

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

金浩植\* · 鄺源永 · 崔京玉 · 李城旭 · 郭三鐸<sup>1</sup> · 李萬信<sup>2</sup>

대구가톨릭대학교 자연대학 화학과

<sup>2</sup>부경대학교 화학공학부

<sup>1</sup>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<sup>1</sup>, and Man Kil Lee<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Division of Chemical Engineering, Pukyong National University, Pusan 608-739, Korea

<sup>1</sup>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 아민류, 술폰화제 및 heteroacyl chloride류와 반응시켜 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline류(**10-12**)를 합성하였다. 그리고 화합물 **9**를 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류와 반응시켜 분자내 고리화반응에 의하여 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류(**13**)를 합성하였다.

**주제어:** 2-피라졸퀴놀살린류, 2,3-디피라졸퀴놀살린류, 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 amines, sulfà drugs and heteroacyl chlorides gave 2-(pyrazol-1-yl)quinoxalines(**10-12**). The reaction of compound **9** with alkyl (ethoxymethylene)cynoacetates 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

헤테로고리 화합물 중 질소 헤테로고리 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.<sup>1-3</sup>

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 질소 헤테로고리 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).<sup>4-11</sup>

따라서 본 연구에서는 전보<sup>8</sup>에 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

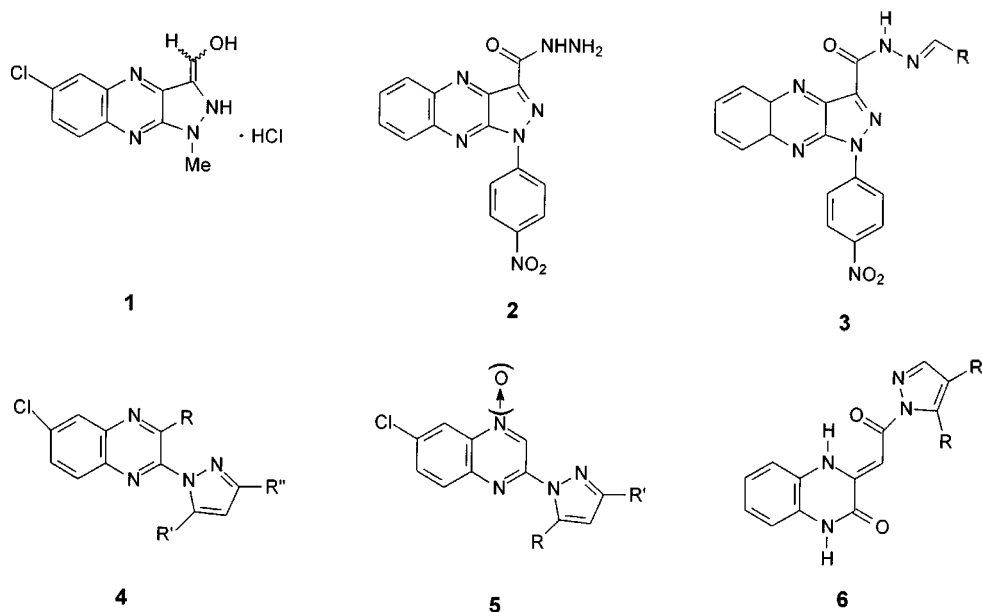


Chart 1.

성한 다음, 이들을 치환 아닐린류, 술폰화제, heteroacyl chloride류 및 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 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 2개가 비접합된 2,3-di(pyrazol-1-yl)-quinoxaline류를 각각 합성하였다.

## 실 험

### 시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약 중 ethyl (ethoxymethylene)cianoacetate를 제외한 모든 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류는 합성하여 사용하였다.<sup>11-14</sup> 그 밖의 시약은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였으며, 용매는 1:1담을 주로 사용하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정 장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었고, <sup>1</sup>H 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.<sup>7,8</sup>

**6-Chloro-3-(4-substituted anilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline류(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 물중탕에서 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<sup>-1</sup>): 1625, 1548, 1454, 1372, 744, 681; MS(m/z): 349(M<sup>+</sup>), 351(M<sup>+</sup>-2); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 11.09(s, 1H, NH), 7.95(s, 1H, C<sub>2</sub>-H), 7.91(s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 7.90-7.78(m, 2H, C<sub>7</sub>-H and aromatic), 7.62-7.00(m, 4H, aromatic), 6.37(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.38(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 **8**을 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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1632, 1509, 1435, 826; MS( $m/z$ ): 367( $M^+$ ), 369( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.02(s, 1H, NH), 8.02-7.76(m, 4H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H and aromatic), 7.53(dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 7.32-7.18(m, 2H, aromatic), 6.36(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.37(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1628, 1549, 1497, 815; MS( $m/z$ ): 383( $M^+$ ), 385( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.14(s, 1H, NH), 8.01(s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.97(s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.92-7.80(m, 2H, C-H and aromatic), 7.60-7.38(m, 3H, aromatic), 6.37(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.37(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1615, 1542, 1492, 812; MS( $m/z$ ): 428( $M^+$ ), 430( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 11.25(s, 1H, NH), 7.80(s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7.78-7.60(m, 5H, C<sub>6</sub>-H and aromatic), 7.39(dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.14(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.68(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.40(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1622, 1548, 1494, 813; MS( $m/z$ ): 474( $M^+$ ), 476( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.27(s, 1H, NH), 7.88-7.68(m, 4H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H and aromatic), 7.58-7.44(m, 2H, aromatic), 7.40(dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.16(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.70(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.41(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

**6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N<sup>4</sup>-(substituted) sulfamoylanilino]quinoxaline류(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 불중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고 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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 3228, 1601, 1549, 1438, 1322, 1148, 812; MS( $m/z$ ): 428( $M^+$ ), 430( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.41(s, 1H, NH), 8.14(s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 8.10(s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 8.02-7.76(m, 4H, aromatic), 7.57(dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 7.32(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.37(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.39(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

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<sup>4</sup>-(2-thiazolyl)-sulfamoylanilino]quinoxaline(**11b**)은 0.52 g(수득률 30%, 짙은 노란색 결정)을 얻었다. mp: 320-322 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1627, 1541, 1432, 1363, 1153, 845; MS( $m/z$ ): 512( $M^+$ ), 514( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 12.75(s, 1H, NH), 11.40(s, 1H, NH), 8.12(s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 8.08(s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.98-7.72(m, 4H, aromatic), 7.58(dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 7.28(d,  $J=4.6$  Hz, 1H, thiazole C<sub>4</sub>-H), 6.85(d,  $J=4.6$  Hz, 1H, thiazole C<sub>5</sub>-H), 6.37(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.64(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.37(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N<sup>4</sup>-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfamoylanilino]quinoxaline(**11c**)은 0.84 g(수득률 46%, 노란색 결정)을 얻었다. mp: 271-272 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3236, 1544, 1435, 1153, 873; MS( $m/z$ ): 535( $M^+$ ), 537( $M^+ + 2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.41(s, 1H, NH), 8.18-7.75(m, 6H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H and aromatic), 7.56(dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.77(s, 1H, pyrimidine), 6.35(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 2.62(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.37(s, 3H, pyrazole CH<sub>3</sub>), 2.27(s, 6H, pyrimidine 2CH<sub>3</sub>).

**6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(substituted hydrazino)quinoxaline류(12)의 합성.** 자석 찻개를 넣은 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1 g, 3.47 mmol), nicotinoyl chloride hydrochloride 0.30 g(1.70 mmol), 클로로포름 20 mL, 그리고 피리딘 10 mL를 넣고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액을 원유물 20 mL에 가한 후 2.5 N HCl용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로포름으로 추출하였다. 용매를 증발제거하고 생성된 결정에 소량의 에탄올을 가하여 감압여과 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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1675, 1505, 1412; MS( $m/z$ ): 393( $M^+$ ), 395( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.70(s, 1H, NH), 9.19(s, 1H, NH), 8.82(d,  $J=1.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.26(d,  $J=7.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 7.78-7.30(m, 5H,  $\text{C}_7\text{-H}$  and pyridine), 6.12(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.74(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ), 2.40(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ).

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

6-Chloro-3-(2-furoylhydrazino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(12b)은 0.88 g(수득률 68%, 노랑색 결정)을 얻었다. mp: 210-212°C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1634, 1568, 1464; MS( $m/z$ ): 382( $M^+$ ), 384( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 10.78(brs, 1H, NH), 10.25(s, 1H, NH), 7.97(d,  $J=1.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.87(d,  $J=9.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 7.72(d,  $J=2.4$  Hz, 1H, furan  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.53(dd,  $J=2.2$ , 8.6 Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.32(dd,  $J=0.6$ , 3.4 Hz, 1H, furan  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.73(dd,  $J=1.6$ , 3.4 Hz, 1H, furan  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6.34(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.62(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ), 2.30(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ).

6-Chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(2-thenoylhydrazino)quinoxaline(12c)은 0.60 g(수득률 44%, 진한 노랑색 결정)을 얻었다. mp: 175-177°C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1626, 1569, 1476; MS( $m/z$ ): 398( $M^+$ ), 400( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.58(br, 1H, NH), 7.77(d,  $J=3.0$ , 1H, thiophene  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.75-7.65(m, 2H,  $\text{C}_5\text{-H}$  and  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.58(d,  $J=4.6$  Hz, 1H, thiophene  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.37(dd,  $J=2.2$ , 8.8, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.17(t,  $J=4.3$ , 1H, thiophene  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 6.11(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.72(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ), 2.37(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ).

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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3241, 1662, 1424, 1363; MS( $m/z$ ): 401( $M^+$ ), 403( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 9.89(s, 1H, NH), 8.97(s, 1H, NH), 7.85(d,  $J=8.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 7.71(d,  $J=2.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.51(dd,  $J=2.2$ , 8.6 Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6.32(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 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  $\text{CH}_3$ ), 2.29(s, 3H, pyrazole  $\text{CH}_3$ ).

**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)cianoacetate (0.88 g, 5.20 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL, 그리고 에탄올 10 mL를 넣고 물중탕에서 3시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 고체를 감압어과하고 에탄올, *n*-헥산으로 세척하여 얻은 노랑색 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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 3296, 1696, 1610, 1547, 1494, 1305; MS( $m/z$ ): 397( $M^+$ ), 399( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 8.34(d,  $J=2.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 8.18(d,  $J=8.8$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.02(dd,  $J=2.2$ , 9.0 Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.56(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.86(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.07(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3.73(s, 3H, ester  $\text{CH}_3$ ), 2.37(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.01(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

그리고 이와 같은 방법으로 화합물 9를 methyl (ethoxymethylene)cianoacetate 대신에 ethyl (ethoxymethylene)cianoacetate, *n*-propyl (ethoxymethylene)cianoacetate, *i*-propyl (ethoxymethylene)cianoacetate, *n*-butyl (ethoxymethylene)cianoacetate 및 2-ethylhexyl (ethoxymethylene)cianoacetate와 반응시켜 화합물 13b-f를 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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 3287, 1694, 1607, 1550, 1492, 1302; MS( $m/z$ ): 411( $M^+$ ), 413( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 8.34(d,  $J=2.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 8.18(d,  $J=9.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.02(dd,  $J=2.4$ , 9.0 Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.54(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6.84(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.07(s, 1H, pyrazole  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.22(q,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27(t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

*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,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3406, 3289, 1689, 1608, 1546, 1494, 1301; MS( $m/z$ ): 425( $M^+$ ), 427( $M^+ - 2$ );  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 8.33(d,  $J=2.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 8.18(d,  $J=9.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.01(dd,  $J=2.0$ , 9.0 Hz, 1H,

C<sub>5</sub>-H), 7.56(s, 1H, pyrazole C<sub>5</sub>-H), 6.84(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.07(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 4.13(t, *J*-6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68(sext, *J*-7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94(t, *J*-7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

*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<sup>-1</sup>): 3413, 3296, 1681, 1607, 1545, 1491, 1293; MS(*m/z*): 425(M<sup>+</sup>), 427(M<sup>+</sup>-2); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 8.33(d, *J*-1.8 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 8.18(d, *J*-9.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 8.02(dd, *J*-2.2, 9.0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.51(s, 1H, pyrazole C<sub>5</sub>-H), 6.82(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.07(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 5.07(sept, *J*-6.4 Hz, 1H, CH), 2.36(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28(d, *J*-6.4 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*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%, 노랑편 회색 결정을 얻었다. mp: 198-199 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3404, 3292, 1678, 1608, 1544, 1494, 1305; MS(*m/z*): 439(M<sup>+</sup>), 441(M<sup>+</sup>-2); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 8.33(d, *J*-2.0 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 8.18(d, *J*-8.9 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 8.01(dd, *J*-2.0, 8.8 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.55(s, 1H, pyrazole C<sub>5</sub>-H), 6.82(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.07(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 4.18(t, *J*-6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.38(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.01(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64(quint, *J*-7.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38(sext, *J*-7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92(t, *J*-7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

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 결정을 얻었다. mp: 172-174 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3422, 3306, 1686, 1608, 1544, 1495, 1293; MS(*m/z*): 495(M<sup>+</sup>), 497(M<sup>+</sup>-2); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 8.33(d, *J*-2.0 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H), 8.18(d, *J*-9.0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H), 8.02(dd, *J*-2.2, 9.0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.54(s, 1H, pyrazole

C<sub>5</sub>-H), 6.81(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.07(s, 1H, pyrazole C<sub>4</sub>-H), 4.10(d, *J*-5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.38(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75-1.52(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.15(m, 7H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89(t, *J*-7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

## 결과 및 고찰

전보<sup>8</sup>에서 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(7)를 출발 물질로 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 8을 치환 아닐린류, 슬파제들과 반응시키고, 화합물 9를 heteroacyl chloride류와 반응시켜 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리 개가 비접합된 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline 류를 합성하였다. 그리고 화합물 9를 alkyl (ethoxymethylene)cyanoacetate류와 반응시켜 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리 2개가 비접합된 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline 류를 각각 합성하였다.

화합물 8을 아닐린, 4-fluoroaniline, 4-chloroaniline, 4-bromoaniline 및 4-iodoaniline 등과 같은 치환 아닐린류와 에탄올 용매하에서 반응시켜 3-amino-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-iodoanilino)-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)quinoxaline(10e)을 각각 합성하였다(Scheme 1).

이들 화합물은 IR 스펙트럼에서 화합물 10a의 경우 744, 681 cm<sup>-1</sup>에서 mono-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠가 나타났으며, 화합물 10b-e는 826-812 cm<sup>-1</sup>부근에서 *p*-치환체의 C-H 면외굽힘진동 흡수띠가 나타났다. 그리고 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 11.27-11.02 ppm

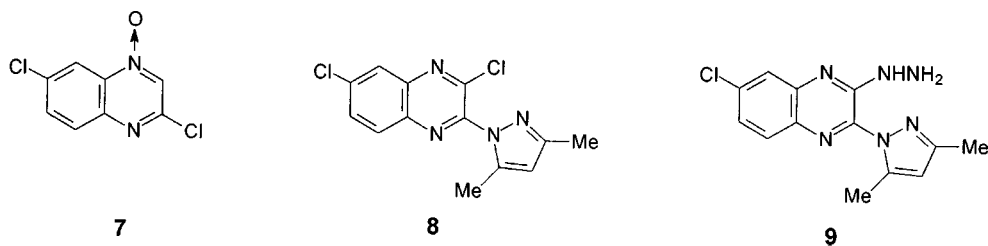
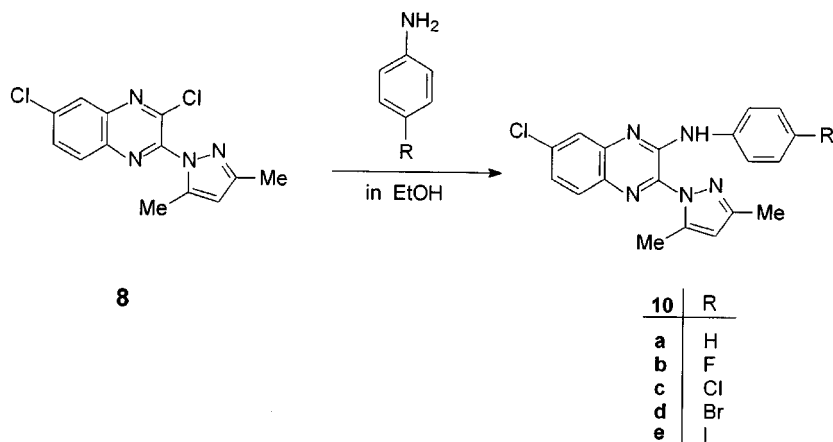
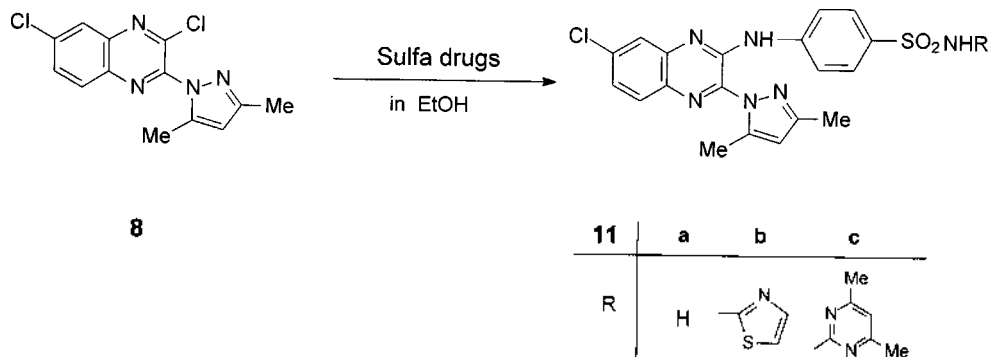


Chart 2.



Scheme 1.



Scheme 2.

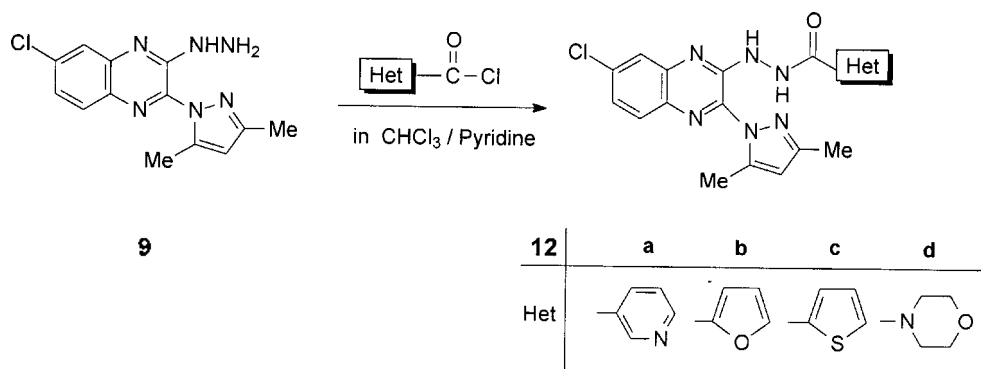
사이에서 나타난 NH 양성자 피이크. 6.37-6.14 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C<sub>1</sub>-H 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **8**을 항균성을 가지며 의약품으로 많이 사용되지 않는 sulfamide<sup>15</sup>인 sulfamylamide, sulfathiazole 및 sulfamethazine 등과 반응시켜 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-(4-sulfamoylanilino)quinoxaline(**11a**), 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N<sup>4</sup>-(2-thiazolyl)sulfamoylanilino]quinoxaline(**11b**) 및 6-chloro-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-[N<sup>4</sup>-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfamoylanilino]quinoxaline(**11c**)을 각각 합성하였다(Scheme 2).

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

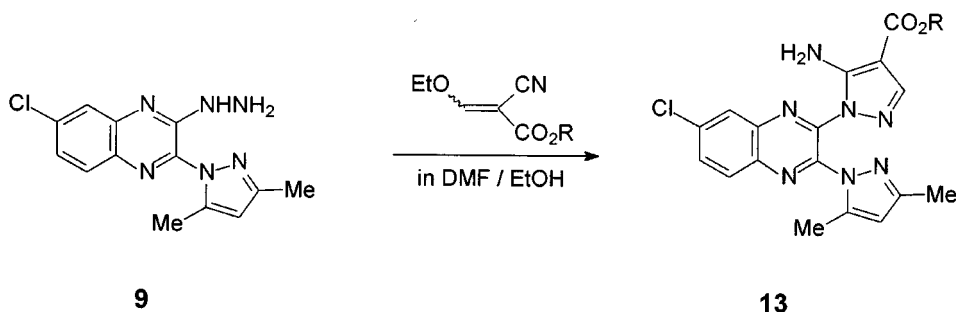
6.37-6.35 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C<sub>1</sub>-H 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

또한 화합물 **9**를 heteroacyl chloride류와도 반응시켰다. 즉, 화합물 **9**를 nicotinoyl chloride hydrochloride, 2-furoyl chloride, 2-thenoyl chloride 및 4-morpholinecarbonyl chloride와 클로로포름 피리딘 용매하에서 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-morpholinecarbonylhydrazino)quinoxaline(**12d**)을 각각 합성하였다(Scheme 3).

화합물 **12a**: IR 스펙트럼에서 1675-1626 cm<sup>-1</sup> 사이에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠 그리고 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 6.34-6.11 ppm 사이에서 나타난



Scheme 3.

R: a Me, b Et, c *n*-Pr, d *i*Pre *n*-Bu, f 2-Et(hex)

Scheme 4.

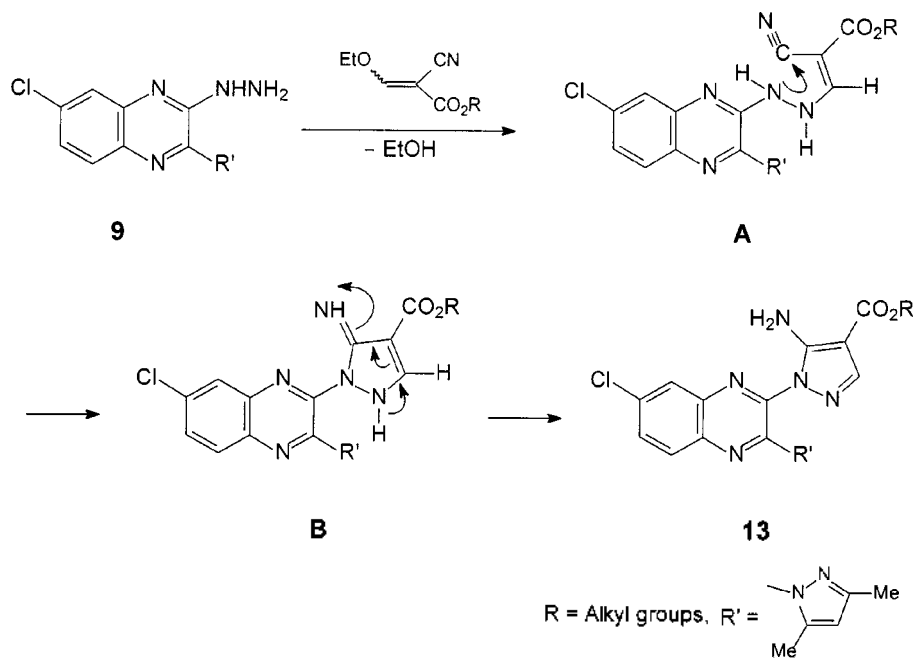
pyrazole C<sub>4</sub>-H 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

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]pyrazole-류를 합성하였다. 즉, 화합물 **9**를 methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, 2-ethylhexyl 등과 같은 알킬기를 가진 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류와 *N,N*-디메틸포름아미드 에탄올 용매하에서 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 **9**가 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate 류와 반응하면 에탄올 한 분자가 이탈되면서 중간체 **A**가 생성된다. 그리고 질소원자의 비공유전자가 니트릴기의 탄소원자를 공격하여 분자내 고리화반응으로 중간체 **B**가 생성된 다음 화합물 **13**이 생성된다고 생각하였다(Scheme 5).

이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 3422-3404 cm<sup>-1</sup>와 3306-3287 cm<sup>-1</sup>사이에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1696-1678 cm<sup>-1</sup> 사이에서 나타난 카



Scheme 5.

브로닐기의 신축진동 흡수띠로 확인하였다. 그리고  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서는 7.56-7.51 ppm 사이에서 나타나는 pyrazole C<sub>3</sub>-H 양성자 피이크와 6.86-6.81 ppm 사이에서 나타나는 이미노기 양성자 피이크, 6.07 ppm에서 나타나는 pyrazole C<sub>4</sub>-H 양성자 피이크로 확인하였으며, 또한 MS 스펙트럼으로도 확인하였다.

이상의 결과와 같이 quinoxaline의 C<sub>2</sub>-부분에 pyrazole 고리 1개가 비접합된 새로운 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline류와 quinoxaline의 C<sub>2</sub>- 및 C<sub>3</sub>-부분에 pyrazole 고리 2개가 비접합된 새로운 2,3-di(pyrazol-1-yl)quinoxaline류들 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 감사드립니다.

### 인용문헌

1. (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.; Kajiwar, 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. F.; 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. Horing, E. C. *Organic Syntheses*, Parham, W. E., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1955; 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.
-