

## 항균성을 가진 Tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류의 합성

金浩植\* · 金銅恩 · Yoshihisa Kurasawa<sup>†</sup>

대구가톨릭대학교 자연과학대학 화학과

†日本 北里大學 藥學部

(2001. 5. 2 접수)

## Synthesis of Tetrazolo[1,5-*a*]quinoxalines with Antimicrobial Activity

Ho Sik Kim\*, Tong Eun Kim, and Yoshihisa Kurasawa<sup>†</sup>

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

<sup>†</sup>School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo 108-8641, Japan

(Received May 2, 2001)

**요 약.** 4-치환 tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류는 4-chlorotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(8) 또는 4-hydrazino[1,5-*a*]quinoxaline(9)으로 부터 합성하였다. *N,N*-디메틸포름아미드 용매에서 tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(12)을 환류시켜 1,2,4-triazolo[3,4-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(13)을 합성하였으며, 이것은 *N,N*-디메틸포름아미드 용매에서 화합물 9와 ethyl chloroformate를 반응시켜도 합성할 수 있었다. 화합물 9를 isothiocyanate류와 반응시켜 tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류(14)를 합성하였으며, 이것을 dimethyl acetylenedicarboxylate와 반응시켜 tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류(15)를 합성하였다. 그리고 화합물 9를 alkyl (ethoxymethylene)cynoacetate류와 반응시켜 tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류(18)를 합성하였다. 합성한 화합물 중에서 몇 가지는 몇 가지 균주에 대하여 항균성, 항진균성 또는 항조류성을 나타내었다.

**ABSTRACT.** The 4-substituted tetrazolo[1,5-*a*]quinoxalines were synthesized from 4-chlorotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(8) or 4-hydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(9). Refluxing of the tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(12) in *N,N*-dimethylformamide gave the 1,2,4-triazolo[3,4-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(13), which was also obtained by the reaction of compound 9 with ethyl chloroformate in *N,N*-dimethylformamide. The reaction of compound 9 with isothiocyanates in ethanol provided the tetrazolo[1,5-*a*]quinoxalines(14), whose reaction with dimethyl acetylenedicarboxylate afforded the tetrazolo[1,5-*a*]quinoxalines(15). The tetrazolo[1,5-*a*]quinoxalines(18) were obtained by the reaction of compound 9 with alkyl (ethoxymethylene)cynoacetates. Some of the compounds showed antibacterial, antifungal or algicidal activities against some strains.

### 서 론

질소 헤테로고리 화합물인 1,2,4-triazole, tetrazole, pyrazole, imidazole 그리고 quinoxaline 유도체들은 항균성, 살충성, 항염증성, 제조성, 혈압강하성 및 항당뇨성 등과 같은 생물학적 활성을 가지는 것이 많다고 보고되어 있다.<sup>1,2</sup>

본 연구실에서는 생리활성을 가지는 새로운 헤테로고리 화합물의 합성에 관한 연구를 하던 중 위와 같은

질소 헤테로고리 화합물의 유도체들이 여러 가지 용도에 사용되고 있다는 사실에 관심을 갖고 quinoxaline 고리에 1,2,4-triazole, tetrazole 그리고 pyrazole 고리가 접합 및 비접합된 quinoxaline류(1-6)를 합성하여 항균성을 조사한 바 있다(Chart 1).<sup>3-10</sup>

따라서 본 연구에서는 위와 같은 quinoxaline류를 합성한 경험을 기반으로 lactam type인 quinoxaline-2,3-dione(7)을 출발물질로 하여 여러 가지 시약과 반응시켜 quinoxaline 고리에 1,2,4-triazole, tetrazole, imidazole

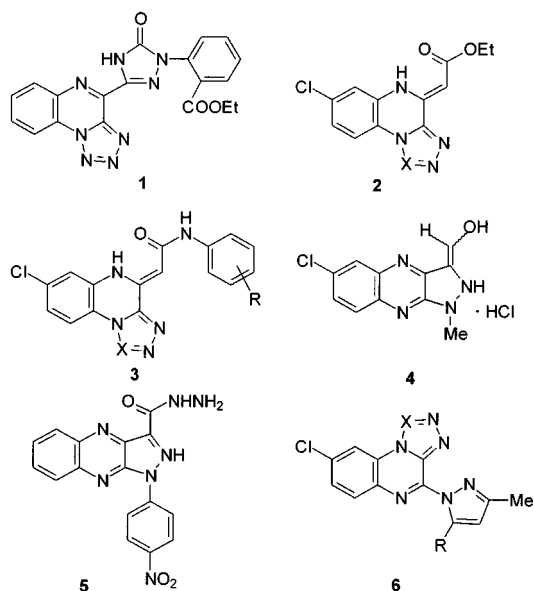


Chart 1

그리고 pyrazole 고리가 전합 및 비전합된 새로운 tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류를 합성하였으며, 합성한 화합물에 대한 항균성도 조사하였다.

## 실 험

### 시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 특급품을 정제하지 않고 사용하였으며, 용매는 EP급을 주로 사용하였다. 녹음·짐은 Haake Buchler사의 디지털 녹음·짐 측정장치로써 얻었고 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Mattson Polaris FT-IR 분광광도계를 사용하여 얻었으며, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Varian Gemini-200(200 MHz) 분광계를 사용하여 얻었다. 그리고 Mass 스펙트럼은 Shimadzu GC/MS QP-5000 및 QP-5050 분광계를 사용하여 얻었다.

### 화합물의 합성

Quinoxaline-2,3-dione(7), 4-Chlorotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(8) 및 4-Hydrazino[1,5-*a*]quinoxaline(9)의 합성. 이미 보고되어 있는 방법으로 합성하였다.<sup>11-17</sup>

4-Substituted phenylaminotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류(10)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(1 g, 4.9 mmol)과 아닐린류(10.8 mmol). 그리고 에탄올 50 mL를 넣고 불중탕에서 3시간 환류시켰다. 용매를 증발 제거시킨 후 에탄올을 가해 생긴 결정을

을 감압 여과하여 얻은 황토색 결정인 4-phenylaminotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(10a) 0.98 g(76%)을 얻었다. mp: 212-213 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3381, 1606, 1552, 760; MS(m/z): 262(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.65(s, 1H, NH), 8.45-7.05(m, 9H, aromatic).

4-(*p*-Methoxyphenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(10b)은 얻은 황토색 결정으로 1.30 g(91%) 얻었다. mp: 219-220 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3380, 1610, 1574, 1438; MS(m/z): 292(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.53(s, 1H, NH), 8.40-6.95(m, 8H, aromatic), 3.79(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-(*p*-Methylphenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(10c)은 황토색 결정으로 1.02 g(75%) 얻었다. mp: 208-209 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3357, 1606, 1570, 1429, 758; MS(m/z): 276(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.56(s, 1H, NH), 8.41-7.18(m, 8H, aromatic), 2.32(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-(*p*-Chlorophenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(10d)은 녹황색 결정으로 1.01 g(69%) 얻었다. mp: 242-243 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3344, 1608, 1565, 823, 762; MS(m/z): 296(M<sup>+</sup>), 298(M<sup>+</sup>-2); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.80(s, 1H, NH), 8.45-7.40(m, 8H, aromatic).

### Piperazinyltetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(11)의 합성.

환류 냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(0.5 g, 2.5 mmol)과 piperazine(0.43 g, 5 mmol), 그리고 클로로포름 30 mL를 넣고 불중탕에서 2시간 환류시켰다. 용매를 증발 제거시킨 후 물을 가해 생긴 결정을 감압 여과하고 에탄올로 세척하여 미색 결정인 화합물 11(0.33 g, 51%)을 얻었다. mp: 268-269 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1551, 1513, 1452, 1238; MS(m/z): 255(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 8.35(d, *J*=8.0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 7.95-7.48(m, 3H, aromatic), 4.37(t, *J*=4.5 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.10(t, *J*=4.9 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>), 2.89(s, 1H, NH).

### 4-Ethoxycarbonylhydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(12)의 합성.

#### 방법 1

환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 8(4.11 g, 20 mmol)과 ethyl carbazate(4.16 g, 40 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 불중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압 여과하고, N,N-디메틸포름아미드 에탄올로 세정

하이 인한 고동색 결정인 화합물 **12**(4.69 g, 86%)를 얻었다. mp: 227-228 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3235, 3184, 1692, 1485, 1244; MS(m/z): 274(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.55(brs, 1H, NH), 9.61(brs, 1H, NH), 8.39(d, *J*=7.8 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 7.95-7.40(m, 3H, aromatic), 4.14(d, *J*=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28(t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**방법 II**

환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1 g, 4.9 mmol)와 ethyl chloroformate(0.79 g, 7.5 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고, 에탄올로 세척하여 화합물 **12**(0.95 g, 70%)를 얻었으며, 이에 대한 분광학적 데이터는 방법 I 과 동일한 결과를 얻었다.

**6-Hydroxy-1,2,4-triazolo[3,4-c]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline(13)의 합성.**

**방법 I**

환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1 g, 4.9 mmol), ethyl chloroformate(0.79 g, 7.5 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL, 그리고 트리에틸아민 1 mL를 넣고 기름중탕에서 5시간 환류시켰다. 용매를 증발제기 시킨 후 물을 가하여 생긴 결정을 감압여과하고 에탄올로 세척하여 적색 결정인 화합물 **13**(0.85 g, 76%)를 얻었다. mp: 300 °C(dec.); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3115, 1705, 1491; MS(m/z): 227(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 13.30(s, 4 5H, OH), 10.23(s, 1 5H, NH), 8.89(d, *J*=8.1 Hz, 1H, C10-H), 8.40(d, *J*=8.0 Hz, 1H, C7-H), 7.95-7.55(m, 2H, aromatic).

**방법 II**

환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **12**(0.5 g, 1.8 mmol)와 *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL 및 트리에틸아민 1 mL를 넣고 기름중탕에서 1시간 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 생성된 결정을 감압여과하고, 에탄올로 세척하여 적색 결정인 화합물 **13**(0.33 g, 80%)를 얻었으며, 이에 대한 분광학적 데이터는 방법 I 과 동일한 결과를 얻었다.

**4-[2-(*N*-Substituted thiocarbamoyl)hydrazino]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline류(14)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **9**(1 g, 5 mmol)와 isothiocyanate류(9.6 mmol), 그리고 에탄올 50 mL를 넣고 물중탕에서 2시간 환류시켰다. 반응물을 실온

으로 냉각시킨 후 감압여과하여 연한 갈색 결정인 4-[2-(*N*-methylthiocarbamoyl)hydrazino]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline (**14a**) 1.01 g(74%)를 얻었다. mp: 195-196 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3217, 1664, 1564, 1481, 1336; MS(m/z): 274 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.96(s, 1H, NH), 10.40 (s, 1H, NH), 8.25(brs, 1H, NH), 8.07(d, *J*=8.2 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 7.60-7.20 (m, 3H, aromatic), 3.05(d, *J*=4.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-[2-(*N*-Ethoxycarbonylthiocarbamoyl)hydrazino]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline(**14b**)은 연한 갈색 결정으로 1.41 g(85%) 얻었다. mp: 219-220 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3349, 3270, 1721, 1540, 1280; MS(m/z): 332(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 11.82(s, 1H, NH), 11.52(s, 1H, NH), 11.14(s, 1H, NH), 8.65-7.10(m, 4H, aromatic), 4.25(q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-[*N*-(5-Methoxycarbonylmethylene-3-substituted-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)amino]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline(15)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 **14a,b**(3.6 mmol)와 dimethyl acetylenedicarboxylate(DMAD)(0.52 g, 3.6 mmol), 그리고 에탄올 30 mL를 넣고 물중탕에서 5시간 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후 생긴 결정을 감압여과하고 에탄올로 세척하여 5-관색 결정인 4-[*N*-(5-methoxycarbonylmethylene-3-methyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)amino]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline(**15a**) 0.8 g(58%)을 얻었다. mp: 247-248 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3439, 1720, 1637, 1332, 1209; MS(m/z): 384(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 10.91(s, 1H, NH), 8.15(d, *J*=8.0 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 7.80-7.25(m, 3H, aromatic), 6.78(s, 1H, vinylic H), 3.82(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

4-[*N*-(5-Methoxycarbonylmethylene-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)amino]tetrazolo[1,5-a]quinoxaline(**15b**)은 연한 황도색 결정으로 1.1 g (69%) 얻었다. mp: 240-241 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3170, 1761, 1707, 1647, 1564, 1317, 1188; MS(m/z): 442(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 12.12(brs, 1H, NH), 11.68(s, 1H, NH), 8.52-7.40(m, 4H, aromatic), 6.99(s, 1H, vinylic H), 4.17(q, *J*=6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17(t, *J*=6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Substituted benzylidenhydrazinotetrazolo[1,5-a]quinoxaline류(16)의 합성.** 환류냉각기가 부착된 100 mL

플라스크에 화합물 9(1 g, 5 mmol)와 알데히드류(5 mmol), 그리고 *N,N*-디메틸포름아미드 30 mL를 넣고 기름증탕에서 3시간 환류시켰다. 용매를 증발제거 시킨 후 에탄올을 가해 생긴 결정을 감압여과하고, *N,N*-디메틸포름아미드-에탄올로 재결정하여 적색 결정인 4-benzylidenehydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**16a**) 1.2 g(83%)을 얻었다. mp: 307-309; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3263, 1637, 758; MS(*m/z*): 290( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.15(s, 1H, NH), 8.70(s, 1H, hydrazone CH), 8.30-7.10(m, 9H, aromatic).

4-(*m*-Nitrobenzylidene)hydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**16b**)은 황색 결정으로 1 g(60%) 얻었다. mp: 235-236 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 1640, 1524, 1349; MS(*m/z*): 334( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.38(br, 1H, NH), 8.82(s, 1H, hydrazone CH), 8.60-7.20(m, 8H, aromatic).

4-(*p*-Methylbenzylidene)hydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**16c**)은 고동색 결정으로 1.05 g(69%) 얻었다. mp: 194-195 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 1638, 1484, 1331; MS(*m/z*): 303( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.11(brs, 1H, NH), 8.65(s, 1H, hydrazone CH), 8.28-7.20(m, 8H, aromatic), 2.38(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

4-(*p*-Methoxybenzylidene)hydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**16d**)은 연한 고동색 결정으로 1.2 g(75%) 얻었다. mp: 216-217 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320, 1634, 1605, 1483, 1254; MS(*m/z*): 319( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.06(brs, 1H, NH), 8.62(s, 1H, hydrazone CH), 8.20-7.00(m, 8H, aromatic), 3.85(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

4-(*p*-Chlorobenzylidene)hydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**16e**)은 황각색 결정으로 1.01 g(63%) 얻었다. mp: 229-230 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 1640, 1603, 1484, 757; MS(*m/z*): 323( $M^+$ ), 325( $M^+-2$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.19(brs, 1H, NH), 8.70(s, 1H, hydrazone CH), 8.30-7.22(m, 8H, aromatic).

4-Substituted heteromethylenehydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류(**17**)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 9(1 g, 5 mmol)와 furfural(10 mmol), 그리고 에탄올 50 mL를 넣고 불증탕에서 1시간 환류시켰다. 용매를 증발제거 시킨 후 에탄올을 가해 생긴 결정을 감압여과하고, 연한 황토색 결정인 4-[2-(2-furylmethylene)hydrazino]tetrazolo[1,5-*a*]qui-

noxaline(**17a**) 0.95 g(68%)을 얻었다. mp: 218-219 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3282, 1632, 1471, 1311, 760; MS(*m/z*): 279( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 12.42(s, 1H, NH), 11.17(s, 1H, NH), 8.51(s, 1H, hydrazone CH), 8.13(d,  $J=7.8$  Hz, 1H, furane C<sub>5</sub>-H), 7.98-7.29(m, 4H, aromatic), 7.20(d,  $J=3.4$  Hz, 1H, furane C<sub>3</sub>-H), 6.75(dd,  $J=1.7, 3.2$  Hz, 1H, furane C<sub>4</sub>-H).

4-[2-(2-Thienylmethylene)hydrazino]tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**17b**)은 주황색 결정으로 1.26 g(85%) 얻었다. mp: 204-205 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 1630, 1481, 1340, 712; MS(*m/z*): 295( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 11.73(s, 1H, NH), 11.03(s, 1H, NH), 8.84(s, 1H, hydrazone CH), 8.39(s, 1H, thiophene C<sub>5</sub>-H), 8.16-7.42(m, 4H, aromatic), 7.30-7.16(m, 2H, thiophene C<sub>3</sub>-H and C<sub>4</sub>-H).

4-(5-Amino-4-alkoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline류(**18**)의 합성. 환류냉각기가 부착된 100 mL 플라스크에 화합물 9(1 g, 5.0 mmol)와 alkyl (ethoxymethylene)cyanacetate(7.4 mmol), 그리고 에탄올 50 mL를 넣고 물증탕에서 2시간 환류시켰다. 용매를 실온으로 냉각시킨 후 생긴 결정을 감압여과하고, *N,N*-디메틸포름아미드-에탄올로 재결정하여 황색 결정인 4-(5-amino-4-methoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**18a**) 1.16 g(75%)을 얻었다. mp: 273-274 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 3304, 1679, 1443, 1311; MS(*m/z*): 310( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8.62(dd,  $J=3.2, 6.0$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 8.40(dd,  $J=3.1, 5.9$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 8.06(s, 1H, pyrazole C<sub>3</sub>-H), 7.98-7.88(m, 2H, aromatic), 7.85(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.81(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-(5-Amino-4-ethoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**18b**)은 갈색 결정으로 1.28 g(79%) 얻었다. mp: 270(dec.); IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3451, 3325, 1678, 1428, 1309; MS(*m/z*): 324( $M^+$ );  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 8.60(dd,  $J=2.5, 6.4$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 8.39(dd,  $J=3.3, 6.1$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H), 8.04(s, 1H, pyrazole C<sub>3</sub>-H), 7.98-7.87(m, 2H, aromatic), 7.85(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.28(q,  $J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33(t,  $J=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-(5-Amino-4-propoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**18c**)은 황색 결정으로 1.38 g(82%) 얻었다. mp: 266-267 °C; IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442, 3333,

1675, 1414, 1307; MS(*m/z*): 338(*M*<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 8.62(dd, *J*=3.2, 6.8 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.39(dd, *J*=3.4, 6.0 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.06(s, 1H, pyrazole C<sub>3</sub>-H), 7.98-7.88(m, 2H, aromatic), 7.84(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.20(t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73(sextet, *J*=7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98(t, *J*=7.3, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-(5-Amino-4-isopropoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**18d**)은 황갈색 결정으로 1.36 g(81%) 얻었다. mp: 294-295 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3449, 3337, 1678; MS(*m/z*): 338(*M*<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 8.61(dd, *J*=3.2, 6.2 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.39(dd, *J*=3.2, 6.2 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.01(s, 1H, pyrazole C<sub>3</sub>-H), 7.98-7.85(m, 2H, aromatic), 7.82(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.13(septet, *J*=6.2 Hz, 1H, CH), 1.33(d, *J*=6.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

4-(5-Amino-4-butoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**18e**)은 황색 결정으로 1.46 g(84%) 얻었다. mp: 216-217 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3453, 3345, 1682, 1428, 1310; MS(*m/z*): 352(*M*<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 8.61(dd, *J*=3.4, 6.1 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.39(dd, *J*=3.2, 6.2 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.05(s, 1H, pyrazole C<sub>3</sub>-H), 7.98-7.86(m, 2H, aromatic), 7.84(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.24(t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70(quintet, *J*=6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41(sextet, *J*=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.95(t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

4-[5-Amino-4-(2-ethylhexoxy)carbonylpyrazol-1-yl]-tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**18f**)은 황색 결정으로 1.54 g(82%) 얻었다. mp: 171-172 °C; IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3453, 3339, 1677, 1425; MS(*m/z*): 408(*M*<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 8.60 (dd, *J*=3.4, 6.5 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.39(dd, *J*=3.2, 6.3 Hz, 1H, C<sub>9</sub>-H), 8.03(s, 1H, pyrazole C<sub>3</sub>-H), 7.98-7.86(m, 2H, aromatic), 7.82(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.17(d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.55(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.18(m, 7H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.92(t, *J*=7.1 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

### 결과 및 고찰

본 연구에서는 *o*-페닐렌디아민과 oxalic acid dihydrate를 반응시켜 얻은 lactam type인 quinoxaline-2,3-dione(**7**)<sup>11,12</sup>을 출발물질로 하여 이것을 여러 가지 시약과 반응시켜 생물학적 활성이 기대되는 새로운 tetrazolo-

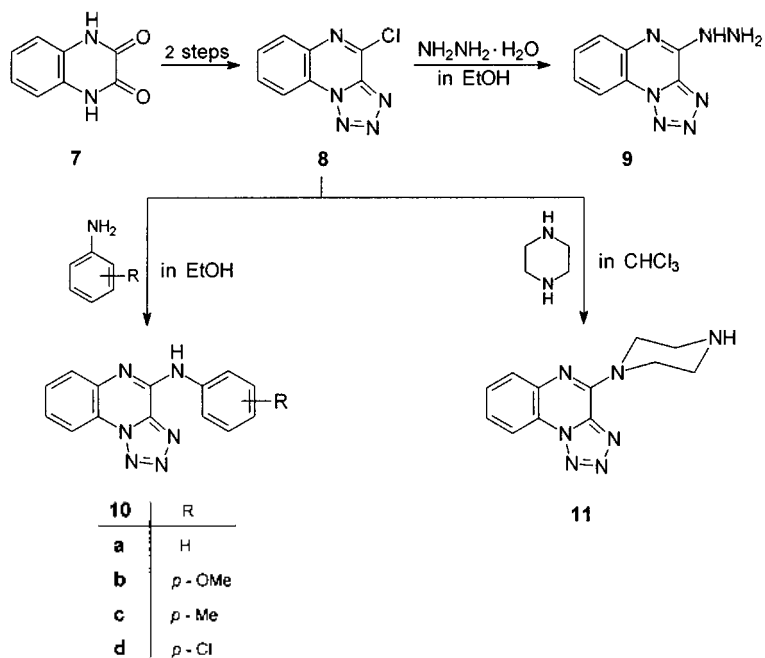
[1,5-*a*]quinoxaline류의 합성을 시도하였는데, 이들의 합성경로는 다음과 같다.

화합물 **7**을 phosphorous pentachloride로 염소화 반응시켜 항결핵성을 가진 2,3-dichloroquinoxaline을 합성한 다음,<sup>13,15</sup> hydrazine hydrate로써 hydrazinolysis시켜 2-chloro-3-hydrazinoquinoxaline을 합성하였다.<sup>16</sup> 이것을 니아조화 반응시켜 4-chlorotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**8**)을 합성한 다음, hydrazine hydrate와 반응시켜 4-hydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**9**)을 합성하였다.<sup>17</sup> 화합물 **8**을 1차 아민류인 치환 아닐린류와 반응시켜 4-(phenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**10a**), 4-(*p*-methoxyphenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**10b**), 4-(*p*-methylphenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**10c**) 및 4-(*p*-chlorophenylamino)tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**10d**)을 합성하였으며, 화합물 **8**을 2차 고리아민류인 piperazine도 반응시켜 4-piperazinyltetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**11**)을 합성하였다(Scheme 1).

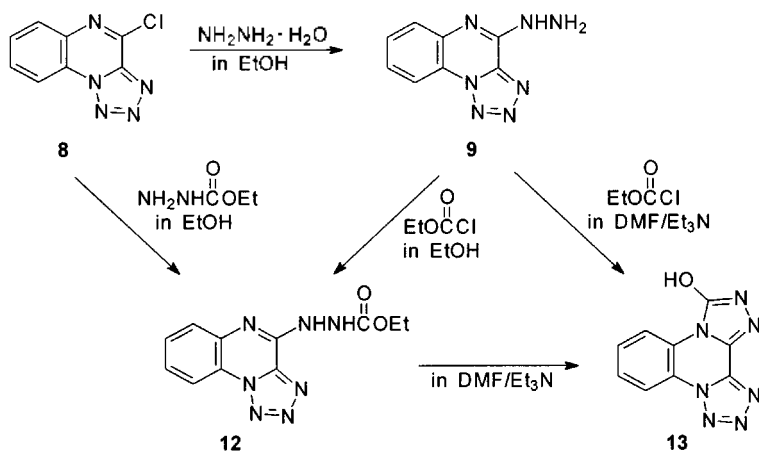
화합물 **10**은 IR 스펙트럼에서 화합물 **8**에 없던 3344-3380 cm<sup>-1</sup>에서 나타난 2차 아민의 신축진동 흡수띠와 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 10.80-10.53 ppm에서 나타난 NH 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 또 화합물 **11**은 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 4.37 ppm과 3.10 ppm에서 나타난 piperazine고리의 메틸렌 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

이번에는 화합물 **8**을 에탄올 용매하에서 ethyl carbazate와 반응시켜 4-ethoxycarbonylhydrazinotetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**12**)을 합성하였다. 또한, 화합물 **12**는 화합물 **9**를 에탄올 용매하에서 ethyl chloroformate와 반응시켜 합성할 수도 있었다(Scheme 2). 화합물 **12**는 IR 스펙트럼에서 1692 cm<sup>-1</sup>에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠와 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 4.14 ppm, 1.27 ppm에서 각각 나타난 에톡시기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 화합물 **12**를 *N,N*-디메틸포름아미드 용매에서 환류시켰더니 분자내 고리화반응이 일어나 6-hydroxy-1,2,4-triazolo[3,4-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline(**13**)이 생성되었다. 또한 화합물 **13**은 화합물 **9**와 ethyl chloroformate를 *N,N*-디메틸포름아미드 용매에서 환류시키기도 합성되었다(Scheme 2).

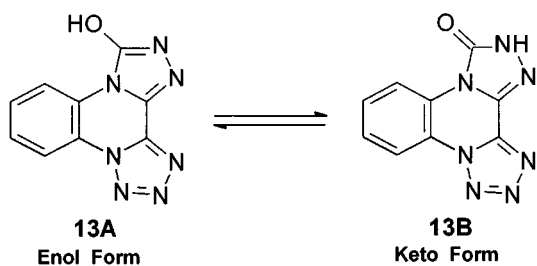
화합물 **13**은 두 가지 토포머, 즉 eno형(**13A**)과 keto형(**13B**)으로 존재<sup>18</sup>할 수 있는데(Scheme 3). 화합물 **13A**의 hydroxy기의 양성자 피이크는 13.30 ppm, 화합물 **13B**의 NH 양성자 피이크는 10.23 ppm에서 나타났



Scheme 1



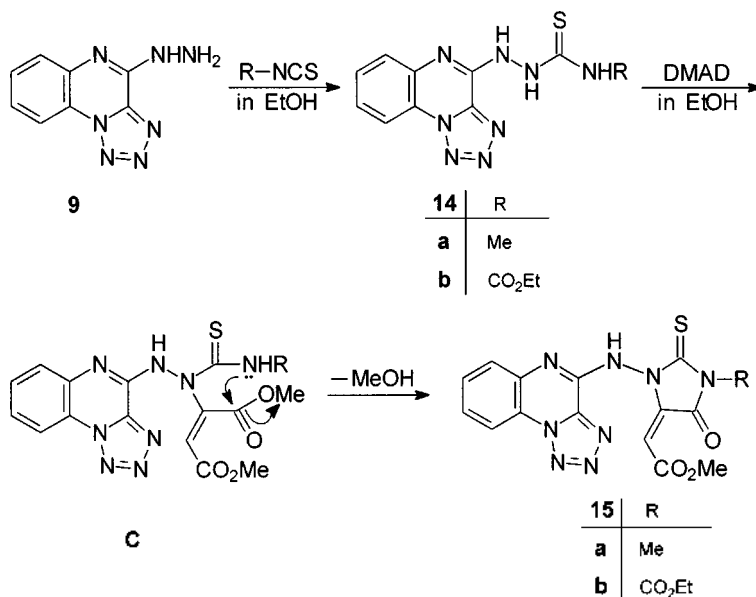
Scheme 2



Scheme 3

으며, 이들의 적분비가 4:1로서 enol형(13A)이 keto형(13B)보다 더 우세하게 존재한다는 것을 알았다.

한편 화합물 9를 에탄올 용매하에서 methyl isothiocyanate 또는 ethoxycarbonyl isothiocyanate와 반응시켜 4-[2-(*N*-methylthiocarbonyl)hydrazino]tetrazolo[1.5-*a*]quinoxaline(14a)과 4-[2-(*N*-ethoxycarbonylthiocarbonyl)hydrazino]tetrazolo[1.5-*a*]quinoxaline(14b)을 합성하였다. 그리고 화합물 14를 dimethyl acethylenedi-



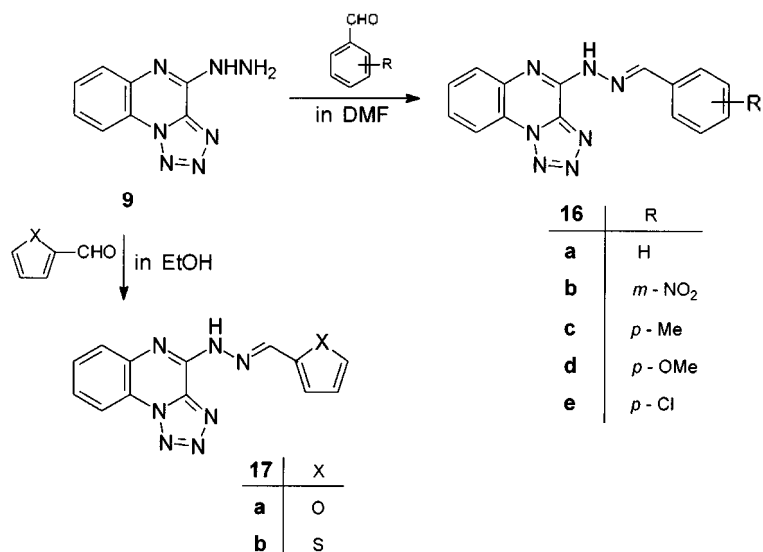
Scheme 4

carboxylate(DMAD)와 반응시키면 중간체 **C**를 거쳐 C-4위치에 imidazolidine 고리를 가진 4-[N-(5-methoxycarbonylmethylene-3-methyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)amino]tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**15a**) 및 4-[N-(5-methoxycarbonylmethylene-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)amino]tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**15b**)을 각각 합성할 수 있었다(Scheme 4). 화합물 **14**는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 3.06 ppm에서 나타난 메틸기 피크, 4.25 ppm과 1.29 ppm에서 나타난 에틸기의 양성자 피이크와 IR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다. 그리고 화합물 **15**는 화합물 **14**에서 나타나지 않았던 1700 cm<sup>-1</sup> 부근에서의 카르보닐기의 신축진동 피이크와 <sup>11</sup>NMR 스펙트럼에서 3.86 ppm 또는 3.82 ppm에서 나타난 메톡시 카르보닐기의 메틸기 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

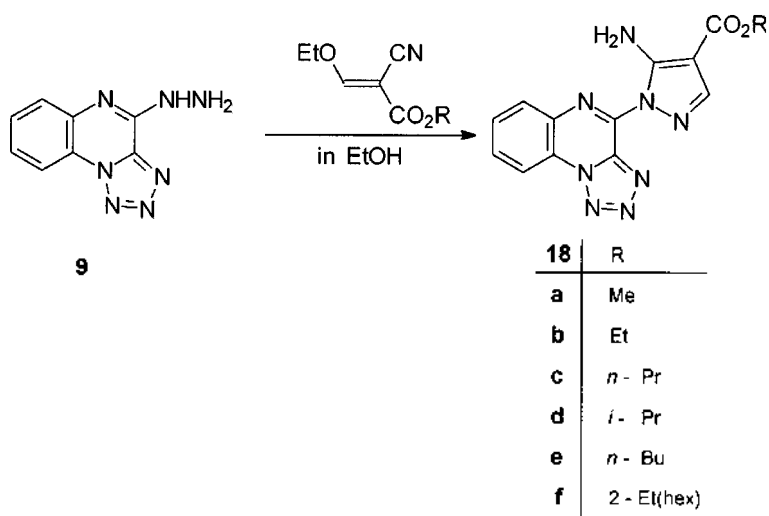
이번에는 화합물 **9**를 치환 벤즈알데히드류와 반응시켜 hydrazone류인 4-benzylidenehydrazinotetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**16a**), 4-(*m*-nitrobenzylidene)hydrazinotetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**16b**), 4-(*p*-methylbenzylidene)hydrazinotetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**16c**), 4-(*p*-methoxybenzylidene)hydrazinotetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**16d**) 및 4-(*p*-chlorobenzylidene)hydrazinotetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**16e**)을 합성하였다. 또한 화합물 **9**를 헥세노르 알데

히드류인 furfural과 2-thiophenecarboxaldehyde와 반응시켜 4-[2-(2-furylmethylene)hydrazino]tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**17a**)과 4-[2-(2-thienylmethylene)hydrazino]tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**17b**)을 각각 합성하였다 (Scheme 5). 이들 화합물의 확인은 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서 8.82-8.62 ppm에서 나타난 hydrazone CH의 양성자 피이크 및 IR, MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

한편 화합물 **9**를 에탄올 용매하에서 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류<sup>19,22</sup>와 반응시켜 4-(5-amino-4-alkoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1.5-a]quinoxaline 류(**18**)를 합성하였다. 즉 화합물 **9**를 methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, 2-ethylhexyl 등과 같은 alkyl (ethoxymethylene)cianoacetate류와 반응시켜 4-(5-amino-4-methoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**18a**), 4-(5-amino-4-ethoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**18b**), 4-(5-amino-4-propoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**18c**), 4-(5-amino-4-isopropoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**18d**), 4-(5-amino-4-butoxycarbonylpyrazol-1-yl)tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**18e**) 및 4-[5-amino-4-(2-ethylhexoxy)carbonylpyrazol-1-yl]tetrazolo[1.5-a]quinoxaline (**18f**)을 각각 합성하였다(Scheme 6). 이들 화합물의 확인은 IR 스펙트럼에서 3453-3422 cm<sup>-1</sup>와



Scheme 5



Scheme 6

3345-3304  $\text{cm}^{-1}$  사이에서 나타난 아미노기의 신축진동 흡수띠와 1682-1675  $\text{cm}^{-1}$  사이에서 나타난 카르보닐기의 신축진동 흡수띠, 그리고  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에서 8.06-8.01 ppm 사이에서 나타난 pyrazole C<sub>3</sub>-H의 양성자 피이크, 7.85-7.82 ppm 사이에서 나타난 아미노기의 양성자 피이크 및 MS 스펙트럼 등으로 확인하였다.

합성한 화합물 중 화합물 **10a**, **10d**와 **16b**는 *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여, 그리고 화합물 **11**은 *Escherichia*

*coli*에 대하여 항진균성 및 항균성을 각각 나타내었으며, 화합물 **10b-d**, **11**, **16a,b**와 **18b-d**는 *Selenastrum capricornutum* 또는 *Nitzschia closterium*에 대해서 항조류성을 나타내었다.

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



인용문헌

1. (a) Gurrall, P. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 4, pp 127-163. (b) Butler, R. N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 4, pp 621-678. (c) 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. (d) Grimmett, M. R. *Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 4, pp 77-220.
2. Cheesman, C. W. H.; Cookson, R. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Condensed Pyrazines*; Weissberger, A., Taylor, F. C., Eds.; John Wiley & Sons: New York, U.S.A., 1979; pp 1-290.
3. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1129.
4. Kurasawa, Y.; Kureyama, T.; Yoshishiba, N.; Okano, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 781.
5. Kurasawa, Y.; Yoshishiba, N.; Kureyama, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1149.
6. Kurasawa, Y.; Matsumoto, Y.; Ishikura, A.; Ikeda, K.; Hosaka, T.; Takada, A.; Kim, H. S.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1463.
7. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1511.
8. Kim, H. S.; Kurasawa, Y.; Yoshii, C.; Masuyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1111.
9. Kim, H. S.; Chung, J. Y.; Kim, E. K.; Park, Y. T.; Ilong, Y. S.; Lee, M. K.; Kurasawa, Y.; Takada, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1855.
10. Kim, H. S.; Kwag, S. T.; Choi, K. O.; Okamoto, Y.; Kajiwara, S.; Fujiwara, N.; Kurasawa, Y. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 103.
11. Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.
12. Mager, H. I. X.; Berends, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1958**, *77*, 842.
13. Cheeseman, G. W. H. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1170.
14. Tomoda, H.; Saito, S.; Ohishi, M.; Shiraishi, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, 2059.
15. Asano, K. *Yakugaku Zasshi* **1958**, *78*, 729.
16. Reddy Sastry, C. V.; Krishnan, V. S. H.; Narayan, G. K. A. S. S.; Vemana, K. *Ind. J. Chem.* **1991**, *30B*, 936.
17. Könnicke, A.; Lippmann, E. *Z. Chem.* **1978**, *18*, 92.
18. Kurasawa, Y.; Takada, A.; Kim, H. S. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1805.
19. Fuson, R. C.; Parham, W. E.; Reed, L. J. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 94.
20. Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3684.
21. Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4889.
22. Horing, E. C. *Organic Syntheses*; Parham, W. E., Reed, L. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, USA., 1955; Collective Vol. 3, pp 395-397.