

단 신

새로운 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxaline 유도체의 합성

김호식* · 정원영 · 이경환†

대구가톨릭대학교 화학과

†(주)이녹스 연구개발부

(2004. 11. 30 접수)

Synthesis of Novel 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxaline Derivatives

Ho Sik Kim*, Won Young Jeong, and Kyong Hwan Lee†

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

†R&D Center, Innox Corporation, Ansung 456-931, Korea

(Received November 30, 2004)

주제어: 1,2,4-트라이아조로[4,3-*a*]퀴녹살린류, 고리화, 탈수반응

Keywords: 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxalines, Cyclodehydration

서 론

헤테로고리 화합물 중에서 질소 헤테로고리 화합물인 pyrazole(1), quinoxaline(2), 1,2,4-triazole(3) 유도체들은 더욱과 같은 기본적인 구조를 가지고 있다(Chart 1).

위와 같은 헤테로고리 화합물들은 항균성, 항염증성, 혈압강하성, 제조성 및 합성성 등과 같은 다양한 생리활성을 가지는 것이 많다고 보고^{1,2}되어 있어서 유기화학자들의 관심의 대상이 되어왔다.

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 quinoxaline 고리에 pyrazole 또는 1,2,4-triazole 고리가 결합 및 비결합된 quinoxaline류(4-8)를 합성한 바 있다(Chart 2).^{3,7}

따라서 본 연구에서는 진보^{3,8}에 이어서 2,6-dichloro-

quinoxaline 4-oxide (10) 또는 3-methyl-2(1*H*)-quinoxalinone (13)을 출발물질로 하여 quinoxaline 고리에 pyrazole 고리가 비결합되고 1,2,4-triazole 고리가 결합된 4-pyrazolyl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline류(12)와 quinoxaline 고리에 1,2,4-triazole 고리가 결합된 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline류(17)를 각각 합성하였다.

실 험

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 징제하지 않고 그대로 사용하였고 용매는 Et₂O를 주로 사용하였다. 출발물질로 사용한 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide(10)^{9,11}와 3-methyl-2(1*H*)-quinoxalinone (13)^{12,13}은 문헌에 일러진 방법으로 합성하였다. 녹는점은 Haake Buchler사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Genesis II FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었으며, ¹H NMR 스펙트럼 및 ¹³C NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 분광계를 사용하여 얻었다.

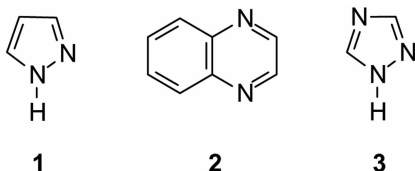


Chart 1

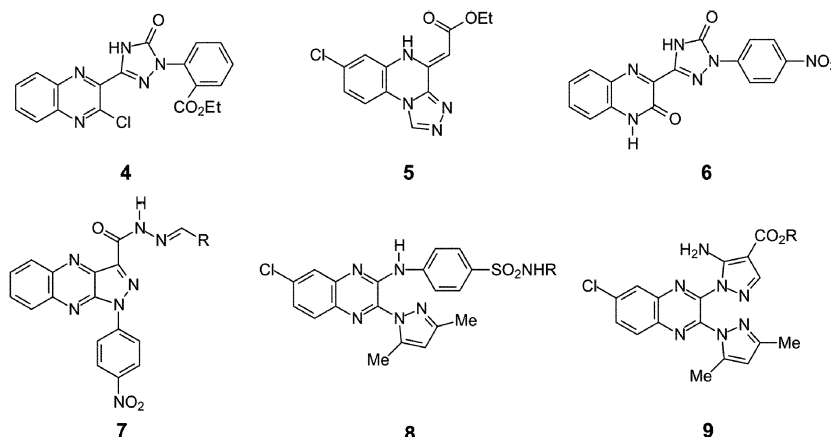


Chart 2

화합물의 합성

4-Pyrazolyl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline류 (12)

의 합성(일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 200 mL 플라스크에 화합물 11a(1 g, 2.55 mmol), phosphoryl chloride 15 mL, 그리고 1,2-dichloroethane 30 mL를 넣고 기름중탕에서 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 얼음물 150 mL에 가하고 ethyl acetate로 추출하여 이 용액을 2N NaOH, 물, 그리고 NaCl 수용액으로 세척하였다. 용액을 증발제거하고 생성된 결정을 감압여과한 후 에탄올로 재결정하여 인한 등황색 결정인 8-chloro-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1-(3-pyridyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline(12a) 0.60 g(수득률 63%)을 얻었다. mp: 242-244; IR (KBr, cm^{-1}): 1610, 1501, 1461, 1360; MS (m/z): 375 (M^+), 377 ($M^+ + 2$); ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 9.08-8.97 (m, 2H, pyridine $\text{C}_6\text{-H}$ and $\text{C}_7\text{-H}$ doublet at 8.99, $J=1.8$ Hz), 8.10 (dt, $J=2.2$, 8.0 Hz, 1H, pyridine $\text{C}_5\text{-H}$), 8.02 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.73-7.54 (m, 2H, pyridine $\text{C}_2\text{-H}$ and $\text{C}_7\text{-H}$ dd at 7.59, $J=2.2$, 8.6 Hz), 7.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, pyridine $\text{C}_4\text{-H}$), 6.24 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_4\text{-H}$), 2.71 (s, 3H, pyrazole CH_3), 2.46 (s, 3H, pyrazole CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ): 152.88, 152.52, 150.41, 147.71, 143.41, 142.33, 141.38, 137.59, 134.62, 133.79, 131.53, 128.93, 125.81, 124.32, 123.97, 115.74, 110.70, 14.26, 13.83.

8-Chloro-1-(2-furyl)-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline (12b). 노란색 결정, 수율: 61%; mp: 212-214; IR (KBr, cm^{-1}): 1602, 1503, 1453, 1359; MS (m/z): 364 (M^+), 366 ($M^+ + 2$); ^1H NMR

(CDCl_3 , δ): 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.87 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, furan $\text{C}_5\text{-H}$), 7.62 (dd, $J=2.2$, 8.6 Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.21 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, furan $\text{C}_3\text{-H}$), 6.82 (dd, $J=1.8$, 3.3 Hz, 1H, furan $\text{C}_4\text{-H}$), 6.23 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_4\text{-H}$), 2.68 (s, 3H, pyrazole CH_3), 2.45 (s, 3H, pyrazole CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ): 152.80, 145.28, 143.38, 140.97, 140.25, 134.94, 133.84, 131.05, 128.86, 128.42, 125.64, 116.78, 116.72, 112.71, 110.60, 108.20, 14.25, 13.81.

8-Chloro-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1-(2-thienyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline (12c). 인한 분홍색 결정, 수율: 79%; mp: 221-223; IR (KBr, cm^{-1}): 1609, 1505, 1463, 1354; MS (m/z): 380 (M^+), 382 ($M^+ + 2$); ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.83 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, thiophene $\text{C}_5\text{-H}$), 7.63-7.35 (m, 4H, $\text{C}_7\text{-H}$, thiophene $\text{C}_4\text{-H}$ and thiophene $\text{C}_3\text{-H}$), 7.29 (1H, $\text{C}_8\text{-H}$, overlapping with CDCl_3 signal), 6.23 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_4\text{-H}$), 2.69 (s, 3H, pyrazole CH_3), 2.46 (s, 3H, pyrazole CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ): 152.71, 143.63, 143.31, 142.23, 141.28, 134.61, 133.79, 132.13, 131.20, 130.97, 128.74, 128.25, 126.29, 126.00, 115.98, 110.54, 14.25, 13.75.

8-Chloro-4-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-1-(4-morpholinyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline (12d). 진한 노란색 결정, 수율: 41%; mp: 231-233; IR (KBr, cm^{-1}): 1608, 1509, 1434, 1359; MS (m/z): 383 (M^+), 385 ($M^+ + 2$); ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 8.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.60 (dd, $J=2.2$, 8.7 Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.18 (s, 1H, pyrazole $\text{C}_4\text{-H}$), 4.25-3.85 (m, 4H,

CH₂-O-CH₂), 3.58-3.38 (m, 4H, CH₂-N-CH₂), 2.65 (s, 3H, pyrazole CH₃), 2.42 (s, 3H, pyrazole CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 155.31, 152.51, 143.19, 142.52, 140.43, 134.45, 133.47, 130.64, 128.05, 126.32, 115.94, 110.40, 66.24, 51.31, 14.17, 13.76.

2-(Heteroacylhydrazino)-3-methylquinoxaline류 (16)의 합성 (일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 200 mL 플라스크에 화합물 **15** (1.0 g, 5.75 mmol), 2-furoyl chloride (0.74 g, 5.75 mmol), 클로로폼 30 mL, 그리고 피리딘 10 mL를 넣고 실온에서 18시간 교반시켰다. 이 용액에 물 20 mL를 가한 후 2.5N HCl 용액으로 pH 1-2로 만든 다음 클로로폼으로 추출하였다. 용매를 증발제거한 후 생성된 결정을 감압여과하고 에탄올로 재결정하여 노란색 결정인 2-(furoylhydrazino)-3-methylquinoxaline (**16a**) 0.72 g (수득률 47%)을 얻었다. mp: 222-224; IR (KBr, cm⁻¹): 3280, 1633, 1590, 1537, 1303; MS (m/z): 268 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.48 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, NH), 7.98-7.34 (m, 5H, aromatic H and furan C₃-H), 7.31 (d, J=3.2 Hz, 1H, furan C₃-H), 6.71 (dd, J=1.8, 3.3 Hz, 1H, furan C₄-H), 2.61 (s, 3H, CH₃).

3-Methyl-2-(thenoylhydrazino)quinoxaline (16b). 노란색 결정, 수율: 54%; mp: 226-228; IR (KBr, cm⁻¹): 3336, 3286, 1661, 1508, 1328; MS (m/z): 284 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.61 (s, 1H, NH), 9.17 (s, 1H, NH), 7.99 (d, J=3.4 Hz, 1H, thiophene C₃-H), 7.92-7.20 (m, 5H, aromatic H and thiophene C₃-H), 7.25 (t, J=5.2 Hz, 1H, thiophene C₄-H), 2.62 (s, 3H, CH₃).

3-Methyl-2-(morpholinecarbonylhydrazino)quinoxaline (16c). 연한 갈색 결정, 수율: 40%; mp: 185-187; IR (KBr, cm⁻¹): 1638, 1271, 1115; MS (m/z): 287 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 8.80 (s, 1H, NH), 8.75 (s, 1H, NH), 7.86-7.32 (m, 4H, aromatic H), 3.65 (t, J=5.0 Hz, 4H, CH₂-N-CH₂), 3.44 (t, J=5.0 Hz, 4H, CH₂-O-CH₂), 2.56 (s, 3H, CH₃).

4-Methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline류 (17)의 합성 (일반적인 방법). 환류냉각기가 부착된 200 mL 플라스크에 화합물 **16a** (1g, 1.86 mmol), phosphoryl chloride 15 mL, 그리고 1,2-dichloro-ethane 30 mL를 넣고 기름증탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 얼음물 150 mL를 가하고, ethyl acetate로 추출한 다음 이 용액을 불로 세척하였다. 용매를 증발제거한 후 생성된 결정을 감압여과하고 에

탄올로 재결정하여 연한 황토색 결정인 1-(2-furyl)-4-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline (**17a**) 0.44 g (수득률 47%)을 얻었다. mp: 172-174; IR (KBr, cm⁻¹): 1516, 1412, 1371; MS (m/z): 250 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 8.22-7.20 (m, 6H, aromatic H, furan C₃-H and C₄-H), 6.92 (dd, J=2.0, 3.5 Hz, 1H, furan C₄-H), 2.91 (s, 3H, CH₃).

4-Methyl-1-(2-thienyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline (17b). 연한 황토색 결정, 수율: 23%; mp: 138-140; IR (KBr, cm⁻¹): 1507, 1407; MS (m/z): 266 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 8.18-7.36 (m, 7H, aromatic H, thiophene C₃-H, C₄-H and C₅-H), 2.91 (s, 3H, CH₃).

결과 및 고찰

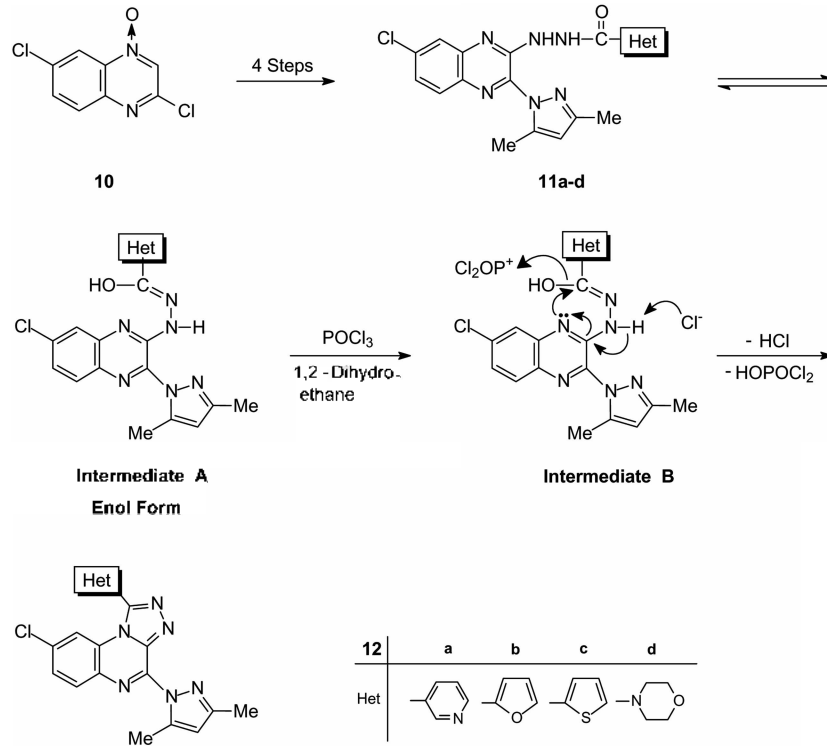
전보^{7,8}에서 2,6-dichloroquinoxaline 4-oxide (**10**)를 출발물질로 하여 4단계의 합성과정을 거쳐 6-chloro-2-(3,5-dimethyl-1-yl)-3-(heteroacylhydrazino)quinoxaline 류 (**11**)를 합성한 바 있다.

본 연구에서는 전보⁷에서 합성한 화합물 **11**을 phosphoryl chloride와 1,2-디클로로에탄 혼합용액에서 가열하여 화합물 **12**를 각각 합성하였다(Scheme 1).

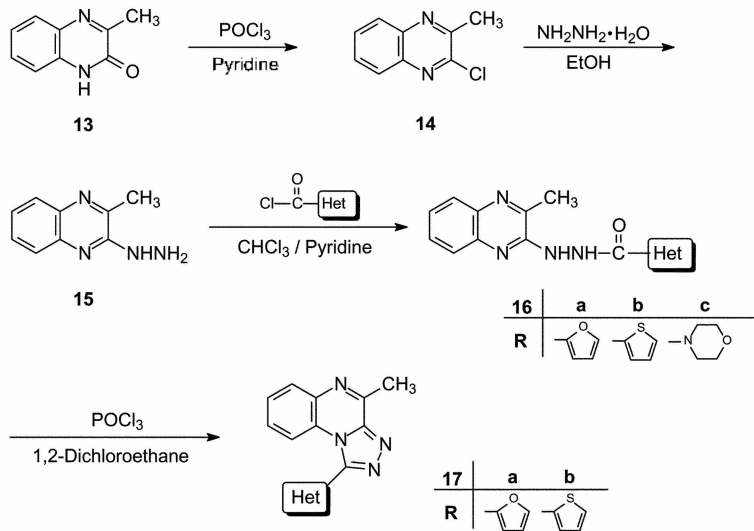
화합물 **11**은 중간체 **A**와 같은 enol형의 토토머로 존재가 가능한데 여기에 phosphoryl chloride를 반응시키면 중간체 **B**에서와 같이 C1와 POCl₂에 의해 HCl 및 HOPOCl₂가 한 분자씩 이탈되는 고리화 탈수반응에 의하여 pyrazole 고리가 결합된 tricyclic 화합물인 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline류(**14**)가 생성된 것으로 생각하였다.

화합물 **12**는 IR 스펙트럼에서 화합물 **11**의 경우에 1675-1626 cm⁻¹ 사이에서 나타났던 카르보닐기의 신축 진동 흡수띠가 없어진 것과 ¹H NMR 스펙트럼에서 6.24-6.18 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C₄-H 양성자 피크, 2.71-2.65 ppm과 2.46-2.42 ppm 사이에서 각각 나타난 pyrazole 고리의 두개의 메틸기의 양성자 피크, 그리고 ¹³C NMR 스펙트럼 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이번에는 3-methyl-2(1H)-quinoxalinone(**13**)을 출발 물질로 하여 phosphoryl chloride로 염소화반응시켜 2-chloro-3-methylquinoxaline(**14**)을 합성¹⁴한 다음, 에탄올 용매하에서 hydrazine hydrate로 hydrazinolysis 시켜 2-hydrazino-3-methylquinoxaline(**15**)을 합성하였다.¹⁵ 그리고 화합물 **15**를 피리딘 존재하에서 클로로폼 용



Scheme 1



Scheme 2

매에서 heteroacyl chloride류와 반응시켜 hydrazino기가 아실화된 화합물 16을 각각 합성하였다(Scheme 2).

화합물 16의 구조확인인 1661-1633 cm⁻¹ 사이에서

나타난 카르보닐기의 흡수띠. 그리고 ¹H NMR 스펙트럼에서 2.62-2.56 ppm 사이에서 나타난 quinoxaline 고리의 3번 탄소에 결합된 메틸기의 양성자 피크 및

MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 또한 hydrazide 유도체인 화합물 16을 phosphoryl chloride와 1,2-디클로로에탄 혼합용액에서 가열시켜 Scheme 1과 같이 고리화탈수반응에 의해 tricyclic 화합물인 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline류(17)를 각각 합성하였는데 화합물 17c는 합성되지 않았다(Scheme 2).

화합물 17의 구조확인 IR 스펙트럼에서 화합물 16에서 나타났던 카르보닐기의 흡수띠가 나타나지 않은 것과 ¹H NMR 스펙트럼에서 2.91 ppm에서 나타난 메틸기의 양성자 피크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이상의 결과와 같이 새로운 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxaline 류를 합성하였는데, 앞으로 합성한 화합물에 대하여 생리활성에 대한 연구도 계속 진행하여 신항생물질 및 신농약 개발의 활용여부에 관해서도 연구되어야 할 것이다.

인용문헌

- (a) Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; 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*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1996; Vol. 6, pp 234-278.
- 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.
- Brown, D. J. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Supplement II. Quinoxalines*; Taylor, E. C., Wipf, P., Weissberger, A., Eds.; John Wiley & Sons: New Jersey, U.S.A., 2004.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1129.
- Kurasawa, Y.; Kureyama, T.; Yoshishiba, N.; Okano, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 781.
- 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.
- Kim, H. S.; Jeong, W. Y.; Choi, K. O.; Lee, S. U.; Kwak, S. T.; Lee, M. K. *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, *46*, 37.
- Kim, H. S.; Kwak, S. T.; Choi, K. O.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Fujiwara, N.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 103.
- Sakata, G.; Makino, K. *Chem. Lett.* **1984**, 323.
- Makino, K.; Sakata, G.; Morimoto, K.; Ochiai, Y. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2025.
- Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 871.
- L'Italien, J.; Banks, C. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3246.
- Leese, C. L.; Rydon, H. N. *J. Chem. Soc.* **1955**, 303.
- Krishnan, V. S. H.; Chowdary, K. S.; Dubey, P. K.; Vijaya, S. *Ind. J. Chem.* **2001**, *40B*, 565.
- Schleimitz, K. D.; Westphal, G.; Kppel, H.; Wasicki, H. *Pharmazie* **1980**, *35*, 84.