Journal of the Korean Chemical Society
2000, *Vol. 44, No. 3*
Printed in the Republic of Korea

새로운 Pyrazolylquinoxaline류의 합성

金浩植* · **郭三鐸†**
*대구효성가톨릭대학교 자연대 화학과
†부경대학교 공과대 공업화학과
(2000. 2. 16 접수)

Synthesis of Novel Pyrazolylquinoxalines

Ho Sik Kim* and Sam Tag Kwag†
**Department of Chemistry, Catholoic University of Taegu-Hyosung, Gyongsan 712-702, Korea*
†Department of Industrial Chemistry, Pukyong National University, Pusan 608-739, Korea
(Received February 16, 2000)

요 약. 6-Chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide(**10**)를 아세틸아세톤 또는 디벤조일메탄과 반응시켜 분자내 고리화반응에 의한 6-chloro-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline 4-oxide류(**11**)를 합성하였다. 화합물 **11**을 phosphoryl chloride로 염소화반응시켜 3,6-dichloro-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(**12**)를 합성한 다음 hydrazine hydrate와 반응시켜 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(**13**)를 합성하였다. 화합물 **13**을 치환 벤즈알데히드류, benzenesulfonyl chloride, 치환 benzoyl chloride류 및 acyl chloride류와 반응시켜 새로운 pyrazolylquinoxaline류(**14-17**)를 각각 합성하였다.

ABSTRACT. The reaction of 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide (**10**) with acetylacetone or dibenzoylmethane gave 6-chloro-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline 4-oxides (**11**) through the intramolecular cyclization. The chlorination of compound **11** with phosphoryl chloride afforded 3,6-dichloro-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxalines (**12**), whose reaction with hydrazine hydrate provided 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxalines (**13**). The reaction of compound **13** with substituted benzaldehydes, benzenesulfonyl chloride, substituted benzoyl chlorides or acyl chlorides gave novel pyrazolylquinoxalines (**14-17**).

서 론

질소 헤테로고리 화합물인 Pyrazole과 quinoxaline 유도체들은 지금까지 많이 합성되어 있으며, 항균성, 살충성, 항염증성, 제초성 및 혈압강하성 등과 같은 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있다.[1-11]

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 질소 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 pyrazole과 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리가 비접합 및 접합된 pyrazolylquinoxaline류(**1-3**)와 pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline류(**4-6**)를 합성하여 항균성을 조사한 바 있다(*Chart* 1).[12-16]

따라서 본 연구에서는 pyrazolylquinoxaline류를 합성한 경험을 기반으로, 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide

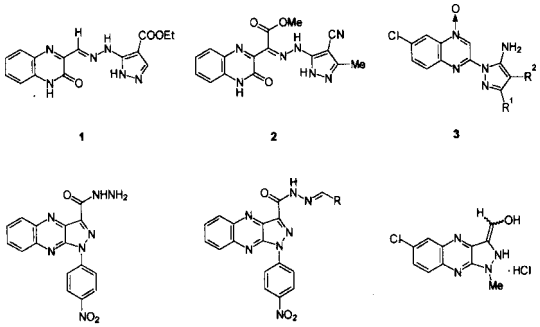


Chart 1

(9)를 출발물질로 하여 여러 가지 시약과 반응시켜 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리가 비접합된 새로운 pyrazolylquinoxaline류를 합성하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지탈 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광계를 사용하여 얻었으며, ^{1}H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 및 Varian XL-400(400 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5050 및 JEOL JMS-01S 분광계를 사용하여 얻었으며, 원소분석은 Perkim-Elmer 240B 기기를 사용하였다.

화합물의 합성

2,6-Dichloroquinoxaline 4-Oxide(9) 및 6-Chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-Oxide(10)의 합성. 이미 보고되어 있는 방법으로 합성하였다.[16,17]

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline 4-Oxide(11a)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **10** (1 g, 4.76 mmol), 아세틸아세톤(0.72 g, 7.14 mmol), 그리고 디옥산 30 mL를 넣고 기름중탕에서 2시간 환류시켰다. 용매를 증발제거 시킨 후 에탄올 10 mL를 가하고 감압여과하여 밝은 적갈색 결정인 화합물 **11a** 1.15 g(수득률 89%)을 얻었으며, mp는 195-196 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1572, 1486, 1395, 1304; ms(m/z): 274(M^+), 276(M^++2); ^{1}H NMR(CF_3COOD, δ): 9.05 (s, 1H, C_3-H), 8.45(d, *J*=2.0 Hz, 1H, C_5-H), 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, C_8-H), 7.82(dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H, C_7-H), 6.43(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.56(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.39(s, 3H, pyrazole CH_3).

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{11}ClN_4O$: C, 56.84; H, 4.04; Cl, 12.91; N, 20.39. Found: C, 56.77; H, 4.06; Cl, 12.89; N, 20.37.

6-Chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline 4-Oxide(11b)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **10**(1 g, 4.76 mmol), 디벤조일메탄(1.6 g, 7.14 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 15 mL, 그리고 에탄올 10 mL를 넣고 기름중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 에탄올 10 mL를 가한 다음 감압여과하여 갈색 결정인 화합물 **11b** 1.21 g(수득률 64%)을 얻었으며, mp는 184-186 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1565, 1485, 1385, 764, 691; ms (m/z): 398(M^+), 400(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 9.17(s, 1H, C_3-H), 8.42(d, *J*=2.0 Hz, 1H, C_5-H), 8.04 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, C_8-H), 7.87(dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H, C_7-H), 7.62-7.40(m, 10H, pyrazole C_3- and C_5-phenyl), 7.33(s, 1H, pyrazole C_4-H).

Anal. Calcd. for $C_{23}H_{15}ClN_4O$: C, 69.26; H, 3.79; N, 14.05. Found: C, 69.49; H, 4.06; N, 13.69.

3,6-Dichloro-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(12)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 mL 플라스크에 화합물 **11a**(5 g, 18.21 mmol), phosphoryl chloride 50 mL, 그리고 피리딘 5 mL를 넣고 기름중탕에서 2시간 환류시켰다. 용액을 증발제거 시킨 후 생성된 결정을 에탄올을 가하여 녹인 다음 얼음물에 서서히 가하여 결정을 얻었다. 생성된 결정을 감압여과하여 회색 결정인 3,6-dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**12a**) 4.67 g(수득률 88%)을 얻었으며, mp는 131-133 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1604, 1570, 1482, 1361; ms(m/z): 292(M^+), 294(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 8.31 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, C_5-H), 8.15(d, *J*=9.0 Hz, 1H, C_8-H), 8.01(dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H, C_7-H), 6.21(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.33(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.23(s, 3H, pyrazole CH_3).

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{10}Cl_2N_4$: C, 53.26; H, 3.44; Cl, 24.19; N, 19.11. Found: C, 53.16; H, 3.49; Cl, 24.25; N, 19.00.

그리고 이와 같은 방법으로 3,6-dichloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**12b**) 7.07 g(수득률 97%, 회색 결정)을 얻었으며, mp는 138-140 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1604, 1451, 1361, 1114, 761, 694; ms(m/z): 416(M^+), 418(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 8.36(d, *J*=2.0 Hz, 1H, C_5-H), 8.17(d, *J*=9.0 Hz, 1H, C_8-H), 8.04(dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H, C_7-H), 7.96 (s, 1H, pyrazole C_4-H), 7.58-7.26(m, 10H, pyrazole C_3- and C_5-phenyl).

6-Chloro-3-hydrazino-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(13)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **12a** (1 g, 3.42 mmol), hydrazine hydrate(0.51 g, 10.26 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하여 노란색 결정인 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**13a**) 0.80 g(수득률 82%)을 얻었으며, mp는 196-197 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3477, 3435, 3405, 1505; ms(m/z): 288(M^+), 290(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ): 9.39 (s, 1H, NH), 7.77(d, *J*=9.0 Hz, 1H, C_8-H), 7.67(d, *J*=2.0 Hz, 1H, C_5-H), 7.40(dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 1H, C_7-H), 6.29(s, 1H, pyrazole C_4-H), 4.76(brs, 2H, NH_2), 2.58(s, 3H, pyrazole CH_3), 2.29(s, 3H, pyrazole CH_3).

Anal. Calcd. for $C_{13}H_{13}ClN_6$: C, 54.08; H, 4.54; Cl, 12.28; N, 29.11. Found: C, 54.13; H, 4.60; Cl, 12.41; N, 29.33.

그리고 이와 같은 방법으로 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**13b**) 0.70 g(수득률 71%, 노란색 결정)을 얻었으며, mp는 148-150 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3377, 3320, 1579, 1551, 1486, 1366, 759, 692; ms(m/z): 412(M^+), 414(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ): 8.97(s, 1H, NH), 7.99(d, *J*=8.0 Hz, 1H, C_8-H), 7.71(d, *J*=2.0 Hz, 1H, C_5-H), 7.60-7.25(m, 12H, C_7-H, pyrazole C_4-H, pyrazole C_3- and C_5-phenyl), 4.79(brs, 2H, NH_2).

6-Chloro-3-(substituted benzylidenehydrazino)-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(14)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **13a** (1 g, 3.47 mmol), 벤즈알데히드(0.55 g, 5.20 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하여 노란색 결정인 3-(benzylidenehydrazino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14a**) 0.91 g(수득률 69%)을 얻었으며, mp는 172-174 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1609, 1564, 1532, 1432, 1378, 751, 693; ms(m/z): 376(M^+), 378(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ): 11.88(s, 1H, NH), 8.45(s, 1H, hydrazone CH), 7.90-7.40(m, 8H, aromatic), 6.34(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.60(s, 3H, CH_3), 2.36(s, 3H, CH_3).

Anal. Calcd. for $C_{20}H_{17}ClN_6$: C, 63.74; H, 4.55; N, 22.30. Found: C, 63.62; H, 4.75; N, 21.86.

그리고 이와 같은 방법으로 벤즈알데히드 대신에 *p*-tolualdehyde, *p*-chlorobenzaldehyde를 반응시켜 화합물 **14b, c**를 합성하였으며, 또한 화합물 **14d-f**도 합성하였다.

6-Chloro-3-(*p*-methylbenzylidenehydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14b**)은 1.19 g(수득률 88%, 밝은 갈색 결정)을 얻었으며, mp는 201-203 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1609, 1577, 1557, 1427, 1378, 815; ms(m/z): 390(M^+), 392(M^++2); 1H NMR(DMSO-d_6, δ): 11.80(br, 1H, NH), 8.40(s, 1H, hydrazone CH), 7.90-7.20(m, 7H, aromatic), 6.31(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.58(s, 3H, CH_3), 2.35(s, 6H, $2CH_3$).

6-Chloro-3-(*p*-chlorobenzylidenehydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-quinoxaline(**14c**)은 1.27 g(수득률 89%, 밝은 갈색 결정)을 얻었으며, mp는 185-187 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1609, 1577, 1558, 1426, 1378, 818; ms(m/z): 410(M^+), 412(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ): 11.95(br, 1H, NH), 8.45(s, 1H, hydrazone CH), 7.95-7.42(m, 7H, aromatic), 6.32(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.58(s, 3H, CH_3), 2.35(s, 3H, CH_3).

3-(Benzylidenehydrazino)-6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14d**)은 1.08 g(수득률 89%, 밝은 노란색 결정)을 얻었으며, mp는 195-197 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1609, 1578, 1553, 1442, 755, 691; ms(m/z): 500(M^+), 502(M^++2); ^1H NMR(DMSO-d_6, δ): 11.35(s, 1H, NH), 8.34(s, 1H, hydrazone CH), 8.10-7.20(m, 19H, aromatic and pyrazole C_4-H).

Anal. Calcd. for $C_{30}H_{21}ClN_6$: C, 71.92; H, 4.23; N, 16.78. Found: C, 71.97; H, 4.47; N, 16.57.

6-Chloro-(*p*-methylbenzylidenehydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaljne(**14e**)은 0.64 g(수득률 51%, 진한 황갈색 결정)을 얻었으며, mp는 185-187 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1610, 1577, 1553, 1422, 1357, 815, 761, 693; ms(m/z): 514(M^+), 516(M^++2): ^1H NMR (DMSO-d_6, δ): 11.27(s, 1H, NH), 8.30(s, 1H,

hydrazone CH), 8.10-7.15(m, 18H, aromatic and pyrazole C_4-H), 2.33(s, 3H, CH_3).

6-Chloro-(*p*-chlorobenzylidenehydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14f**)은 0.70 g(수득률 54%, 밝은 노란색 결정)을 얻었으며, mp는 182-184 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 1579, 1539, 1486, 1422, 1356, 1089, 817, 761, 693; ms(m/z): 534(M^+), 536(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 11.42(brs, 1H, NH), 8.31 (s, 1H, hydrazone CH), 8.10-7.20(m, 18H, aromatic and pyrazole C_4-H).

3-(Benzenesulfonylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(15)의 합성. 냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **13a**(1 g, 3.47 mmol)와 피리딘 10 mL를 넣은 용액에 benzenesulfonyl chloride(0.31 g, 1.74 mmol)를 클로로포름 20 mL에 녹인 용액을 가하고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액을 얼음물 20 mL에 가한 후 2.5 *N* HCl 용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로포름으로 추출하였다. 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가한 다음 감압여과하여 진한 갈색 결정인 3-(benzenesulfonylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**15a**) 0.92 g(수득률 62%)을 얻었으며, mp는 178-180 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3221, 3119, 1565, 1447, 1425, 1348, 1171, 751, 645; ms(m/z): 428(M^+), 430(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.11(s, 1H, NH), 8.00-7.35 (m, 8H, aromatic), 6.29(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.58 (s, 3H, CH_3), 2.16(s, 3H, CH_3).

그리고 이와 같은 방법으로 3-(benzenesulfonylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)-quinoxaline(**15b**) 0.28 g(수득률 21%, 진한 노란색 결정)을 얻었으며, mp는 143-145 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3394, 3289, 1644, 1477, 1359, 967, 752, 688; ms(m/z): 552(M^+), 554(M^++2); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.20(brs, 1H, NH), 9.80(brs, 1H, NH), 8.10-7.10(m, 19H, aromatic and pyrazole C_4-H).

6-Chloro-3-(substituted benzoylhydrazino)-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(16)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **13a** (1 g, 3.47 mmol), benzoyl chloride(0.73 g, 5.21 mmol), 에탄올 30 mL, 그리고 피리딘 0.5 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하여 갈색 결정인 3-(benzoylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16a**) 0.91 g(수득률 67%)을 얻었으며, mp는 215-217 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3214, 1632, 1571, 1475, 1413, 1364, 705; ms(m/z): 392(M^+), 394(M^++2); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 10.89(s, 1H, NH), 10.34(brs, 1H, NH), 8.10-7.50(m, 8H, aromatic), 6.35(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.64(s, 3H, CH_3), 2.32(s, 3H, CH_3).

그리고 이와 같은 방법으로 benzoyl chloride 대신에 *p*-toluoyl chloride와 *p*-anisoyl chloride를 반응시켜 화합물 **16b, c**를 각각 합성하였으며, 또한 화합물 **16d-f**도 합성하였다.

6-Chloro-3-(*p*-methylbenzoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16b**)은 0.86 g(수득률 61%, 적갈색 결정)을 얻었으며, mp는 182-184 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3199, 1632, 1474, 1412, 1363, 811, 743; ms(m/z): 406(M^+), 408(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.82(s, 1H, NH), 10.33(s, 1H, NH), 7.95-7.25(m, 7H, aromatic), 6.34(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.64(s, 3H, CH_3), 2.40(s, 3H, CH_3), 2.31(s, 3H, CH_3).

6-Chloro-3-(*p*-methoxybenzoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16c**)은 0.81 g(수득률 55%, 적갈색 결정)을 얻었으며, mp는 184-186 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3188, 1630, 1607, 1475, 1255, 814; ms(m/z): 422(M^+), 424(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.77(s, 1H, NH), 10.34(s, 1H, NH), 8.10-7.00 (m, 7H, aromatic), 6.32(s, 1H, pyrazole C_4-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.64(s, 3H, CH_3), 2.30(s, 3H, CH_3).

3-(Benzoylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16d**)은 0.80 g(수득률 64%, 갈색 결정)을 얻었으며, mp는 224-226 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3371, 1653, 1467, 1371, 761; ms (m/z): 516(M^+), 518(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.91(s, 1H, NH), 9.83(s, 1H, NH), 8.15-7.30(m, 19H, aromatic and pyrazole C_4-H).

6-Chloro-3-(*p*-methylbenzoylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16e**)은 0.85 g(수득률 66%, 진한 황갈색 결정)을 얻었으며, mp는 300 °C (dec.)였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3389, 1652, 1607, 1465, 1369,

759; ms(m/z): 530(M^+), 532(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.82(s, 1H, NH), 9.80(s, 1H, NH), 8.10-7.25(m, 18H, aromatic and pyrazole C_4-H), 2.40(s, 3H, CH_3).

6-Chloro-3-(*p*-methoxybenzoylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16f**)은 0.61 g(수득률 46%, 진한 황갈색 결정)을 얻었으며, mp는 298-300 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3398, 1669, 1606, 1465, 1368, 1254, 840, 755, 688; ms(m/z): 546(M^+), 548(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.77(s, 1H, NH), 9.77(s, 1H, NH), 8.10-7.05(m, 18H, aromatic and pyrazole C_4-H), 3.85(s, 3H, OCH_3).

6-Chloro-3-(alkylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-disubstituted pyrazol-1-yl)quinoxaline류(17)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 폴라스크에 화합물 **13a** (1 g, 3.47 mmol)와 피리딘 10 mL를 넣은 용액에 acetyl chloride(0.14 g, 1.74 mmol)를 클로로포름 20 mL에 녹인 용액을 가하고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액을 얼음물 20 mL에 가한 후 2.5 *N* HCl 용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로포름으로 추출하였다. 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가하여 감압여과 한 후 *n*-헥산으로 세척하여 짙은 등황색 결정인 6-chloro-3-(methylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**17a**) 0.77 g(수득률 67%)을 얻었으며, mp는 235-237 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3220, 1646, 1500, 1416, 1364; ms (m/z): 330(M^+), 332(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.39(brs, 1H, NH), 10.32(brs, 1H, NH), 7.85(d, *J*= 9.0 Hz, 1H, C_8-H), 7.72(d, 1H, *J*=2.2 Hz, C_5-H), 7.52 (dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H, C_7-H), 6.32(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.61(s, 3H, CH_3), 2.29(s, 3H, CH_3), 2.01(s, 3H, CH_3).

그리고 이와 같은 방법으로 acetyl chloride 대신에 butanoyl chloride, hexanoyl chloride를 반응시켜 화합물 **17b, c**를 합성하였으며, 또한 화합물 **17d-f**도 합성하였다.

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(propylcarbonylhydrazino)quinoxaline(**17b**)은 0.74 g(수득률 60%, 엷은 노랑색 결정)을 얻었으며, mp는 186-188 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3218, 1645, 1501, 1422, 1366; ms (m/z): 358(M^+), 360(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.32(s, 1H, NH), 10.25(s, 1H, NH), 7.85(d, *J*=8.6 Hz, 1H, C_8-H), 7.65(d, *J*=2.2 Hz, 1H, C5-H), 7.52 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H, C_7-H), 6.32(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.61(s, 3H, CH_3), 2.29(s, 3H, CH_3), 2.27(t, *J*=7.3 Hz, 2H, CH_2), 1.64(sextet, *J*=7.3 Hz, 2H, CH_2), 0.99(t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH_3).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(pentylcarbonylhydrazino)quinoxaline(**17c**)은 0.50 g(수득률 37%, 짙은 노랑색 결정)을 얻었으며, mp는 185-187 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3218, 1646, 1505, 1420, 1365; ms (m/z): 386(M^+), 388(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.31(s, 1H, NH), 10.23(s, 1H, NH), 7.85(d, *J*=8.7 Hz, 1H, C_8-H), 7.65(d, *J*=2.2 Hz, 1H, C_5-H), 7.52 (dd, *J*=2.2, 9.0 Hz, 1H, C_7-H), 6.32(s, 1H, pyrazole C_4-H), 2.61(s, 3H, CH_3), 2.38-2.20(m, 5H, CH_3 and $-COCH_2$-), 1.61(sextet, *J*=6.4 Hz, 2H, CH_2), 1.48-1.22(m, 4H, $2CH_2$), 0.92(t, *J*=6.5 Hz, 3H, CH_3).

6-Chloro-3-(methylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**17d**)은 0.82 g(수득률 75%, 진한 노란색 결정)을 얻었으며, mp는 186-188 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3227, 1652, 1502, 1408, 1365, 761, 684; ms(m/z): 454(M^+), 456(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.40(s, 1H, NH), 9.80(s, 1H, NH), 8.10-7.20(m, 14H, aromatic and pyrazole C_4-H), 2.02(s, 3H, CH_3).

6-Chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)-3-(propylcarbonylhydrazino)quinoxaline(**17e**)은 0.70 g(수득률 60%, 등황색 결정)을 얻었으며, mp는 174-176 °C였다.

IR(KBr, cm^{-1}): 3261, 1642, 1505, 1420, 1364, 765, 690; ms(m/z): 482(M^+), 484(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6, δ): 10.29(s, 1H, NH), 9.72(s, 1H, NH), 8.10-7.20(m, 14H, aromatic and pyrazole C_4-H), 2.26(t, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.65(sextet, *J*=7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.00(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH_3).

6-Chloro-3-(pentylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**17f**)은 0.48 g(수득률 39%, 노란색 결정)을 얻었으며, mp는 144-146 °C였다.

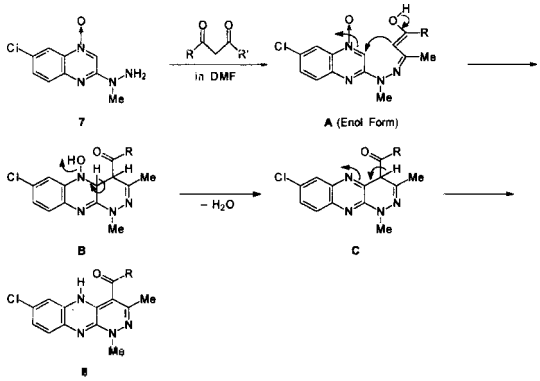
IR(KBr, cm^{-1}): 3233, 1641, 1461, 1361, 760, 690; ms(m/z): 510(M^+), 512(M^++2); ^{1}H NMR(DMSO-d_6,

δ): 10.28(s, 1H, NH), 9.71(s, 1H, NH), 8.15-7.25 (m, 14H, aromatic and pyrazole C_3-H), 2.28(t, J= 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.61(sextet, J=6.7 Hz, 2H, CH_2), 1.44-1.24(m, 4H, $2CH_2$), 0.92(t, J=6.6 Hz, 3H, CH_3).

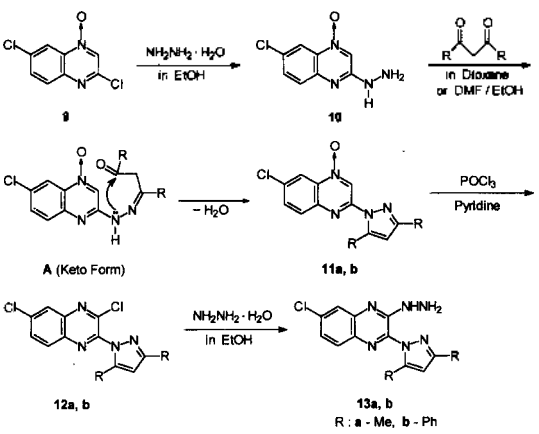
결과 및 고찰

전보[18]에서 6-Chloro-2-(1-methylhydrazino)quinoxaline 4-oxide(7)를 아세틸아세톤 또는 벤조일아세톤과 같은 β-디케톤류와 반응시키면 C_2-(1-methylhydrazino)기의 NH_2 부분과 β-디케톤류의 카르보닐기 사이의 탈수반응에 의하여 생성된 중간체 **A**(enol형) 및 중간체 **B**, **C**를 거쳐 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류(**8**)가 합성됨을 알았다(*Scheme* 1).

본 연구에서는 생물학적 활성이 기대되는 새로운 pyrazolylquinoxaline류의 합성을 시도하였는데, 이들의 합성경로는 다음과 같다. 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide[17](**9**)를 hydrazine hydrate와 반응시켜 얻은 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide[16](**10**)에 아세틸아세톤 또는 디벤조일메탄을 디옥산이나 *N,N*-디메틸포름아미드에탄올 용매하에서 각각 반응시켜 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline 4-oxide(**11a**) 및 6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline 4-oxide (**11b**)를 합성하였다. 즉, 화합물 **10**을 아세틸아세톤 또는 디벤조일메탄과 같은 β-디케톤류와 반응시키니 결사슬에서 분자내 탈수반응이 일어나고 중간체 **A**(keto형)의 분자내 고리화반응에 의하여 pyrazole 고리가 생성된 화합물 **11**을 합성할 수 있었다(*Scheme* 2). 그런데 중간체 **A**의 hydrazino기의 N-H가 N-Me로 치환될 경우에는 중간체 **A**(keto형)의 고리화반응에 의해



Scheme 1

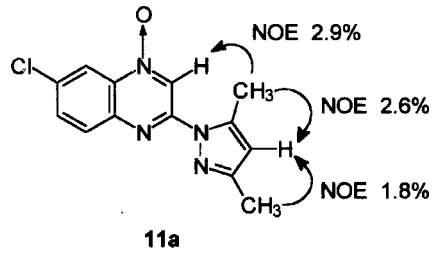


Scheme 2

pyrazole 고리가 생성된 화합물 **11**의 합성이 불가능하다. 그러므로 중간체 **A**(enol형)의 고리화반응 즉, 활성메틸렌 탄소가 *N*-oxide 부분의 α-탄소를 공격하여 pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline류(**8**)가 생성된다. 따라서 화합물 **7**로부터는 화합물 **8**이 생성되고, 화합물 **9**로부터는 화합물 **11**이 생성됨을 알 수 있다.

특히 화합물 **11a**의 구조는 quinoxaline 고리의 C_3-H와 pyrazole 고리의 C_5-CH_3 양성자 피이크들 사이의 NOE 스펙트럼 데이터에 의하여 확인할 수 있었다 (*Chart* 2).[19]

화합물 **11**을 phosphoryl chloride와 반응시켜[20,21] 3,6-dichloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline (**12a**) 및 3,6-dichloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline (**12b**)을 합성하였고, 화합물 **12**를 에탄올 용매하에서 hydrazine hydrate와 반응시켜 6-chloro-3-hydrazino-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**13a**) 및 6-chloro-



11a

Quinoxaline C_3-H	δ 9.05 ppm
Pyrazole C_3-CH_3	δ 2.39 ppm
Pyrazole C_4-H	δ 6.43 ppm
Pyrazole C_5-CH_3	δ 2.56 ppm

Chart 2

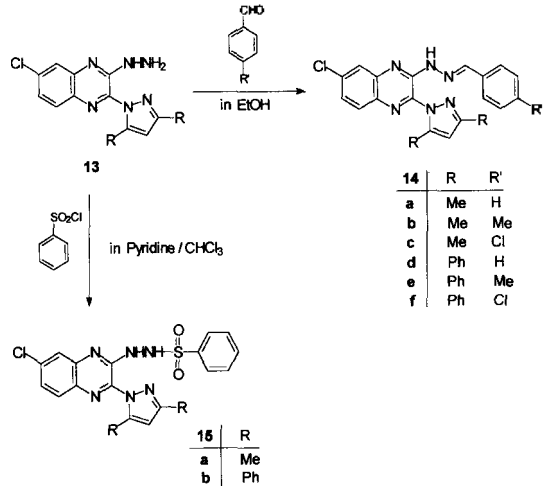
3-hydrazino-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl) quinoxaline(**13b**)을 각각 합성하였다(*Scheme* 2).

화합물 **13**의 경우 IR 스펙트럼에서 3300-3500 cm^{-1} 사이에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠, ^1H NMR에서 9.0 ppm과 4.7 ppm 부근에서 나타난 NH 및 NH_2의 양성자 피이크 그리고 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

본인들이 합성한 화합물에 대하여 생물학적 활성을 조사했을 때 치환기가 다름에 따라 생물학적 활성에도 차이가 있다는 경험에 의하여 quinoxaline 고리의 C_3 위치에 여러 가지 기들이 치환된 pyrazolylquinoxaline류를 합성하였다. 그래서 치환기가 다름에 따라 생물학적 활성에 차이를 나타낼 것으로 기대하여 화합물 **13**을 치환 벤즈알데히드류와 반응시켜 보았다. 즉, 화합물 **13**을 벤즈알데히드, *p*-tolualdehyde 및 *p*-클로로벤즈알데히드 등과 같은 치환 벤즈알데히드류와 에탄올 용매하에서 반응시켜 hydrazone류인 3-(benzylidenehydrazino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-quinoxaline(**14a**), 6-chloro-3-(*p*-methylbenzylidenehydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14b**), 6-chloro-3-(*p*-chlorobenzylidenehydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14c**), 3-(benzylidenehydrazino)-6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)-quinoxaline(**14d**), 6-chloro-3-(*p*-methylbenzylidenehydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14e**) 및 6-chloro-3-(*p*-chlorobenzylidenehydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**14f**)을 각각 합성하였다(*Scheme* 3). 이들은 ^1H NMR 스펙트럼에서 8.30-8.45 ppm 사이에서 나타난 hydrazone CH의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

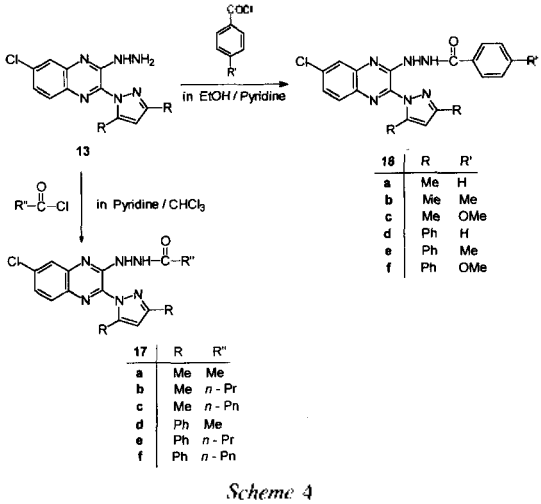
그리고 화합물 **13**을 benzenesulfonyl chloride와도 반응시켜 3-(benzenesulfonylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**15a**) 및 3-(benzenesulfonylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**15b**)을 각각 합성하였다(*Scheme* 3). 화합물 **15**의 경우 IR 스펙트럼에서 3300-3400 cm^{-1} 사이에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠, 1350 cm^{-1}과 1000-1200 cm^{-1} 부근에서 나타난 S=O 신축진동 흡수띠, 그리고 ^1H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

또한 화합물 **13**을 치환 benzoyl chloride류와도 반응시켜 보았다. 즉, 화합물 **13**과 benzoyl chloride, *p*-



Scheme 3

toluoyl chloride 및 *p*-anisoyl chloride 등과 같은 치환 benzoyl chloride류를 에탄올/파리딘 용매하에서 반응시켜 3-(benzoylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16a**), 6-chloro-3-(*p*-methylbenzoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16b**), 6-chloro-3-(*p*-methoxybenzoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16c**), 3-(benzoylhydrazino)-6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16d**), 6-chloro-3-(*p*-methylbenzoylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16e**) 및 6-chloro-3-(*p*-methoxybenzoylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**16f**)을 각각 합성하였다(*Scheme* 4).



Scheme 4

화합물 **16**은 IR 스펙트럼에서 1630-1669 cm^{-1} 사이에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고 ^1H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이번에는 화합물 **13**을 acyl chloride류와 반응시켰다. 즉, 화합물 **13**을 acetyl chloride, butanoyl chloride 및 hexanoyl chloride 등과 같은 acyl chloride류를 피리딘/클로로포름 용매하에서 반응시켜 6-chloro-3-(methylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(**17a**), 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(propylcarbonylhydrazino)quinoxaline(**17b**), 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(pentylcarbonylhydrazino)quinoxaline(**17c**), 6-chloro-3-(methylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)quinoxaline (**17d**), 6-chloro-2-(3,5-diphenylpyrazol-1-yl)-3-(propylcarbonylhydrazino)quinoxaline(**17e**) 및 6-chloro-3-(pentylcarbonylhydrazino)-2-(3,5-diphenylpyrazol-1yl) quinoxaline(**17f**)을 각각 합성하였다(*Scheme* 4).

화합물 **17**은 IR 스펙트럼에서 1641-1652 cm^{-1} 사이에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고 ^1H NMR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이상의 결과와 같이 quinoxaline의 C_2-부분에 pyrazole 고리가 비접합된 새로운 pyrazolylquinoxaline류를 합성하였는데, 이들 화합물에 대한 생물학적 활성에 대한 연구도 계속 진행하여 신항생물질 및 신농약의 개발의 활용여부에 관해서도 연구되어야 할 것이다.

인 용 문 헌

1. (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Elguero, J., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 3, pp 1~75, and references cited therein; (b) 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, 1979; pp 1~290, and references cited therein.
2. Reddy, D. B.; Padmaja, A.; Padmavathi, V. *J. Ind. Chem. Soc.* **1994**, *71*, 259.
3. Reddy, D. B.; Seshamma, T.; Reddy, S. *J. Ind. Chem. Soc.* **1991**, *68*, 281.
4. Tsuji, K.; Nakamura, K.; Konishi, N.; Tojo, T.; Ochi, T.; Senoh, H.; Matsuo, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 987.
5. Miyamoto, J.; Kearney, P. C. *Pesticide Chemistry: Human Welfare and the Environment*; Doyle, P., Fujima, T., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1983; Vol. 1, pp 327~332.
6. Awad, I. M. A. *Ind. J. Chem.* **1991**, *30B*, 89.
7. Tomlin, C. *The Pesticide Manual, Incorporating the Agrochemicals Handbook*, 10th Ed.; Crop Protection Publications: U. K., 1994; p 890.
8. Monge, A.; Palop, J. A.; Urbasos, I.; Fernández-Alvarez, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1623.
9. Makino, K.; Yoshioka, H. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1215.
10. Makino, K.; Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 489.
11. Makino, K.; Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 321.
12. Kurasawa, Y.; Kim, H. S.; Yonekura, K.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 857.
13. Kurasawa, Y.; Katoh, R.; Mori, F.; Fukuchi, M.; Okamoto, Y.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 1009.
14. Kim, H. S.; Chung, J. Y.; Kim, E. K.; Park, Y. T.; Hong, Y. S.; Lee, M. K.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocylclic Chem.* **1996**, *33*, 1855.
15. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1511.
16. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1111.
17. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 871.
18. Kurasawa, Y.; Takano, A.; Harada, K.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1995**, *9*, 1245.
19. Kim, H. S.; Kwag, S. T.; Choi, K. O.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Fujiwara, N.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* in press.
20. Kurasawa, Y.; Hosaka, T.; Matsumoto, Y.; Ishikura, A.; Ikeda, K.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1697.
21. Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1085.