mmol)과 4-pyridinecarboxaldehyde(0.65 g, 6.07 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 연한 미색 결정인 화합물 **12**(1.3 g, 96%)을 얻었다. mp: 248-250 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3352, 1677, 1634, 1545, 1340, 1232, 799; ms(m/z): 336(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.85(br, NH), 11.70(s, NH), 8.68(d, *J*=1.6 Hz, 2H, pyridine C_2-H and C_6-H), 8.38(s, 1H, pyridylmethylene H), 8.14(d, *J*=6.0 Hz, 2H, pyridine C_3-H and C_5-H), 7.85(d, *J*=1.4 Hz, 1H, C_8-H), 7.65(d, *J*=8.2 Hz, 1H, C_6-H), 7.00(dd, *J*=4.8, 12.6 Hz, 1H, C_7-H), 5.73(s, 1H, vinylic H), 3.74(t, *J*=6.2 Hz, 2H, CH_2), 3.50(t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2).

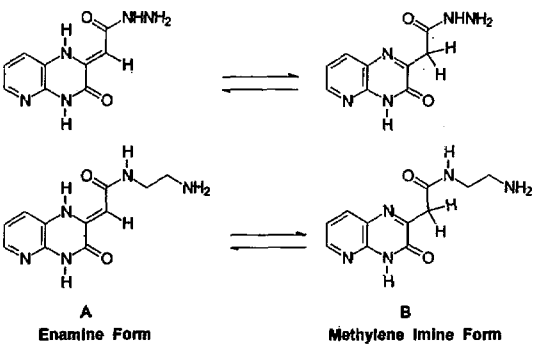
2-[(Heteroarylmethylidene)aminoethylcarbamoylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one 류 (13)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **7**(1 g, 4.05 mmol)과 furfural(0.58 g, 6.07 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물 을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과 한 다음 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올로 재결정하여 연한 미색 결정인 2-[(2-furylmethylidene)-aminoethylcarbamoylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**13a**)을 1.12 g(86%) 얻었다.

mp: 237-239 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3361, 1674, 1629, 1540; ms(m/z): 325(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.72 (s, NH), 8.14(s, 2H, furylmethylene H and furan C_5-H), 7.92-7.00(m, 3H, pyridine H), 6.92(d, *J*=3.4 Hz, 1H, furan C_3-H), 6.61(brs, 1H, furan C_4-H), 5.73(s, 1H, vinylic H), 3.60(t, *J*=6.4 Hz, 2H, CH_2), 3.43(t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2).

2-[(2-Thienylmethylidene)aminoethylcarbamoylmethylene]-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**13b**)은 연한 미색 결정으로 1.35 g(98%) 얻었다. mp: 243-245 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3362, 1673, 1630, 1538; ms(m/z): 341(M^+); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ ppm): 11.72(s, NH), 10.90(br, NH), 8.45(s, 1H, thienylmethylene H), 8.15(brs, 1H, thiophene C_5-H), 7.92-6.92(m, 5H, pyridine H, thiophene C_3-H and C_4-H), 5.74(s, 1H, vinylic H), 3.62 (t, *J*=6.2 Hz, 2H, CH_2), 3.42(t, *J*=5.8 Hz, 2H, CH_2).



Scheme 2.

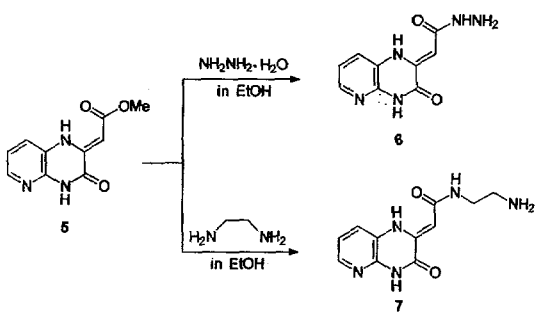


Scheme 3.

결과 및 고찰

본 연구에서는 생물학적 활성이 기대되는 새로운 Pyrido[2,3-*b*]pyrazine류의 합성을 시도 하였는데, 이들의 합성경로는 다음과 같다. 2-methoxycarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**5**)[7]을 에탄올 용매하에서 hydrazine hydrate와 반응시켜 2-hydrazinocarbonylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido-[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**6**)을 합성하였으며, 화합물 **5**를 에틸렌디아민과 반응시켜 2-aminoethylcarbamoylmethylene-1,2-dihydro-4*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-one(**7**)을 합성하였다(*Scheme* 1).

이들 화합물은 IR 스펙트럼에서 3350, 3271 cm^{-1}에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1691-1626 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠 및 ^1H NMR, MS 스펙트럼 등으로 규명하였다.



Scheme 1.

그런데 화합물 **6**, **7**과 같은 구조를 가진 화합물은 enamine형(**A**)과 methylene imine형(**B**)의 토토머로 각각 존재할 것으로 기대하였다[8-10](*Schemes* 2,3).

화합물 **6A**의 비닐기 양성자 피이크는 5.65 ppm, 화합물 **6B**의 메틸렌 양성자 피이크는 3.64 ppm에서 나타났는데, 이들 토토머의 비가 80% : 20%로서 enamine형(**6A**)이 methylene imine형(**6B**) 보다 더 우월하게 존재한다는 것을 알 수 있었다. 그러나 화합물 **7A**의 비닐기 양성자 피이크는 5.86 ppm, 화합물 **7B**의 메틸렌 양성자 피이크는 3.54 ppm에서 나타났으며, 이들 토토머의 비가 50% : 50%로서 enamine형(**7A**)과 methylene imine형(**7B**)이 같이 존재한다는 것을 알 수 있었다 (*Table* 1).

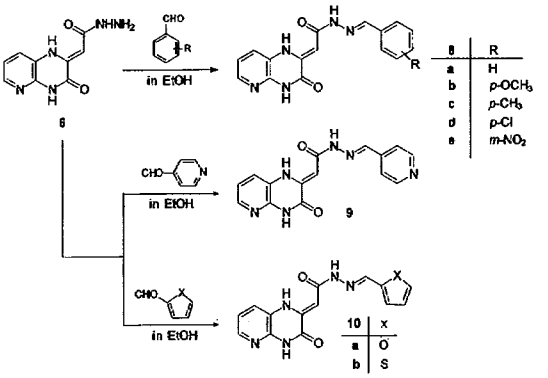
치환기가 다름에 따라 생물학적 활성에도 차이가 있을 것으로 예측되어 pyrido[2,3-*b*]pyrazine 고리의 C_2 위치에 여러 가지 기들이 치환된 pyrido[2,3-*b*]pyrazine류를 합성하였다. 즉 화합물 **6**을 에탄올 용매하에서 치환 벤즈알데히드류와 반응시켜 hydrazone류인 화합물 **8**을 합성하였다. 그리고 화합물 **6**을 헤테로고리를 가진 알데히드류와 반응시켜 화합물 **9**, **10**을 합성하였다 (*Scheme* 4).

이들 화합물은 1695-1680 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠와 ^1H NMR 스펙트럼에서 8.72-7.93 ppm에서 나타난 hydrazone CH의 양성자

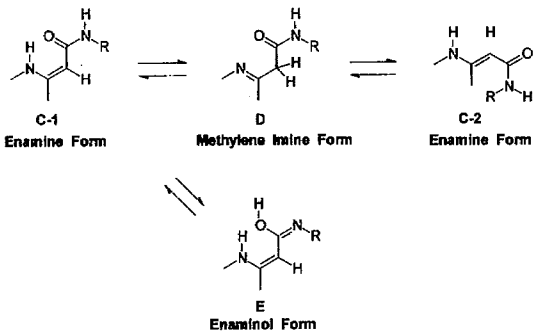
Table 1. NMR spectral data for the compounds **6** and **7**

Compound	Tautomer Ratio[a]		Chemical Shift(δ ppm)	
	A	B	Vinyl	Methylene
6	80	20	5.65(s, 0.80H)	3.64(s, 0.20H)
7	50	50	5.86(s, 0.50H)	3.54(s, 0.50H)

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



Scheme 4.



Scheme 5.

피이크, 그리고 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 **8-10**과 같은 화합물의 경우는 enamine형(**C-1** 혹은 **C-2**), methylene imine형(**D**) 그리고 enaminol형(**E**)의 토토머가 존재할 것으로 기대하였다[10-12](*Scheme* 5).

화합물 **8-10**의 경우 ^{1}H NMR에서 enamine형(**C-1** 혹은 **C-2**)의 비닐기 양성자 피이크가 6.60-6.47 ppm, enaminol형(**E**)의 비닐기 양성자 피이크가 5.85-5.78 ppm에서 각각 나타났으며, 4.0-3.5 ppm 사이에서 나타나는 methylene imine형(**D**)의 메틸렌 양성자 피이크는 나타나지 않았다. 그리고 이들 토토머는 전체적으로 enamine형(**C-1** 혹은 **C-2**)이 더 우세하게 존재하는 규칙성을 볼 수 있었다(*Table* 2).

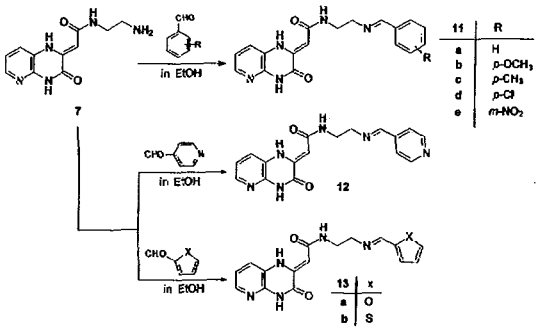
그런데 이들 토토머의 비는 8.72-7.93 ppm에서 나타난 hydrazone CH의 양성자 피이크로도 측정 가능하지만 8.0 ppm 부근에서 나타나는 hydrazone CH의 양성자 피이크들은 방향족 또는 헤테로고리의 양성자 피이크와 중첩되어 나타나서 비닐기의 양성자 피이크로 토토머 비를 구하는 것 보다 정확성이 떨어지므로 배제하였다.

이번에는 화합물 **7**을 에탄올 용매하에서 치환 벤즈알데히드류와 반응시켜 화합물 **11**을 합성하였다. 그리고 화합물 **7**을 헤테로고리를 가진 알데히드류와 반응

Table 2. NMR spectral data for compounds **8-10**

Compound	Tautomer Ratio[a]		Chemical Shift (ppm)	
	C-1 or C-2	E	Vinyl[b]	Vinyl[c]
8a	58	42	6.60(s, 0.58H)	5.84(s, 0.42H)
8b	60	40	6.56(s, 0.60H)	5.80(s, 0.40H)
8c	60	40	6.56(s, 0.60H)	5.81(s, 0.40H)
8d	60	40	6.55(s, 0.60H)	5.82(s, 0.40H)
8e	50	50	6.58(s, 0.50H)	5.85(s, 0.50H)
9	57	43	6.57(s, 0.57H)	5.84(s, 0.43H)
10a	73	27	6.49(s, 0.73H)	5.78(s, 0.27H)
10b	50	50	6.47(s, 0.50H)	5.78(s, 0.50H)

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



Scheme 6.

시켜 화합물 **12**, **13**도 각각 합성하였다(*Scheme* 6).

이들 화합물은 1682-1626 cm^{-1}에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠와 ^1H NMR 스펙트럼에서 8.60-8.14 ppm에서 나타난 benzylidene CH와 헤테로 메틸렌의 양성자 피이크, 5.75-5.73 ppm에서 나타난 비닐기 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

화합물 **11-13**의 경우도 화합물 **8-10**과 같이 enamine형(**C-1** 혹은 **C-2**)과 enaminol형(**E**)의 토토머로 존재할 것으로 기대하였으나 토토머화 현상을 나타내지 않았다. 즉 ^1H NMR 스펙트럼에서 methylene imine형(**D**)의 메틸렌 양성자 피이크는 나타나지 않았고, 5.75-5.73 ppm 부근에서 한 개의 비닐기 양성자 피이크만 나타난 것과 enamine형의 경우 N_1 위치의 수소원자와 C_2 위치의 carbamoyl기의 산소원자 사이에 분자내 수소결합이 가능하여 enamine형(**C-1** 혹은 **C-2**)으로만 존재할 것으로 생각된다.

이상의 결과와 같이 새로운 pyrido[2,3-*b*]pyrazine류를 합성하였으며, 토토머로 존재는 몇가지 화합물들에 대한 토토머화 현상을 고찰하였다. 앞으로 합성한 pyrido[2,3-*b*]pyrazine류에 대한 생물학적 활성에 대한 연구도 계속 진행하여 신항생물질 및 신농약 개발의 활용여부에 관해서도 연구가 계속 되어야 할 것이다.

인 용 문 헌

1. Cheeseman, G. 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 495-543, and references cited therein.
2. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J.; Mckillop, A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1984; Vol. 3, pp 248-262, and references cited therein.
3. Nakao, H.; Fukushima, M.; Yanagisawa, H.; Sugawara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1864.
4. Masuda, S.; Oohara, S. *Jpn. Kokai* **1991**, 03106880; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 183361d.
5. Freed, M. E.; Potoski, J. R. *U. S. Patent* **1979**, 4138564; *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 168644v.
6. Temple, C. G.; Montgomery, J. A.; Elliott, R. D.; Wheeler, G. P. *Eur. Patent* **1983**, EP 90681; *Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 121106f.
7. Seki, T.; Iwanami, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1071.
8. Kurasawa, Y.; Matsumoto, Y.; Ishikura, A.; Ikeda, K.; Hosaka, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1463.
9. Kurasawa, Y.; Miyashita, R.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 671.
10. Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2057.
11. Kurasawa, Y.; Kureyama, T.; Yoshishiba, N.; Okano, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 781.
12. Kurasawa, Y.; Yoshishiba, N.; Kureyama, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1149.