

Pyrazolylquinoxaline류 및 Pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]-quinoxaline류의 합성

金浩植* · 李城旭 · 鄭源永 · 韓盛旭¹ · 金東一¹ · Yoshihisa Kurasawa²

대구가톨릭대학교 자연과학대학 화학과

경운대학교 환경공학과

²日本 北里大學 藥學部

(2001. 4. 16 접수)

Synthesis of Pyrazolylquinoxalines and Pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]-quinoxalines

Ho Sik Kim*, Seong Uk Lee, Won Young Jeong, Sung Wook Han¹,

Dong Il Kim¹, and Yoshihisa Kurasawa²

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

¹Department of Environmental Engineering, Kyungwoon University, Gumi 730-852, Korea

²School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo 108-8641, Japan

(Received April 16, 2001)

요 약. 6-Chloro-2-hydrazinoquinoxaline(4) 또는 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide(7)를 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 반응시켜 pyrazolylquinoxaline류(5, 8)를 합성하였다. 그리고 화합물 8을 dimethyl acetylenedicarboxylate와 반응시켜 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응과 고리변환에 의하여 pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(9)를 합성하였다.

ABSTRACT. The reaction of 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline(4) or 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide(7) with alkyl (ethoxymethylene)cianoacetates gave pyrazolylquinoxalines(5, 8). The reaction of compounds 8 with dimethyl acetylenedicarboxylate resulted in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction and then ring transformation to afford pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines(9).

서 론

질소 헤테로고리 화합물인 Pyrazole, pyrrole 및 quinoxaline 유도체들을 오늘날까지 많이 합성되어 있으며, 이들 유도체는 항균성, 혈압강하성 및 제초성 등과 같은 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있다.^{1,2}

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 pyrazole, pyrrole 및 quinoxaline 유도체들이 위와 같은 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고, quinoxaline 고리에 pyrazole과 pyrrole 고리가 비접합 및 접합된 pyrazolylquinoxaline류(1)와 pyrrolo[1,2-

a]quinoxaline류(2)를 합성한 바 있다³⁻⁶(Chart 1).

따라서 본 연구에서는 pyrazolylquinoxaline류와 pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류를 합성한 경험을 바탕으로 2,6-dichloroquinoxaline(3)을 출발 물질로 하여 여러 가지

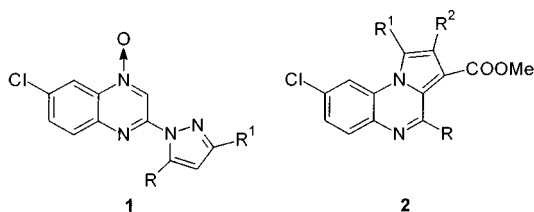


Chart 1

시약과 반응시켜 quinoxaline 코리에 pyrazole 코리와 pyrrole 코리가 비접합 및 접합된 새로운 pyrazolylquinoxaline류와 pyrazolylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline류를 합성하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약 중 2,6-dichloroquinoxaline (**3**)은 Nissan제 일급품을 사용하였으며, ethyl (ethoxymethylene)cianoacetate를 제외한 모든 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류는 합성하여 사용하였다.⁷⁻¹¹ 그 밖의 시약은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였으며, 용매는 1:1급을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광계를 사용하였으며, ¹H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 및 300(300 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 및 5050 분광계를 사용하여 얻었다.

화합물의 합성

6-Chloro-2-hyrazinoquinoxaline(4)의 합성. 환류냉각기가 부착된 250 ml, 플라스크에 화합물 **3**(5 g, 25 mmol), hydrazine hydrate(3.75 g, 75 mmol), 그리고 클로로포름 50 ml와 에탄올 20 ml를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압여과하여 연한 갈색 결정인 화합물 **4**(3.73 g, 77%)를 얻었다. mp: 235-236 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3243, 3141, 1585; MS(m/z): 194(M⁺), 196(M⁺-2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.84(s, 1H, NH), 8.38(s, 1H, C₇-H), 7.81(s, 1H, C₈-H), 7.68-7.42(m, 2H, C₅-H and C₆-H), 4.48(s, 2H, NH₂).

2-(5-Amino-4-alkoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline류(5)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 ml, 플라스크에 화합물 **4**(1 g, 5.1 mmol), methyl (ethoxymethylene)cianoacetate(1.2 g, 7.7 mmol), 그리고 N,N-디메틸포름아미드, 10 ml와 에탄올 30 ml를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 연분홍색 결정인 2-(5-amino-4-methoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline (**5a**) 1.54 g(99%)

을 얻었다. mp: 261-262 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3432, 3310, 1692, 1610, 1553, 1476, 1311; MS(m/z): 303(M⁺), 305(M⁺-2); ¹H NMR(CDCl₃, δ): 9.68(s, 1H, C₇-H), 8.16(d, *J*-2.1 Hz, 1H, C₈-H), 7.95(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.88(d, *J*-8.7 Hz, 1H, C₆-H), 7.78(dd, *J*-2.0, 9.0 Hz, 1H, C₇-H), 7.56(brs, 2H, NH), 3.88(s, 3H, CH₃).

이와 같은 방법으로 화합물 **4**를 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 반응시켜 화합물 **5b-f**를 합성하였다.

2-(5-Amino-4-ethoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline(**5b**)은 갈색 결정으로 1.40 g(86%) 얻었다. mp: 217-219 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3423, 3317, 1686, 1548, 1301; MS(m/z): 317(M⁺), 319(M⁺-2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 9.51(s, 1H, C₇-H), 8.24(s, 1H, C₈-H), 8.20(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.96(d, *J*-2.5 Hz, 1H, C₆-H), 7.93(s, 1H, C₈-H), 7.79(brs, 2H, NH₂), 4.25(q, *J*-7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.30(t, *J*-7.0 Hz, 3H, CH₃).

2-(5-Amino-4-propoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline(**5c**)은 연한 고동색 결정으로 1.43 g(84%) 얻었다. mp: 186-188 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3436, 3327, 1681, 1553, 1482, 1299; MS(m/z): 331(M⁺), 333(M⁺-2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 9.52(s, 1H, C₇-H), 8.30-8.15(m, 2H, C₈-H and pyrazole C₃-H), 8.00-7.85(m, 2H, C₆-H and C₈-H), 7.79(brs, 2H, NH₂), 4.17(t, *J*-7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.69(sextet, *J*-7.6 Hz, 2H, CH₂), 0.96(t, *J*-7.6 Hz, 3H, CH₃).

2-(5-Amino-4-isopropoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline(**5d**)은 연한 황색 결정으로 1.46 g(86%) 얻었다. mp: 204-206 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3403, 3285, 1687, 1607, 1552, 1423, 1302; MS(m/z): 331(M⁺), 333(M⁺-2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 9.51(s, 1H, C₇-H), 8.22(d, *J*-2.1 Hz, 1H, C₈-H), 8.19(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.95(d, *J*-8.4 Hz, 1H, C₆-H), 7.90(d, *J*-2.7 Hz, 1H, C₈-H), 7.75(brs, 2H, NH₂), 5.10(septet, *J*-6.3 Hz, 1H, CH), 1.31(d, *J*-6.3 Hz, 6H, 2CH₃).

2-(5-Amino-4-butoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline(**5e**)은 연한 미색 결정으로 1.55 g(87%) 얻었다. mp: 186-188 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3416, 3299, 1686, 1611, 1551, 1426, 1299; MS(m/z): 345(M⁺), 347(M⁺-2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 9.50(s, 1H, C₇-H), 8.24(s, 1H, C₈-H), 8.19(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.95(d, *J*-2.3 Hz, 1H, C₆-H), 7.92(s, 1H, C₈-H), 7.76

(brs. 2H, NH₂), 4.21(t, *J*-6.5 Hz, 1H, CH), 1.67 (quintet, *J*-7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.40(sextet, *J*-7.3 Hz, 2H, CH₂), 0.94(t, *J*-7.2 Hz, 3H, CH₃).

2-[5-Amino-4-(2-ethylhexoxy)carbonylpyrazol-1-yl]-6-chloroquinoxaline(**5f**)은 미색 결정으로 1.58 g(75%) 얻었다. mp: 152-154 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3420, 3302, 1682, 1549, 1303; MS(*m/z*): 401(M⁺), 403(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 9.51(s, 1H, C₅-H), 8.25(s, 1H, C₈-H), 8.19(d, *J*-2.4 Hz, 1H, C-H), 7.95(d, *J*-8.0 Hz, 1H, C₈-H), 7.91(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.75(brs, 2H, NH₂), 4.13(d, *J*-5.7 Hz, 2H, CH₂), 1.75-1.55(m, 2H, CH₂), 1.45-1.17(m, 7H, CH(CH₂)), 0.90(t, *J*-7.3 Hz, 6H, 2CH₃).

2,6-Dichloroquinoxaline 4-Oxide(6) 및 **6-Chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-Oxide(7)**의 합성, 이미 보고되어 있는 방법으로 합성하였다.⁴¹¹

2-(5-Amino-4-alkoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-Oxide류(8)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **7** (1 g, 4.8 mmol), methyl (ethoxymethylene)cianoacetate (1.11 g, 7.3 mmol), 그리고 *N,N*-디에틸포름아미드 10 mL와 에탄올 30 mL를 넣고 불중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 집압여과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 연한 각색 결정인 2-(5-amino-4-methoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-oxide (**8a**) 1.15 g(76%)을 얻었다. mp: 256-258 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3407, 3289, 1692, 1615, 1552, 1506, 1239; MS(*m/z*): 319(M⁺), 321(M⁺-2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.94(s, 1H, C₈-H), 8.41(d, *J*-2.3 Hz, 1H, C₇-H), 8.30(d, *J*-8.9 Hz, 1H, C₈-H), 8.04(dd, *J*-2.3, 9.0 Hz, 1H, C-H), 7.93(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.84(brs, 2H, NH₂), 3.77(s, 3H, CH₃).

이와 같은 방법으로 화합물 **7**을 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 반응시켜 화합물 **8b-f**를 합성하였다.

2-(5-Amino-4-ethoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-Oxide(**8b**)는 노란색 결정으로 1.16 g(73%) 얻었다. mp: 225-226 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3440, 3280, 1675, 1605; MS(*m/z*): 333(M⁺), 335(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.93(s, 1H, C₇-H), 8.40(d, *J*-2.1 Hz, 1H, C₇-H), 8.29(d, *J*-8.8 Hz, 1H, C₈-H), 8.01(dd, *J*-2.4, 9.0 Hz, 1H, C-H), 7.90(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.80(brs, 2H, NH₂), 4.25(q, *J*-7.1 Hz, 2H, CH₂),

1.30(t, *J*-7.0 Hz, 3H, CH₃).

2-(5-Amino-4-propoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-Oxide(**8c**)는 미색 결정으로 0.90 g(54%) 얻었다. mp: 185-187 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3397, 3280, 1679, 1631, 1552, 1487, 1237; MS(*m/z*): 347(M⁺), 349(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.93(s, 1H, C₇-H), 8.39(d, *J*-1.5 Hz, 1H, C₇-H), 8.27(d, *J*-9.0 Hz, 1H, C₈-H), 8.02(dd, *J*-1.8, 9.0 Hz, 1H, C-H), 7.90(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.78(brs, 2H, NH₂), 4.16(t, *J*-6.7 Hz, 2H, CH₂), 1.70(sextet, *J*-7.0 Hz, 2H, CH₂), 0.96(t, *J*-7.4 Hz, 3H, CH₃).

2-(5-Amino-4-isopropoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-Oxide(**8d**)는 연한색 결정으로 0.99 g(60%) 얻었다. mp: 196-198 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3410, 3297, 1679, 1552, 1486, 1237; MS(*m/z*): 347(M⁺), 349(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.92(s, 1H, C₇-H), 8.39(d, *J*-2.0 Hz, 1H, C₇-H), 8.27(d, *J*-9.0 Hz, 1H, C₈-H), 8.00(dd, *J*-2.3, 9.0 Hz, 1H, C-H), 7.86(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.76(brs, 2H, NH₂), 5.09(septet, *J*-6.3 Hz, 1H, CH), 1.31(d, *J*-6.3 Hz, 6H, 2CH₃).

2-(5-Amino-4-butoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-Oxide(**8e**)는 노란색 결정으로 1.10 g(65%) 얻었다. mp: 218-219 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3389, 3272, 1680, 1615, 1553, 1488, 1239; MS(*m/z*): 361(M⁺), 363(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.94(s, 1H, C₇-H), 8.41(d, *J*-2.0 Hz, 1H, C₇-H), 8.30(d, *J*-9.0 Hz, 1H, C₈-H), 8.01(dd, *J*-2.0, 9.0 Hz, 1H, C-H), 7.90(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.79(brs, 2H, NH₂), 4.21(t, *J*-6.7 Hz, 2H, CH₂), 1.67(quintet, *J*-7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.40(sextet, *J*-7.3 Hz, 2H, CH₂), 0.93(t, *J*-7.3 Hz, 3H, CH₃).

2-[5-Amino-4-(2-ethylhexoxy)carbonylpyrazol-1-yl]-6-chloroquinoxaline 4-Oxide(**8f**)는 연한갈색 결정으로 1.22 g(61%) 얻었다. mp: 159-160 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3408, 3294, 1679, 1551, 1426, 1239; MS(*m/z*): 418(M⁺), 420(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 8.92(s, 1H, C₇-H), 8.39(d, *J*-1.2 Hz, 1H, C₇-H), 8.28(d, *J*-8.9 Hz, 1H, C₈-H), 8.01(dd, *J*-1.2, 8.0 Hz, 1H, C-H), 7.88(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.76(brs, 2H, NH₂), 4.13(d, *J*-5.8 Hz, 2H, CH₂), 1.73-1.57(m, 2H, CH₂), 1.48-1.19(m, 7H, CH(CH₂)), 0.91(t, *J*-7.1 Hz, 6H,

2C11₂).

4-Pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(9)의 합성.
환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **8a**(1 g, 3.1 mmol), dimethyl acetylenedicarboxylate(DMAD)(0.67 g, 4.7 mmol), 그리고 더옥산 50 mL를 넣고 기름 증탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 에탄올을 가하여 감압여과한 다음 *n*-헥산으로 세척하여 인한 노란색 결정인 4-(5-amino-4-methoxycarbonylpyrazol-1-yl)-8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(**9a**) 0.94 g(58%)을 얻었다. mp: 204-206 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3437, 3311, 1731, 1688, 1548; MS(m/z): 515(M⁺), 517(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 8.28-7.90(m, 2H, C₆-H and C₇-H), 7.82(s, 1H, C-H), 7.78(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.11(brs, 2H, NH₂), 4.06(s, 3H, CH₃), 3.86(s, 3H, CH₃), 3.77(s, 3H, CH₃), 3.60(s, 3H, CH₃).

이와 같은 방법으로 화합물 **8b-f**를 DMAD와 반응시켜 화합물 **9b-f**를 합성하였다.

4-(5-Amino-4-ethoxycarbonylpyrazol-1-yl)-8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(**9b**)은 노란색 결정으로 0.39 g(25%) 얻었다. mp: 236-237 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3430, 3300, 1740, 1670, 1640, 1600; MS(m/z): 529(M⁺), 531(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 8.09(d, *J*=8.8 Hz, 1H, C₆-H), 7.99(s, 1H, C₇-H), 7.79(d, *J*=10.6 Hz, 1H, C₇-H), 7.76(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.10(brs, 2H, NH₂), 4.25(q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.05(s, 3H, CH₃), 3.86(s, 3H, CH₃), 3.61(s, 3H, CH₃), 1.30(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃).

4-(5-Amino-4-propoxycarbonylpyrazol-1-yl)-8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(**9c**)은 연한 노란색 결정으로 0.81 g(51%) 얻었다. mp: 170-172 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3416, 3309, 1731, 1684, 1551, 1425; MS(m/z): 543(M⁺), 545(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 8.10(d, *J*=8.8 Hz, 1H, C₆-H), 7.98(s, 1H, C₇-H), 7.82(d, *J*=9.7 Hz, 1H, C-H), 7.77(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.10(brs, 2H, NH₂), 4.17(t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH₂), 4.06(s, 3H, CH₃), 3.87(s, 3H, CH₃), 3.60(s, 3H, CH₃), 1.68(sextet, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 0.96(t, *J*=7.3 Hz, 3H, CH₃).

4-(5-Amino-4-isopropoxycarbonylpyrazol-1-yl)-8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(**9d**)은

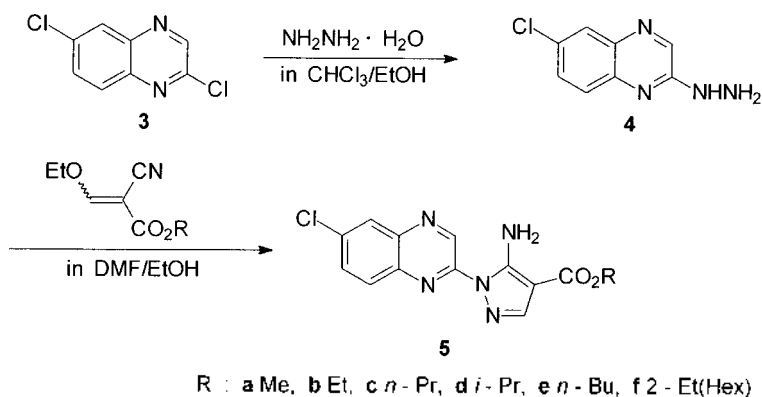
연한 갈색 결정으로 0.74 g(47%) 얻었다. mp: 180-182 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3473, 3358, 1732, 1688, 1618, 1543; MS(m/z): 543(M⁺), 545(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 8.09(d, *J*=8.7 Hz, 1H, C₆-H), 7.99(d, *J*=1.9 Hz, 1H, C₇-H), 7.79(dd, *J*=2.0, 8.7 Hz, 1H, C₇-H), 7.73(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.08(brs, 2H, NH₂), 5.12(septet, *J*=6.2 Hz, 1H, CH), 4.06(s, 3H, CH₃), 3.87(s, 3H, CH₃), 3.61(s, 3H, CH₃), 1.31(d, *J*=6.3 Hz, 6H, 2CH₃).

4-(5-Amino-4-butoxycarbonylpyrazol-1-yl)-8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(**9e**)은 연한 주황색 결정으로 0.74 g(48%) 얻었다. mp: 140-142 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3451, 3422, 1725, 1686, 1545, 1428; MS(m/z): 557(M⁺), 559(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 8.22(d, *J*=9.2 Hz, 1H, C₆-H), 8.10(d, *J*=3.2 Hz, 1H, C₇-H), 7.97(dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 1H, C-H), 7.76(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.09(s, 2H, NH₂), 4.21(t, *J*=6.4 Hz, 2H, CH₂), 4.06(s, 3H, CH₃), 3.87(s, 3H, CH₃), 3.61(s, 3H, CH₃), 1.65(quintet, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.40(sextet, *J*=7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.93(t, *J*=7.3 Hz, 3H, CH₃).

4-[5-Amino-4-(2-ethylhexoxy)carbonylpyrazol-1-yl]-8-chloro-1,2,3-trimethoxycarbonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline(**9f**)은 미세 결정으로 0.43 g(29%) 얻었다. mp: 104-106 °C; IR(KBr, cm⁻¹): 3430, 3324, 1737, 1683, 1619, 1546, 1426; MS(m/z): 613(M⁺), 615(M⁺+2); ¹H NMR(DMSO-*d*₆, δ): 8.10(d, *J*=8.8 Hz, 1H, C₆-H), 8.00(s, 1H, C₇-H), 7.90(d, *J*=7.0 Hz, 1H, C-H), 7.75(s, 1H, pyrazole C₃-H), 7.09(brs, 2H, NH₂), 4.14(d, *J*=5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.06(s, 3H, CH₃), 3.87(s, 3H, CH₃), 3.59(s, 3H, CH₃), 1.75-1.54(m, 2H, CH₂), 1.50-1.16(m, 7H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91(t, *J*=7.1 Hz, 6H, 2CH₃).

결과 및 고찰

본 연구에서는 생물학적 활성이 기대되는 새로운 pyrazolylquinoxaline류(**5**) 및 pyrazolylquinoxaline 4-oxide류(**8**)를 합성하고, pyrazolylquinoxaline 4-oxide류(**8**)를 DMAD와 반응시켜 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응과 고리변환에 의하여 pyrazolylquinoxaline류에 pyrrole 고리가 접합된 pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(**9**)



Scheme 1

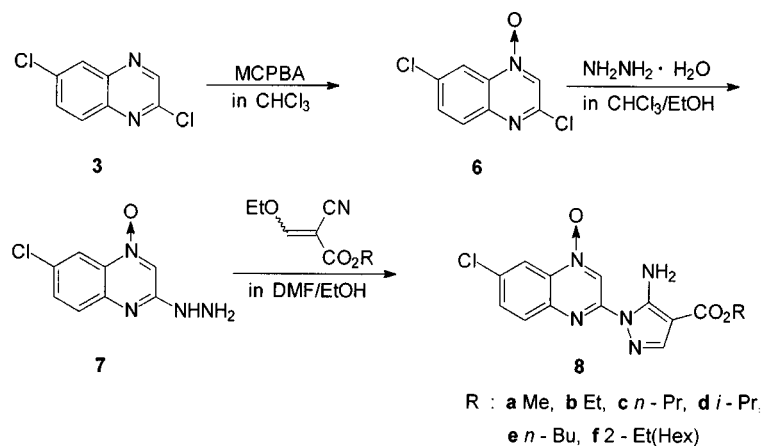
의 합성을 시도하였는데, 이들의 합성경로는 다음과 같다. 2,6-dichloroquinoxaline(3)을 클로로포름과 에탄올 용매하에서 3배 당량의 hydrazine hydrate와 반응시켜 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline(4)을 합성하였고, 화합물 4를 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류¹¹⁾와 반응시켜 pyrazolylquinoxaline류인 2-(5-amino-4-alkoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline류(5)를 합성하였다(Scheme 1).

이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 3436-3285 cm^{-1} 에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1692-1681 cm^{-1} 에서 나타난 카보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 8.20-7.91 ppm에서 나타난 pyrazole C₃-H의 양성자 피이크와 7.79-7.56 ppm에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크 그리고 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 한편 2,6-dichloroquinoxaline

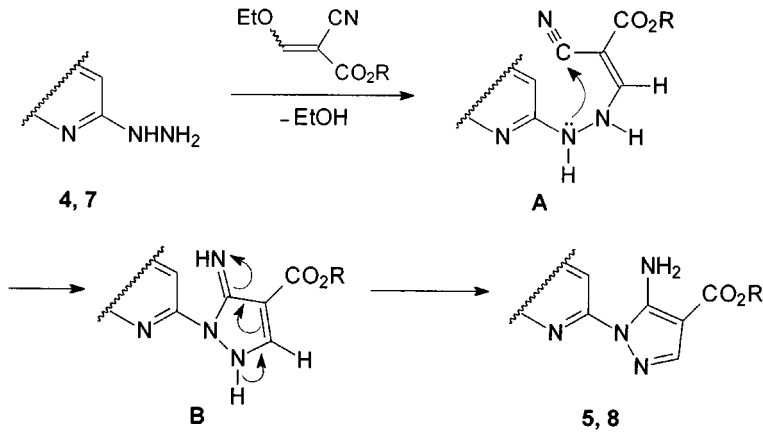
(3)을 출발물질로 하여 산화반응, hydrazinolysis 시킨 후 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류와 반응시켜 새로운 pyrazolylquinoxaline 4-oxide류(8)를 합성하였다(Scheme 2).

즉, 2,6-dichloroquinoxaline(3)을 *m*-chloroperbenzoic acid(MCPBA)로 산화반응시켜 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(6)를 합성하였고,¹¹⁾ 화합물 6을 hydrazine hydrate와 반응시켜 6-chloro-2-hydrazinoquinoxaline 4-oxide(7)를 합성하였다.¹¹⁾ 그리고 화합물 7을 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류와 반응시켜 2-(5-amino-4-alkoxycarbonylpyrazol-1-yl)-6-chloroquinoxaline 4-oxide류(8)를 합성하였다.

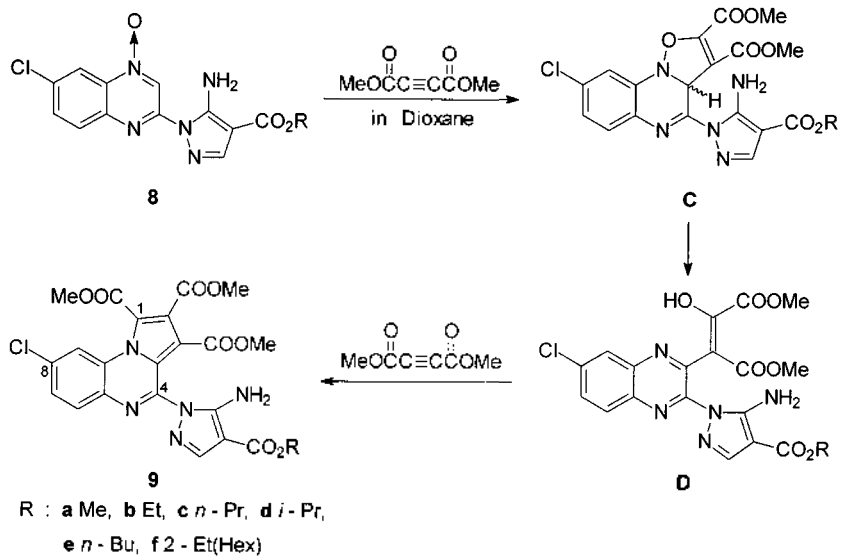
이와 같이 화합물 4와 7을 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류와 반응시키면 에탄올 환분자가 이탈되면서 중간체 A가 생성된 다음 질소원자의 비공유전자



Scheme 2



Scheme 3



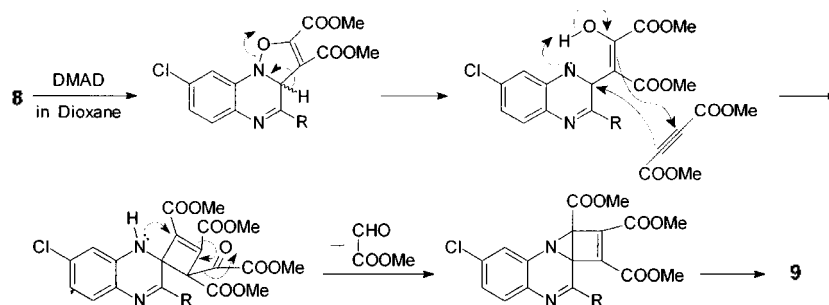
Scheme 4

가 니트릴기의 탄소원자를 공격하여 분자내 고리화반응으로 중간체 **B**가 생성된 다음 화합물 **5**와 **8**이 각각 생성된다고 생각하였다(Scheme 3). 이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 3440-3272 cm^{-1} 에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1692-1675 cm^{-1} 에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 7.93-7.88 ppm에서 나타난 pyrazole C, H의 양성자 피이크와 7.84-7.76 ppm에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크 그리고 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이번에는 화합물 **8**을 DMA(D)와 반응시켜 4-pyra-

zolylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline류(**9**)를 합성하였다. 이 반응에서는: 화합물 **8**이 DMAD와 1,3-쌍극성 고리화 첨가반응에 의하여 isoxazolo[2,3-a]quinoxaline류인 중간체 **C**가 생성된 다음 isoxazole 고리가 열려 중간체 **D**가 되고, 중간체 **D**가 남아 있는 DMA(D)와 반응하여 고리변환에 의해 중간체들을 거쳐 화합물 **9**가 생성됨을 알았다^{1,6}(Schemes 4, 5).

화합물 **9**: IR 스펙트럼에서 3473-3300 cm^{-1} 에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1730 cm^{-1} 및 1680 cm^{-1} 부근에서 각각 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고 ^1H NMR 스펙트럼에서 7.76 ppm 부근에



Scheme 5

서 나타난 pyrazole C₃-H의 양성자 피이크와 7.08 ppm 부근에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크 그리고 MS 스펙트럼 등으로 확인 하였다.

합성한 pyrazolylquinoxaline류(5, 8)와 pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(9)는 *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여 항균 및 항진균성을 나타내지 않았으나, 화합물 8a, 8b, 8d, 8f와 화합물 9a, 9c, 9e는 *Selenastrum capricornutum* 또는 *Nitzschia closterium*에 대하여 항조류성을 나타내었다.

이상의 결과와 같이 quinoxaline 고리의 C₂ 위치에 pyrazole 고리가 도입된 새로운 pyrazolylquinoxaline류(5, 8)를 합성하였으며, 화합물 8을 친쌍극체인 DMAID와 반응시켜 1,3-쌍극성 고리와 첨가반응과 고리변환에 의해 pyrazolylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline류(9)를 합성하였다. 또한 합성한 화합물중 몇가지는 항조류성이 있다는 것을 알았다.

항균성과 항조류성에 대한 screening test는 日産化学工業株式会社(일본)에 의하여 수행되었기에 감사의 말씀을 드립니다.

인 용 문 헌

- (a) Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 3, pp 1-75.
- (b) Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 2, pp 1-257. (c) Sato, N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 6, pp 234-278.
- 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.
- Kim, H. S.; Kwag, S. T.; Choi, K. O.; Okamoto, Y.; Kajiwar, S.; Fujiwara, N.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 103.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 871.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1115.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1119.
- Fuson, R. C.; Parham, W. F.; Reed, I., J. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 194.
- Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3684.
- Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4889.
- Horning, E. C. *Organic Syntheses*; Parham, W. F., Reed, I., J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, USA., 1995; Collective Vol. 3, pp 395-397.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1111.