

2-(Pyrazol-1-yl)quinoxaline류 및 2,3-Di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류의 합성

金浩植* · 鄭源永 · 崔京玉 · 李城旭 · 郭三鐸† · 李萬佶‡

대구가톨릭대학교 자연대학 화학과

†부경대학교 화학공학부

‡고신대학교 화학과

(2001. 11. 19 접수)

Synthesis of 2-(Pyrazol-1-yl)quinoxalines and 2,3-Di(pyrazol-1-yl)quinoxalines

Ho Sik Kim*, Won Young Jeong, Kyung Ok Choi, Seong Uk Lee,
Sam Tag Kwag†, and Man Kil Lee‡

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu, Gyongsan 712-702, Korea

†Division of Chemical Engineering, Pukyong National University, Pusan 608-739, Korea

‡Department of Chemistry, Koshin University, Pusan 606-701, Korea

(Received November 19, 2001)

요 약. 3,6-Dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**8**) 또는 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**9**)을 치환 아닐린류, 슬파제 및 heteroacyl chloride류와 반응시켜 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline류(**10-12**)를 합성하였다. 그리고 화합물 **9**를 alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetate류와 반응시켜 분자내 고리화반응에 의하여 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류(**13**)를 합성하였다.

주제어: 2-피라졸퀴녹살린류, 2,3-디피라졸퀴녹살린류, 분자내 고리화반응

ABSTRACT. The reaction of 3,6-dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**8**) or 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**9**) with substituted anilines, sulfa drugs and heteroacyl chlorides gave 2-(pyrazol-1-yl)quinoxalines(**10-12**). The reaction of compound **9** with alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetates resulted in the intramolecular cyclization to give 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxalines(**13**).

Keywords: 2-pyrazolquinoxalines, 2,3-dipyrazolquinoxalines, intramolecular cyclization

서 론

혜 테로고리 화합물 중 질소 혜 테로고리 화합물인 Pyrazole과 quinoxaline 유도체들은 지금까지 많이 합성되어 있으며, 이들 유도체는 항균성, 항염증성, 저혈당성, 제초성 및 혈압강하성 등과 같은 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있다.¹⁻³

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 질소 혜 테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 pyrazole

과 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리가 접합 및 비접합된 pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline류(**1-3**)와 pyrazolylquinoxaline류(**4-6**)를 합성한 바 있다(Chart 1).⁴⁻¹⁰

따라서 본 연구에서는 전보⁸에 이어서 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(**7**)를 출발물질로 하여 3,6-dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**8**)과 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**9**)을 합

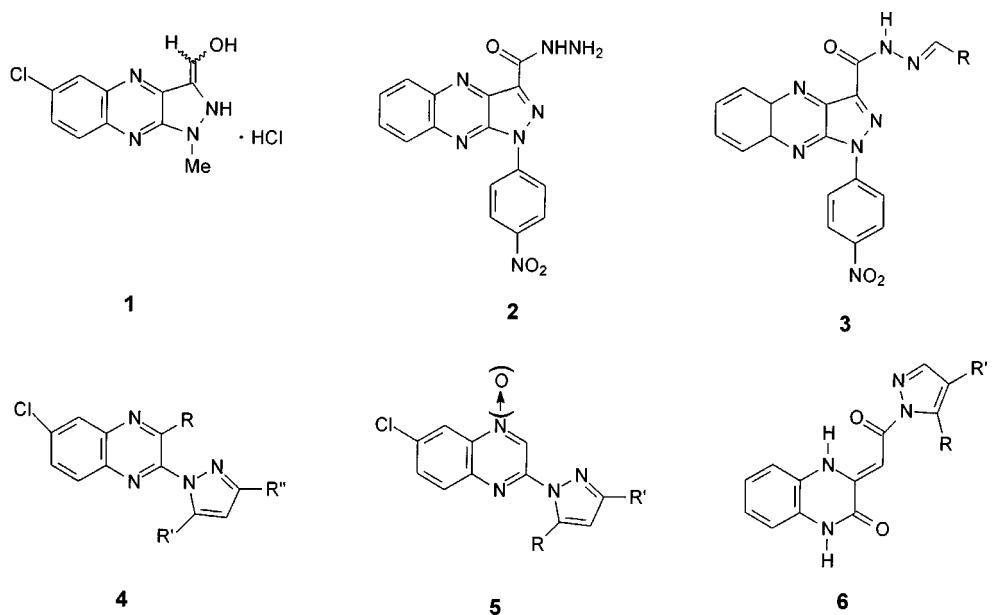


Chart 1.

성한 다음, 이들을 치환 아닐린류, 슬파제, heteroacyl chloride류 및 alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetate류와 각각 반응시켜 생물학적 활성을 가질 것으로 기대되는 새로운 pyrazolylquinoxaline류를 합성하였다. 즉 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리 1개가 비접합된 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline류와 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리 2 개가 비접합된 2,3-di(pyrazol-1-yl)-quinoxaline류를 각각 합성하였다.

실험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약 중 ethyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate를 제외한 모든 alkyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate류는 합성하여 사용하였다.¹¹⁻¹⁴ 그 밖의 시약은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정 장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었고, ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 및 5050 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

3,6-Dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(8) 및 **6-Chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(9)**의 합성. 이미 보고되어 있는 방법으로 합성하였다.^{7,8}

6-Chloro-3-(4-substituted anilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(10)의 합성. 환류 냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(1 g, 3.42 mmol), 아닐린(0.48 g, 5.12 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물증탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 노란색 결정인 3-anilino-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10a**) 0.61 g(수득률 51%)을 얻었다. mp: 162-164 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1625, 1548, 1454, 1372, 744, 681; MS(m/z): 349(M⁺), 351(M⁺⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 11.09(s, 1H, NH), 7.95(s, 1H, C₅-H), 7.91(s, 1H, C₈-H), 7.90-7.78(m, 2H, C₇-H and aromatic), 7.62-7.00(m, 4H, aromatic), 6.37 (s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.38(s, 3H, pyrazole CH₃).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 8을 아닐린 대신에 4-fluoroaniline, 4-chloroaniline, 4-bromoaniline 및 4-iodoaniline과 반응시켜 화합물 **10b-e**를 합성하였다.

6-Chloro-3-(4-fluoroanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10b**)은 0.51 g(수득률 41%, 녹황색 결정)을 얻었다. mp: 187-189 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1632, 1509, 1435, 826; MS(m/z): 367(M⁺), 369(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 11.02(s, 1H, NH), 8.02-7.76(m, 4H, C₅-H, C₈-H and aromatic), 7.53(dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H, C₇-H), 7.32-7.18(m, 2H, aromatic), 6.36(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.37(s, 3H, pyrazole CH₃).

6-Chloro-3-(4-chloroanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10c**)은 0.24 g(수득률 18%, 녹황색 결정)을 얻었다. mp: 208-210 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1628, 1549, 1497, 815; MS(m/z): 383(M⁺), 385(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 11.14(s, 1H, NH), 8.01(s, 1H, C₅-H), 7.97(s, 1H, C₈-H), 7.92-7.80(m, 2H, C₇-H and aromatic), 7.60-7.38(m, 3H, aromatic), 6.37(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.37(s, 3H, pyrazole CH₃).

3-(4-Bromoanilino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10d**)은 1.12 g(수득률 77%, 노란색 결정)을 얻었다. mp: 214-216 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1615, 1542, 1492, 812; MS(m/z): 428(M⁺), 430(M⁺+2); ¹H NMR(CDCl₃, δ): 11.25(s, 1H, NH), 7.80(s, 1H, C₅-H), 7.78-7.60(m, 5H, C₈-H and aromatic), 7.39(dd, J=2.2, 8.8 Hz, 1H, C₇-H), 6.14(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.68(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.40(s, 3H, pyrazole CH₃).

6-Chloro-3-(4-iodoanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10e**)은 1.04 g(수득률 64%, 녹황색 결정)을 얻었다. mp: 228-230 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1622, 1548, 1494, 813; MS(m/z): 474(M⁺), 476(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 11.27(s, 1H, NH), 7.88-7.68(m, 4H, C₅-H, C₈-H and aromatic), 7.58-7.44(m, 2H, aromatic), 7.40(dd, J=2.2, 8.8 Hz, 1H, C₇-H), 6.16(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.70(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.41(s, 3H, pyrazole CH₃).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N-4-(substituted sulfamoylanilino)]quinoxaline(11)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **8**(1 g, 3.42 mmol), sulfanilamide(0.58 g, 3.42 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물증탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각 시킨 후 생성된 결정을 깁압여과하고 에탄올, n-헥산으로 세척하여 녹황색 결정인 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(4-sulfamoylanilino)-

quinoxaline(**11a**) 0.72 g(수득률 49%)을 얻었다. mp: 259-260 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3312, 3228, 1601, 1549, 1438, 1322, 1148, 812; MS(m/z): 428(M⁺), 430(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 11.41(s, 1H, NH), 8.14(s, 1H, C₅-H), 8.10(s, 1H, C₈-H), 8.02-7.76(m, 4H, aromatic), 7.57(dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H, C₇-H), 7.32(s, 2H, NH₂), 6.37(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.39(s, 3H, pyrazole CH₃).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **8**을 sulfanilamide 대신에 sulfathiazole 및 sulfamethazine과 반응시켜 화합물 **11b,c**를 합성하였다.

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N-4-(2-thiazolyl)-sulfamoylanilino]quinoxaline(**11b**)은 0.52 g(수득률 30%, 짙은 노란색 결정)을 얻었다. mp: 320-322 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 1627, 1541, 1432, 1363, 1153, 845; MS(m/z): 512(M⁺), 514(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 12.75(s, 1H, NH), 11.40(s, 1H, NH), 8.12(s, 1H, C₅-H), 8.08(s, 1H, C₈-H), 7.98-7.72(m, 4H, aromatic), 7.58(dd, J=2.2, 8.8 Hz, 1H, C₇-H), 7.28(d, J=4.6 Hz, 1H, thiazole C₄-H), 6.85(d, J=4.6 Hz, 1H, thiazole C₅-H), 6.37(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.37(s, 3H, pyrazole CH₃).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N-4-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfamoylanilino]quinoxaline(**11c**)은 0.84 g(수득률 46%, 노란색 결정)을 얻었다. mp: 271-272 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3236, 1544, 1435, 1153, 873; MS(m/z): 535(M⁺), 537(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 11.41(s, 1H, NH), 8.18-7.75(m, 6H, C₅-H, C₈-H and aromatic), 7.56(dd, J=2.2, 8.8 Hz, 1H, C₇-H), 6.77(s, 1H, pyrimidine), 6.35(s, 1H, pyrazole C₄-H), 2.62(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.37(s, 3H, pyrazole CH₃), 2.27(s, 6H, pyrimidine 2CH₃).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(substituted hydrazino)quinoxaline(12)의 합성. 자석 젓개를 넣은 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1 g, 3.47 mmol), nicotinoyl chloride hydrochloride 0.30 g(1.70 mmol), 클로로폼 20 mL, 그리고 피리딘 10 mL를 넣고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액을 얼음물 20 mL에 가한 후 2.5 N HCl용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로폼으로 추출하였다. 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가하여 깁압여과 한 후 n-헥산으로 세척하여 노란색 결정인 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(nicotinoylhydrazino)quinoxaline(**12a**) 0.84 g(수득률 63%)

을 얻었다. mp: 225-227°C; IR(KBr, cm^{-1}): 1675, 1505, 1412; MS(m/z): 393(M^+), 395(M^++2); ^1H NMR(CDCl_3 , δ): 11.70(s, ^1H , NH), 9.19(s, 1H, NH), 8.82(d, $J=1.4$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.26(d, $J=7.8$ Hz, 1H, C_8 -H), 7.78-7.30(m, 5H, C_7 -H and pyridine), 6.12(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 2.74(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.40(s, 3H, pyrazole CH_3).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **9**를 nicotinoyl chloride hydrochloride 대신에 2-furoyl chloride, 2-thenoyl chloride 및 4-morpholinecarbonyl chloride와 각각 반응시켜 화합물 **12b-d**를 합성하였다.

6-Chloro-3-(2-furoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**12b**)은 0.88 g(수득률 68%, 등황색 결정)을 얻었다. mp: 210-212 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1634, 1568, 1464; MS(m/z): 382(M^+), 384(M^++2); ^1H NMR (DMSO-d_6 , δ): 10.78(brs, 1H, NH), 10.25(s, 1H, NH), 7.97(d, $J=1.6$ Hz, 1H, C_5 -H), 7.87(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C_8 -H), 7.72(d, $J=2.4$ Hz, 1H, furan C_5 -H), 7.53(dd, $J=2.2$, 8.6 Hz, 1H, C_7 -H), 7.32(dd, $J=0.6$, 3.4 Hz, 1H, furan C_3 -H), 6.73(dd, $J=1.6$, 3.4 Hz, 1H, furan C_4 -H), 6.34(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 2.62(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.30(s, 3H, pyrazole CH_3).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(2-thenoylhydrazino)quinoxaline(**12c**)은 0.60 g(수득률 44%, 진한 등황색 결정)을 얻었다. mp: 175-177 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 1626, 1569, 1476; MS(m/z): 398(M^+), 400(M^++2); ^1H NMR(CDCl_3 , δ): 11.58(br, 1H, NH), 7.77(d, $J=3.0$, 1H, thiophene C_3 -H), 7.75-7.65(m, 2H, C_5 -H and C_8 -H), 7.58(d, $J=4.6$ Hz 1H, thiophene C_5 -H), 7.37(dd, $J=2.2$, 8.8, 1H, C_7 -H), 7.17(t, $J=4.3$, 1H, thiophene C_4 -H), 6.11(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 2.72(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.37(s, 3H, pyrazole CH_3).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(2-morpholinecarbonylhydrazino)quinoxaline(**12d**)은 0.56 g(수득률 41%, 연한 갈색 결정)을 얻었다. mp: 203-205 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3241, 1662, 1424, 1363; MS(m/z): 401(M^+), 403(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6 , δ): 9.89(s, 1H, NH), 8.97(s, 1H, NH), 7.85(d, $J=8.8$ Hz, 1H, C_8 -H), 7.71(d, $J=2.6$ Hz, 1H, C_5 -H), 7.51(dd, $J=2.2$, 8.6 Hz, 1H, C_7 -H), 6.32(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 3.64(t, $J=4.0$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.43(t, $J=5.0$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.60(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.29(s, 3H, pyrazole CH_3).

Alkyl 5-Amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate류(**13**)의 합성.

환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1 g, 3.47 mmol), methyl (ethoxymethylene)cyanoacetate (0.88 g, 5.20 mmol), *N,N*-메틸포름아미드 30 mL, 그리고 에탄올 10 mL를 넣고 물증탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 간압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 연한 노란색 결정인 methyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(**13a**) 1.20 g(수득률 87%)을 얻었다. mp: 246-247 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3417, 3296, 1696, 1610, 1547, 1494, 1305; MS (m/z): 397(M^+), 399(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6 , δ): 8.34 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, C_8 -H), 8.18(d, $J=8.8$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.02(dd, $J=2.2$, 9.0 Hz, 1H, C_6 -H), 7.56(s, 1H, pyrazole C_3 -H), 6.86(s, 2H, NH₂), 6.07(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 3.73(s, 3H, ester CH_3), 2.37(s, 3H, CH_3), 2.01(s, 3H, CH_3).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **9**를 methyl (ethoxymethylene)cyanoacetate 대신에 ethyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate, *n*-propyl (ethoxymethylene)cyanoacetate, *i*-propyl (ethoxymethylene)cyanoacetate, *n*-butyl (ethoxymethylene)cyanoacetate 및 2-ethylhexyl (ethoxymethylene)-cyanoacetate와 반응시켜 화합물 **13b-f**를 합성하였다.

Ethyl 5-Amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(**13b**)는 1.04 g(수득률 73%, 노랑편 분홍색 결정)을 얻었다. mp: 236-238°C; IR(KBr, cm^{-1}): 3412, 3287, 1694, 1607, 1550, 1492, 1302; MS(m/z): 411(M^+), 413(M^++2); ^1H NMR (DMSO-d_6 , δ): 8.34(d, $J=2.2$ Hz, 1H, C_8 -H), 8.18(d, $J=9.2$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.02(dd, $J=2.4$, 9.0 Hz, 1H, C_6 -H), 7.54(s, 1H, pyrazole C_3 -H), 6.84(s, 2H, NH₂), 6.07(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 4.22(q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_3), 2.36(s, 3H, CH_3), 2.02(s, 3H, CH_3), 1.27(t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

n-Propyl 5-Amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(**13c**)는 1.01 g(수득률 68%, 연한 황갈색 결정)을 얻었다. mp: 224-226 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3406, 3289, 1689, 1608, 1546, 1494, 1301; MS(m/z): 425(M^+), 427(M^++2); ^1H NMR (DMSO-d_6 , δ): 8.33(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C_8 -H), 8.18(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.01(dd, $J=2.0$, 9.0 Hz, 1H,

C_6 -H), 7.56(s, 1H, pyrazole C_3 -H), 6.84(s, 2H, NH_2), 6.07(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 4.13(t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.37(s, 3H, CH_3), 2.02(s, 3H, CH_3), 1.68(sext, $J=7.0$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.94(t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3).

i-Propyl 5-Amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-1-yl]pyrazole-4-carboxylate(**13d**)는 0.65 g(수득률 45%, 노란색 결정)을 얻었다. mp: 213-215 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3413, 3296, 1681, 1607, 1545, 1491, 1293; MS(m/z): 425(M^+), 427(M^++2); 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 8.33(d, $J=1.8$ Hz, 1H, C_8 -H), 8.18(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.02(dd, $J=2.2$, 9.0 Hz, 1H, C_6 -H), 7.51(s, 1H, pyrazole C_3 -H), 6.82(s, 2H, NH_2), 6.07(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 5.07(sept, $J=6.4$ Hz, 1H, CH), 2.36(s, 3H, CH_3), 2.02(s, 3H, CH_3), 1.28(d, $J=6.4$ Hz, 6H, $2CH_3$).

n-Butyl 5-Amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(**13e**)는 0.82 g(수득률 54%, 노랑민 화색 결정)을 얻었다. mp: 198-199 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3404, 3292, 1678, 1608, 1544, 1494, 1305; MS(m/z): 439(M^+), 441(M^++2); 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 8.33(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C_8 -H), 8.18(d, $J=8.9$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.01(dd, $J=2.0$, 8.8 Hz, 1H, C_6 -H), 7.55(s, 1H, pyrazole C_3 -H), 6.82(s, 2H, NH_2), 6.07(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 4.18(t, $J=6.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.38(s, 3H, CH_3), 2.01(s, 3H, CH_3), 1.64(quint, $J=7.9$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.38(sext, $J=7.3$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 0.92(t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3).

2-Ethylhexyl 5-Amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(**13f**)는 1.01 g(수득률 59%, 노란색 결정)을 얻었다. mp: 172-174 °C; IR(KBr, cm^{-1}): 3422, 3306, 1686, 1608, 1544, 1495, 1293; MS(m/z): 495(M^+), 497(M^++2); 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 8.33(d, $J=2.0$ Hz, 1H, C_8 -H), 8.18(d, $J=9.0$ Hz, 1H, C_5 -H), 8.02(dd, $J=2.2$, 9.0 Hz, 1H, C_6 -H), 7.54(s, 1H, pyrazole

C_3 -H), 6.81(s, 2H, NH_2), 6.07(s, 1H, pyrazole C_4 -H), 4.10(d, $J=5.5$ Hz, 2H, CH_2CHCH_2), 2.38(s, 3H, CH_3), 2.00(s, 3H, CH_3), 1.75-1.52(m, 2H, CH_2), 1.50-1.15(m, 7H, $CHCH_2CH_2CH_2$), 0.89(t, $J=7.2$ Hz, 6H, $2CH_3$).

결과 및 고찰

전보⁸에서 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(**7**)를 출발물질로 하여 3,6-dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**8**)과 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-quinoxaline(**9**)을 합성한 바 있다(Chart 2).

본 연구에서는 화합물 **8**을 치환 아닐린류, 슬파제들과 반응시키고, 화합물 **9**를 heteroacyl chloride류와 반응시켜 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리 1개가 비접합된 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline 류를 합성하였다. 그리고 화합물 **9**를 alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetate류와 반응시켜 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리 2개가 비접합된 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류를 각각 합성하였다.

화합물 **8**은 아닐린, 4-fluoroaniline, 4-chloroaniline, 4-bromoaniline 및 4-iodoaniline 등과 같은 치환 아닐린류와 에탄올 용매하에서 반응시켜 3-anilino-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10a**), 6-chloro-3-(4-fluoroanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-quinoxaline(**10b**), 6-chloro-3-(4-chloroanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10c**), 3-(4-bromoanilino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10d**) 및 6-chloro-3-(4-idoanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**10e**)을 각각 합성하였다(Scheme 1).

이들 화합물은 IR 스펙트럼에서 화합물 **10a**의 경우 744, 681 cm^{-1} 에서 mono-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠가 나타났으며, 화합물 **10b-e**는 826-812 cm^{-1} 부근에서 *p*-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠가 나타났다. 그리고 1H NMR 스펙트럼에서 11.27-11.02 ppm

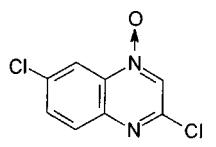
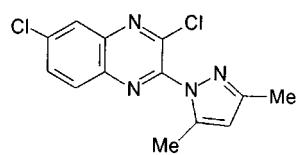
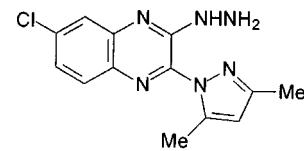
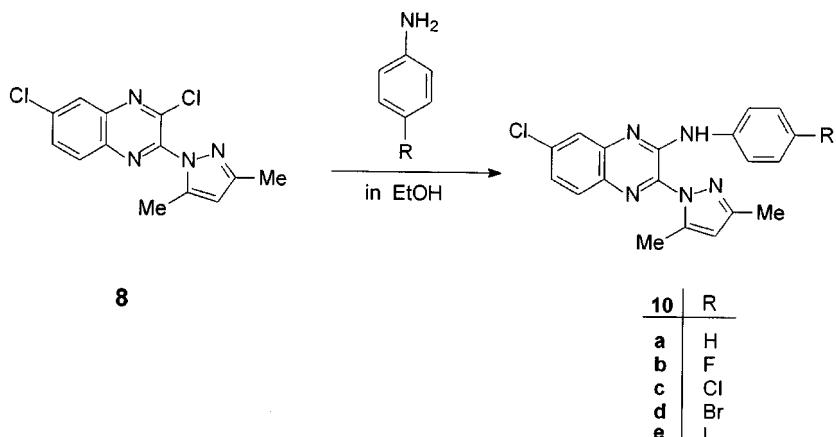
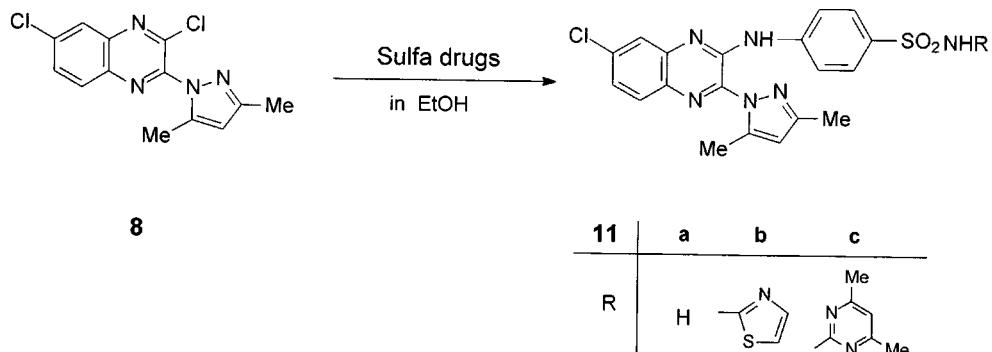
**7****8****9**

Chart 2.



Scheme 1.



Scheme 2.

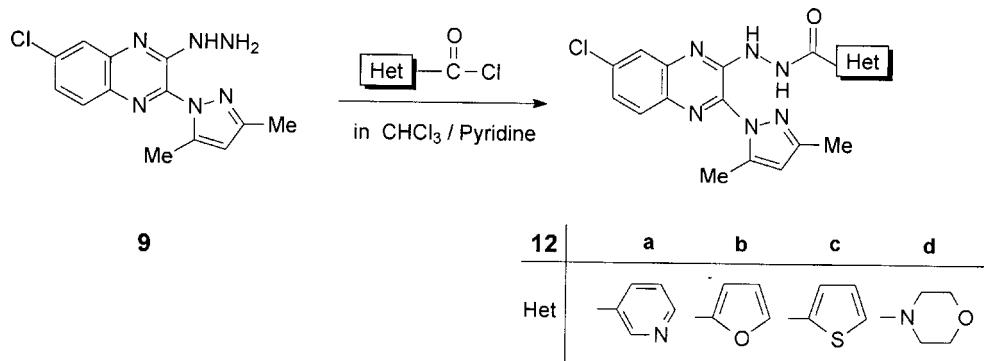
사이에서 나타난 NH 양성자 피이크, 6.37-6.14 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C₄-H 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **8**을 항균 성을 가지며 의약품으로 많이 사용된 바 있는 슬파제¹⁵인 sulfanilamide, sulfathiazole 및 sulfamethazine 등과 반응시켜 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(4-sulfamoylanilino)quinoxaline(**11a**), 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N-4-(2-thiazolyl)sulfamoylanilino]-quinoxaline(**11b**) 및 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N-4-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfamoylanilino]-quinoxaline(**11c**)을 각각 합성하였다(Scheme 2).

화합물 **11**은 IR 스펙트럼에서 1438-1432 cm⁻¹와 1153-1148 cm⁻¹ 부근에서 나타난 S=O 신축진동 흡수띠와 873-812 cm⁻¹ 부근에서 나타난 p-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠, 그리고 ¹H NMR 스펙트럼에서 12.75-11.41 ppm 사이에서 나타난 NH 양성자 피이크,

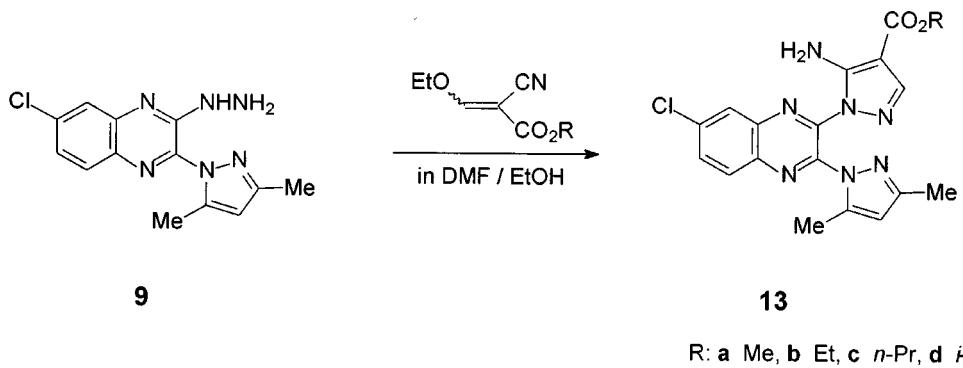
6.37-6.35 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C₄-H 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

또한 화합물 **9**를 heteroacyl chloride류와도 반응시켰다. 즉, 화합물 **9**를 nicotinoyl chloride hydrochloride, 2-furoyl chloride, 2-thenoyl chloride 및 4-morpholinocarbonyl chloride와 클로로폼/페리딘 용매 하에서 반응시켜 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(nicotinoylhydrazino)-quinoxaline(**12a**), 6-chloro-3-(2-furoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**12b**), 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(2-thenoylhydrazino)quinoxaline(**12c**) 및 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(2-morpholinocarbonylhydrazino)quinoxaline(**12d**)을 각각 합성하였다(Scheme 3).

화합물 **12**는 IR 스펙트럼에서 1675-1626 cm⁻¹ 사이에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠 그리고 ¹H NMR 스펙트럼에서 6.34-6.11 ppm 사이에서 나타난



Scheme 3.



Scheme 4.

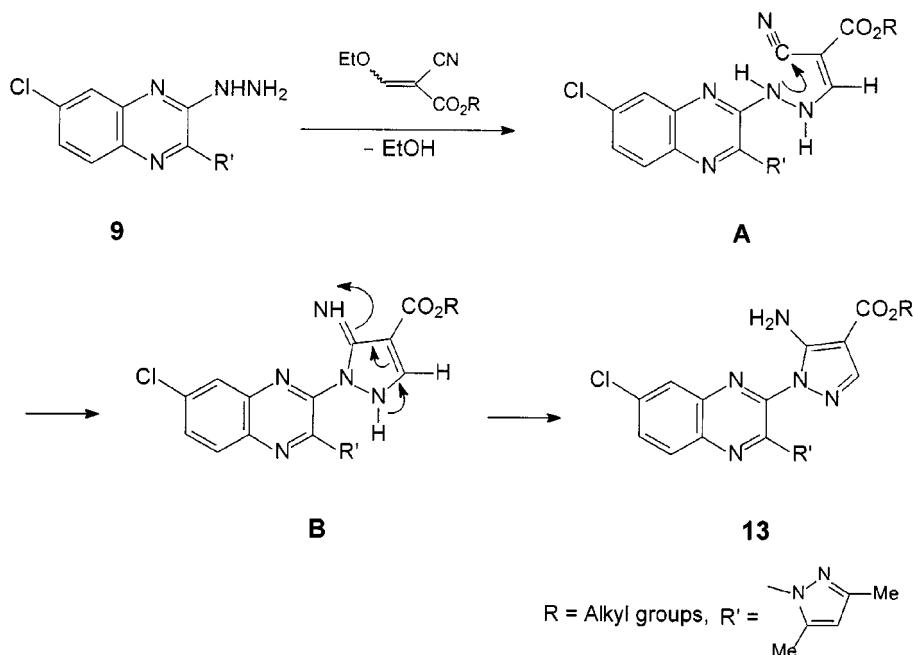
pyrazole C₄-H 양성자 피아크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

지금까지는 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리가 1개 결합된 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline류의 합성에 대하여 고찰하였는데, 이번에는 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리가 2개 결합된 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류인 1-[3-(pyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole류를 합성하였다. 즉, 화합물 9를 methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, 2-ethylhexyl 등과 같은 알킬기를 가진 alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetate류와 *N,N*-디메틸포름아미드/에탄올 용매 하에서 반응시켜 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류인 methyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(13a), ethyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(13b), n-propyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-

carboxylate(13c), i-propyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(13d), n-butyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(13e) 및 2-ethylhexyl 5-amino-1-[7-chloro-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxalin-2-yl]pyrazole-4-carboxylate(13f)를 각각 합성하였다(Scheme 4).

즉, 화합물 9가 alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetate 류와 반응하면 에탄올 한 분자가 이탈되면서 중간체 A가 생성된다. 그리고 질소원자의 비공유전자가 니트릴 기의 탄소원자를 공격하여 분자내 고리화반응으로 중간체 B가 생성된 다음 화합물 13이 생성된다고 생각하였다(Scheme 5).

이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 3422-3404 cm^{-1} 와 3306-3287 cm^{-1} 사이에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1696-1678 cm^{-1} 사이에서 나타난 카



Scheme 5.

르보닐기의 신축진동 흡수띠로 확인하였다. 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서는 7.56-7.51 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C₃-H 양성자 피이크와 6.86-6.81 ppm 사이에서 나타난 아미노기 양성자 피이크, 6.07 ppm에서 나타난 pyrazole C₄-H 양성자 피이크로 확인하였으며, 또한 MS 스펙트럼으로도 확인하였다.

이상의 결과와 같이 quinoxaline의 C₂-부분에 pyrazole 고리 1개가 비접합된 새로운 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline류와 quinoxaline의 C₂- 및 C₃-부분에 pyrazole 고리 2개가 비접합된 새로운 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류를 각각 합성하였다. 앞으로 합성한 화합물에 대하여 생물학적 활성에 대한 연구도 계속 진행하여 신항생물질 및 신농약 개발의 활용여부에 관해서도 연구되어야 할 것이다.

본 연구는 2000학년도 대구가톨릭대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었기에 감사드린다.

인용 문헌

- (a) Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996, Vol. 3, pp. 1-75.

- (b) 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.
- (c) 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 1-290.
2. Tsuji, K.; Nakamura, K.; Konishi, N.; Tojo, T.; Ochi, T.; Senoh, H.; Matsuo, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 987.
 3. Kudo, N.; Furuta, S.; Taniguchi, M.; Endo, T.; Sato, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 857.
 4. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1511.
 5. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 1111.
 6. 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.
 7. Kim, H. S.; Kwag, S. T.; Choi, K. O.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Fujiwara, N.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 103.
 8. Kim, H. S.; Kwag, S. T. *J. Korean Chem. Soc.* **2000**, 44, 229.

9. Kim, H. S.; Lee, S. U.; Jeong, W. Y.; Han, S. W.; Kim, D. I.; Kurasawa, Y. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45*, 318.
 10. Kim, H. S.; Choi, K. O.; Lee, H. C.; Kwag, S. T.; Kurasawa, Y. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45*, 454.
 11. Fuson, R. C.; Parham, W. E.; Reed, L. J. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 194.
 12. Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3684.
 13. Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4889.
 14. Horning, E. C. *Organic Syntheses*; Parham, W. E., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1995; Collective Vol. 3, pp 395-397.
 15. Delgado, J. N.; Remers, W. A. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9th Ed.; J. B. Lippincott Co.: Philadelphia, U. S. A., 1991; pp 197-201.
-