

## 4,5- 치환 3-alkoxy-6-allylthiopyridazine 유도체 합성

권 순 경<sup>#</sup>

덕성여자대학교 약학대학

(Received May 29, 2002; Revised June 10, 2002)

### Synthesis of 4,5-substituted 3-alkoxy-6-allylthiopyridazine Derivatives

Soon-Kyoung Kwon<sup>#</sup>

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

**Abstract**—Through a modification of allicin structure a disagreeable odor and chemical instability of allicin can be improved. 3-Alkoxy-6-allylthiopyridazine derivatives exhibit a superior effect for prevention and treatment of hepatic diseases induced by carbon tetrachloride and aflatoxin B1 and for prevention of human tissues from radiation. These compounds inhibit also efficiently SK-Hep-1 cell proliferation through induction of apoptosis. So another 4,5-mono- or di-substituted 3-alkoxy-6-allylthiopyridazine derivatives were synthesized on purpose to find out SAR of allylthiopyridazine in hepatoprotective and hepatotherapeutic activities and to develop more effective drug candidate.

**Keywords** □ Pyridazine, alkoxyallylthiopyridazine, aryloxyallylthiopyridazine, hepatoprotective, hepatotherapeutic, SK-Hep-1 cell, aflatoxin B1, 1,2-diazine

간질환의 예방 및 치료효과가 있는 것으로 알려진 마늘기름의 주성분인 allicin은<sup>1~9)</sup> 악취와 불안정으로 인해 의약으로서의 개발이 불가능하므로 allicin 구조를 변형하여 약효의 개선은 물론 화학적으로 안정한 간질환 예방치료제 개발을 목표로 allylthiopyridazine 유도체를 합성하여 약효검색결과 기대했던 치료효과가 밝혀진 바 있다.<sup>10~12)</sup> 특히 3-alkoxy-6-allylthiopyridazine 유도체들은 경구투여에서 CCl<sub>4</sub> 유발독성<sup>12)</sup> 및 aflatoxin B1 유발 간독성에 대하여 GOT, GPT, cholesterol 값 개선 등으로 간 예방효과를 보였으며<sup>13)</sup> 또한 UV-C 조사에 대한 방어효과<sup>14)</sup> 및 방사선 방어효과, mEH(microsomal epoxide hydrolase) 및 GST (glutathione-S-transferase) 발현률증가,<sup>15)</sup> 간암세포주 SK-Hep-1 세포의 성장억제 및 암전이 억제효과 등이 밝혀진 바 있다.<sup>16)</sup> 3-Aryloxy-6-allylthiopyridazine 유도체들은 간질환 관련 생리효과가 일한 것으로 밝혀졌다.<sup>17)</sup>

본 논문에서는 allylthiopyridazine 유도체의 간질환 예방치료 효과에 대한 구조활성관계를 밝히기 위한 연구의 일환으로 pyridazine 핵의 4,5 위치에 치환기를 도입한 유도체를 합성하고

자 한다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

본 실험에 사용한 시약은 Aldrich, Sigma, Merck 등에서 구입하였고, 용매는 필요한 경우 증류하여 사용하였다. 용점 측정은 Fisher-Johns Melting Point apparatus와 Buchi 535 Melting Point apparatus를 사용하였다. NMR spectrum은 TMS를 표준 물질로 하여 300 MHz Gemini Varian NMR Spectrometer로 측정하였고, 용매는 acetone-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>을 사용하였다. Multiplicity는 s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet으로 약하여 표시하였다. IR spectrum은 Bruker Vector 22 FT-IR과 Perkin-Elmer 16F PC FT-IR을 사용하여 KBr pellet와 NaCl cell로 측정하였다. 반응의 진행은 silica gel 60F 254로 피막된 TLC plate (Merck)를 hexane : ethyl acetate = 5 : 1, chloroform : methanol = 10 : 1, chloroform : ethyl acetate = 10 : 1 등의 용매로 전개시켰으며, spot을 UV light 또는 iodine vapour로 확인하였다. Column chromatography는 silica gel 60 Å (70-230 mesh, Merck)을 사용하였다.

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-901-8393 (팩스) 02-901-8386  
(E-mail) kskwon@center.duksung.ac.kr

### 3, 6-Dihydroxy-4-methylpyridazine(2a)의 합성

Hydrazine monohydrate 3.4 ml(0.07 mol)에 정제수 50 ml를 가한 후 교반하면서 c-HCl 14 ml(0.14 mol)를 가하고 반응액이 끓는 상태가 되도록 가온했다. 반응혼합물이 환류하기 시작하면 citraconic anhydride(1a) 6.4 ml(0.07 mol)를 가하고 계속해서 3 시간 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 냉각한 후 석출한 결정을 여과하고 정제수로 세척했다. 끓는 정제수에 용해시켜 불순물을 제거한 후 재결정하여 무정형 백색 결정을 얻었다.

Yield : 8.46 g (95.8%), mp 284~286°C, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 1H×2, 2OH), 6.80 (s, 1H, CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,421 (OH), 3,050 (aromatic), 1,538 (N=N)

### 3,6-Dihydroxy-4,5-dimethylpyridazine(2b)의 합성

Hydrazine monohydrate 3.4 ml(0.07 mol)에 정제수 50 ml를 가한 후 교반하면서 c-HCl 14 ml(0.14 mol)를 가하고 반응액이 끓는 상태가 되도록 가온하였다. 반응혼합물이 환류하기 시작하면 2,3-dimethylmaleic anhydride(1b) 8.83 g(0.07 mol)을 가하고 계속해서 3시간 동안 환류시켰다. 2a의 합성방법과 동일하게 처리하여 무정형 백색 결정을 얻었다.

Yield : 9.10 g (92.8%), mp 298~300°C (dec.), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.00 (s, 3H×2, 2CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 1H×2, 2OH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,417 (OH), 2,950 (aromatic), 1,462 (N=N)

### 1,4-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(2c)의 합성

Hydrazine monohydrate 1.7 ml(0.035 mol)에 정제수 25 ml를 가한 후 교반하면서 c-HCl 7 ml(0.07 mol)를 가하고 반응액이 끓는 상태가 되도록 가온하였다. 반응혼합물이 환류하기 시작하면 3,4,5,6-tetrahydrophthalic anhydride(1c) 5.33 g(0.035 mol)을 가하고 계속해서 3시간 동안 환류시켰다. 2a의 합성방법과 동일하게 처리하여 침상의 백색 결정을 얻었다.

Yield : 5.47 g (94.0%), mp 298~300°C (dec.), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.65 (s, 2H×2, 2CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 2H×2, 2CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 1H×2, 2OH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,350 (OH), 3,052 (aromatic), 1,421 (N=N)

### 3,6-Dichloro-4-methylpyridazine(3a)의 합성

#### [Method A]

POCl<sub>3</sub> 30 ml에 완전히 건조한 3,6-dihydroxy-4-methylpyridazine(2a) 5.04 g (0.04 mol)을 가하고 7 시간 동안 환류시킨 후 과잉의 POCl<sub>3</sub>를 감압농축하여 얻어진 잔사에 소량의 얼음물을 넣고 교반했다. 액성이 염기성이 될 때까지 28% 암모니아 수용액을 가할 때 생성된 침전물을 여과한 후 ethanol에 녹여 불용성 물질을 제거하고 활성탄을 가하여 5 분간 환류하고 silicon dioxide에 통과시켜 탈색한 후 과잉의 ethanol을 감압증류로 농

축하여 미백색의 판상 결정을 얻었다.

Yield : 4.82 g (73.8%), mp 81~83°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.42 (s, 1H, CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,053 (aromatic), 1,569 (N=N), 738 (C-Cl)

#### [Method B]

습기를 완전히 배제한 상태에서 POCl<sub>3</sub> 6.25 g (0.03 mol)과 3,6-dihydroxy-4-methylpyridazine(2a) 1.27 g (0.01 mol)을 혼합하여 균일하게 분쇄하였다. 이 혼합물을 100 ml round bottom flask에 넣고 oil bath에서 100±5°C까지 서서히 가온하여 용융시켰다. 실온으로 냉각한 후 소량의 얼음물을 넣고 교반한 다음 method A와 동일하게 처리하여 미백색의 판상 결정을 얻었다.

Yield : 0.93 g (57.1%), mp 81~83°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.42 (s, 1H, CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,053 (aromatic), 1,569 (N=N), 738 (C-Cl)

### 3,6-Dichloro-4,5-dimethylpyridazine(3b)의 합성

POCl<sub>3</sub> 20 ml에 완전히 건조한 3,6-dihydroxy-4,5-dimethylpyridazine(2b) 2.80 g (0.02 mol)을 가하고, 3a의 합성방법과 동일하게 반응시켜 침상의 백색 결정을 얻었다.

Yield : 2.45 g (69.2%), mp 109~111°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (s, 3H×2, 2CH<sub>3</sub>), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,053 (aromatic), 1,538 (N=N), 737 (C-Cl)

### 1,4-Dichloro-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(3c)의 합성

POCl<sub>3</sub> 20 ml에 완전히 건조한 1,4-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(2c) 3.32 g (0.02 mol)을 가하고, 3a의 합성방법과 동일하게 반응시켜 침상의 백색 결정을 얻었다.

Yield : 2.68 g (66.0%), mp 148~150°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85 (s, 2H×2, 2CH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 2H×2, 2CH<sub>2</sub>), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,050 (aromatic), 1,580 (N=N), 750 (C-Cl)

### 3-Methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine(4e)과 3-methoxy-5-methyl-6-chloropyridazine(4f) 혼합물의 합성

무수 methanol 100 ml에 Na 금속 1.15 g (0.05 mol)을 가하여 용해시킨 후 3,6-dichloro-4-methylpyridazine(3a) 8.15 g (0.05 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후 과잉의 methanol을 감압농축하여 제거한 다음 ether 100 ml를 가해 10분 간 교반했다. Ether에 녹지 않는 불용성 물질을 제거하고 정제수 50 ml로 2회 세척한 후 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 ether를 감압농축하여 백색의 침상결정을 얻었다.

Yield : 7.41 g (93.4%), mp 56~58°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (d, 3H×2, 2CH<sub>3</sub>), 6.82-7.20 (m, 1H×2, 2CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,050 (aromatic), 2,850 (CH<sub>3</sub>), 1,463 (N=N), 814 (C-Cl)

**3-Methoxy-4,5-dimethyl-6-chloropyridazine(4g)의 합성**

무수 methanol 30 ml에 Na 금속 0.46 g (0.02 mol)을 가하여 용해시킨 후 3,6-dichloro-4,5-dimethylpyridazine(3b) 3.54 g (0.02 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후 4e의 합성방법과 동일하게 처리하여 백색의 침상 결정을 얻었다.

Yield : 2.63 g (76.2%), mp 80~82°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,050 (aromatic), 2,850 (aliphatic), 1,500 (N=N), 700 (C-Cl)

**1-Methoxy-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(4h)의 합성**

무수 methanol 30 ml에 Na 금속 0.34 g (0.015 mol)을 가하여 용해시킨 후 1,4-dichloro-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(3c) 3.05 g (0.015 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후 4e의 합성방법과 동일하게 처리하여 백색의 침상 결정을 얻었다.

Yield : 1.78 g (59.7%), mp 117~119°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85 (s, 2H×2, 2CH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 2H×2, 2CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,010 (aromatic), 2,900 (aliphatic), 1,510 (N=N), 750 (C-Cl)

**1-Methoxy-4-chlorophthalazine(4i)의 합성**

무수 methanol 50 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 가하여 용해시킨 후 1,4-dichlorophthalazine(3d) 1.99 g (0.01 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후 4e의 합성방법과 동일하게 처리하여 무정형의 백색 결정을 얻었다.

Yield : 1.81 g (92.8%), mp 92~94°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.90~8.25 (m, 1H×4, CH=CH-CH=CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,040 (aromatic), 2,870 (aliphatic), 1,570 (N=N), 710 (C-Cl)

**3-Ethoxy-4,5-dimethyl-6-chloropyridazine(4j)의 합성**

무수 ethanol 100 ml에 Na 금속 0.69 g (0.03 mol)을 가하여 용해시킨 후 3,6-dichloro-4,5-dimethylpyridazine(3b) 5.31 g (0.03 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후 4e의 합성방법과 동일하게 처리하여 미백색 결정을 얻었다.

Yield : 4.22 g (75.4%), mp 60~62°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.52 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,010 (aromatic), 2,910 (aliphatic), 2,905 (aliphatic), 1,560 (N=N), 750 (C-Cl)

**1-Ethoxy-4-chloro-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(4k)의 합성****합성**

무수 ethanol 100 ml에 Na 금속 0.69 g (0.03 mol)을 가하여 용해시킨 후 1,4-dichloro-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(3c) 6.09 g (0.03 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후 4e의 합성방법과 동일하게 처리하여 미백색 결정을 얻었다.

Yield : 5.98 g (93.7%), mp 105~107°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.80~2.65 (m, 2HP4, 4CH<sub>2</sub>), 4.52 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,100 (aromatic), 2,915 (aliphatic), 2,905 (aliphatic), 1,470 (N=N), 670 (C-Cl)

**1-Ethoxy-4-chlorophthalazine(4l)의 합성**

무수 ethanol 100 ml에 Na 금속 0.69 g (0.03 mol)을 가하여 용해시킨 후 1,4-dichlorophthalazine(3d) 5.97 g (0.03 mol)을 가하여 완전히 용해시켰다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후 4e의 합성방법과 동일하게 처리하여 침상의 백색 결정을 얻었다.

Yield : 5.02 g (80.2%), mp 76~78°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.70 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.92~8.20 (m, 1H×4, CH=CH-CH=CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,050 (aromatic), 2,980 (aliphatic), 2,900 (aliphatic), 1,580 (N=N), 750 (C-Cl)

**3-Chloro-4,5-dimethyl-6-allylthiopyridazine(5b)의 합성**

무수 methanol 40 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 allylmercaptane 0.93 ml (0.01 mol)을 혼합한 다음 3,6-dichloro-4,5-dimethylpyridazine(3b) 1.77 g (0.01 mol)을 가하고 1시간 동안 환류시켰다. Methanol을 감압농축하여 제거한 다음 ether 50 ml를 가해 10분간 격렬히 교반했다. Ether에 녹지 않는 불용성 물질을 제거하고 정제수 30 ml로 2회 세척한 후, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 ether를 감압농축한 후 황색의 oil상 잔류물을 얻었다. 이 잔류물은 TLC 상에서 5개 spot (Rf=0.8, 0.6, 0.5, 0.2, 0.1)이 나타나며 이중 Rf 0.5인 물질이 목적 화합물로서 column chromatography(hexane : ethyl acetate = 5 : 1)로 분리했다. 용출 용매를 감압농축하여 얻은 백색의 oil상 잔류물을 high vacuum으로 2시간 동안 건조하여 빙결하는 백색 결정을 얻었다.

Yield : 1.16 g (54.0%), mp 51~53°C, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (d, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.25 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.00 (m, 1H, CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,070 (aromatic), 1,500 (N=N), 770 (C-Cl)

**1-Chloro-4-allylthio-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(5c)의 합성**

무수 methanol 30 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 allylmercaptane 0.93 ml (0.01 mol)을 혼합한 다음 1,4-dichloro-5,6,7,8-tetrahydrophthalazine(3c) 2.03 g (0.01 mol)을 가하고 1

시간 동안 환류 시켰다. **5b**의 합성방법과 동일하게 처리하여 황색의 oil상 잔류물을 얻었다. 이 잔류물은 TLC 상에서 4개 spot ( $R_f=0.6, 0.5, 0.3, 0.1$ )이 나타나며 이중  $R_f 0.5$ 인 물질이 목적 화합물로서 column chromatography(hexane : ethyl acetate = 5 : 1)로 분리하여 **5b**의 방법과 동일하게 처리하여 결정을 얻었다.

Yield : 1.81 g (75.1%), mp 43~45°C,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85~2.65 (m, 2H $\times$ 4, 4CH<sub>2</sub>), 3.95 (d, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.25 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.00 (m, 1H, CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,010 (aromatic), 1,490 (N=N), 670 (C-Cl)

#### 1-Chloro-4-allylthiophthalazine(**5d**)의 합성

무수 methanol 30 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 allylmercaptane 0.93 ml (0.01 mol)을 혼합한 다음 1,4-dichlorophthalazine (**3d**) 1.99 g (0.01 mol)을 가하고 24시간 동안 환류했다. **5b**의 합성방법과 동일하게 처리하여 황색의 oil상 잔류물을 얻었다. 이 잔류물은 TLC 상에서 4개 spot ( $R_f=0.6, 0.5, 0.3, 0.1$ )이 나타나며 이중  $R_f 0.5$ 인 물질이 목적 화합물로서 column chromatography(hexane : ethyl acetate = 10 : 1)로 분리한 후 **5b**의 방법과 동일하게 처리하여 결정을 얻었다.

Yield : 1.27 g (53.6%), mp 76~78°C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.15 (d, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.30 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.10 (m, 1H, CH), 8.10 (m, 1H $\times$ 4, CH=CH-CH=CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,050 (aromatic), 1,520 (N=N), 780 (C-Cl)

#### 1-Methoxy-4-allylthiophthalazine(**6i**)의 합성

무수 methanol 30 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 allylmercaptane 0.93 ml (0.01 mol)을 혼합한 다음 1-methoxy-4-chlorophthalazine(**4i**) 1.95 g (0.01 mol)을 가하고 1시간 동안 환류했다. **5b**의 합성방법과 동일하게 처리하여 얻은 oil상 잔류물은 TLC 상에서 5개 spot ( $R_f=0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.2$ )가 나타나며 이중  $R_f 0.6$ 인 물질이 목적 화합물로서 column chromatography(hexane : ethyl acetate = 5 : 1)로 분리하여 **5b**의 방법과 동일하게 처리하여 결정을 얻었다.

Yield : 1.58 g (68.1%), mp 32~34°C,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.08 (d, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.26 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.10 (m, 1H, CH), 7.82~8.17 (m, 1H $\times$ 4, CH=CH-CH=CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,050 (aromatic), 2,900 (aliphatic), 1,570 (N=N)

#### 1-Ethoxy-4-allylthiophthalazine(**6l**)의 합성

무수 methanol 100 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 allylmercaptane 0.93 ml (0.01 mol)을 혼합한 다음 1-ethoxy-4-chlorophthalazine (**4l**) 2.09 g (0.01 mol)을 가하고 3시간 동안 환류했다. **5b**의 합성방법과 동일하게 처리하여 얻은 oil상 잔류물은 TLC 상에서 4개 spot ( $R_f=0.9, 0.7, 0.5, 0.4$ )가 나타나며

이중  $R_f 0.7$ 인 물질이 목적 화합물로서 column chromatography (hexane : ethyl acetate = 5 : 1)로 분리한 후 **5b**의 방법과 동일하게 처리하여 결정을 얻었다.

Yield : 0.79 g (32.1%), mp 44~46°C,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.10 (d, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.68 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.2<sup>-1</sup>(dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.10 (m, 1H, CH), 7.80-8.20 (m, 1H $\times$ 4, CH=CH-CH=CH), IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>) 3,040 (aromatic), 2,980 (aliphatic), 1,590 (N=N)

### 실험결과 및 고찰

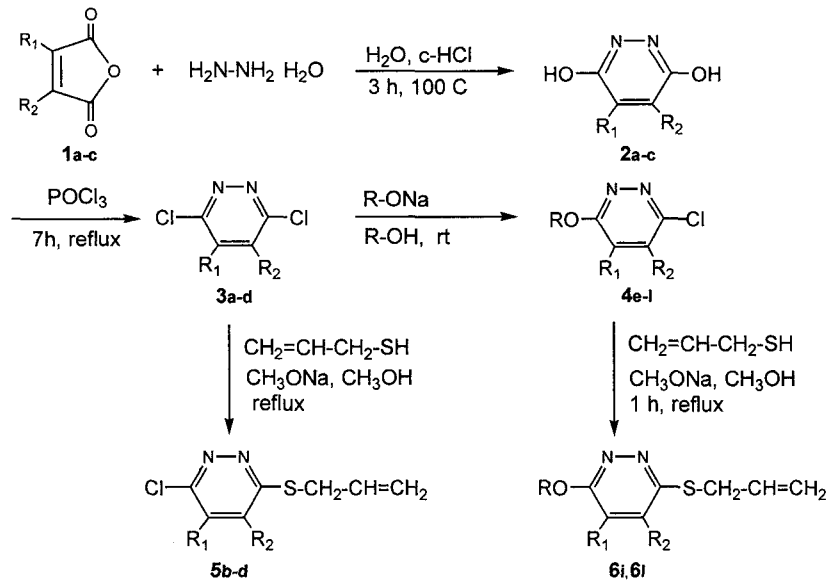
Pyridazine 합성법은 많이 알려져 있으나 일반적으로 까다롭고 수율이 낮다.<sup>18-20</sup> 본 연구에서는 maleic anhydride를 출발물질로 하는 간단하고 수율이 높은 Mizzi와 Spoerri<sup>21</sup>) 방법을 적용했다. Maleic anhydride 유도체와 hydrazine 염산염을 끓는 수용액 중에서 반응시켜 거의 정량적으로 목적화합물을 얻을 수 있었다. 이 반응은 환이 형성되기 전에 mono-hydrazide가 중간체로 형성되며, 이어서 탈수되면서 환이 완성된다. 환류 시작 후 30분 경이 되면 반응액 표면에 흰색 막이 생기고 반응액 전체가 불투명해 지면서 결정이 석출되는데 정제수를 보충하여 반응이 적절히 일어날 수 있도록 하였다. 3시간 동안 환류시키면 반응이 완료된다.

$^1\text{H-NMR}$  spectra에서는 환 형성 후 3,6-위치에 형성된 OH group이 3.30 ppm 부근에서 확인되며 4,5-위치의 치환기가 aliphatic인 경우 1.65-2.35 ppm에서 signal이 나타난다.

Hydroxyl 기의 염소화는 phosphoryl trichloride ( $\text{POCl}_3$ )나  $\text{PCl}_5$ 를 사용하여 수행했으며 비교적 높은 수율(73.8%)로 목적 화합물을 얻었다. 이 반응에서 중요한 점은 수분을 완전히 배제해야 하며 수분과 접촉하면 분해되어 염화수소가 생성된다. Hydroxyl 화합물들은  $\text{POCl}_3$ 에 용해되지 않으나 oil bath 내에서 가온하면 서서히 녹으면서 흰색 gas가 다량 방출된다. 반응이 진행됨에 따라 무색이었던 반응혼합물이 붉은 색을 띄기 시작하며 점차 진해져 자주색을 유지할 때를 반응의 종말점으로 하였다. 28% 암모니아 수용액을 가하여 염기성으로 하면 침전물이 석출되며 활성탄과 silicon dioxide를 이용하여 손쉽게 탈색할 수 있었다.

Pyridazine 핵은 전자 결핍 헤테로 고리로서 치환 반응이 쉽지 않다. 그러나 3번과 6번 위치의 Cl은 의외로 반응성이 좋다는 것이 밝혀진 바 있다.<sup>20</sup> 본 실험에서도 3번 위치의 Cl에 methoxy 기와 ethoxy기의 치환은 비교적 수율이 좋았고, 실온에서 1시간 정도면 완결되었다.

Pyridazine 핵에 allylthio기의 도입은 alkyl기 도입에 비해서 수율이 좋지 않았으며 3,6-dichloropyridazine 유도체와 allylmercaptane의 Na salt를 1 : 1 당량으로 반응시켰다. Sodium methoxide



a R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H ; b R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> ; c R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ; d R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> = -(CH)<sub>4</sub>- ; e R=R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H  
 f R=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H ; g R=R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> ; h R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ; i R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> = -(CH)<sub>4</sub>- ;  
 j R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> ; k R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ; l R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> = -(CH)<sub>4</sub>-

Scheme 1 – Synthesis of allylthiopyridazine derivatives.

용액에 allylmercaptane을 가해 Na-S-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>로 전환한 후 methanol 용매 중에서 염화물 유도체와 1시간 동안 환류시켰으며 반응시간을 연장해도 수율은 향상되지 않았다. Acid acceptor로서 triethylamine 존재 하에서 반응을 시도했으나 결과는 더욱더 좋지 않았다.

반응 중 생성된 NaCl을 제거하고 ether로 추출한 잔류물은 황 갈색을 띠는 oil상의 물질로, TLC상에서 4~5개의 spot을 나타냄으로 silica gel column chromatography (4 cm  $\Phi$   $\times$  40 cm)를 실시하였으며 용출용매로 hexane : ethyl acetate = 5 : 1 혹은 10 : 1를 사용했고 목적 화합물이 들어있는 부분만 모아 농축하여 미백색 침상 결정을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR spectrum에서는 4.00 ppm 전후에서 -SCH<sub>2</sub>가 doublet signal로, 5.25 ppm에 =CH<sub>2</sub>가, 6.00-6.10 ppm에서 -CH=가 multiplet signal로 나타나므로 기존 화합물에 allylthio기가 도입되었음을 명확하게 해주었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 2001학년도 덕성여자대학교 연구비 지원으로 이루어졌기에 감사합니다.

### 문헌

1) Dorant, E., Brandt, P. A., Goldbolm, R. A., Hermus, R. J. J. and

- Sturmans, F. : Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans; a critical view. *Br. J. Cancer* **67**, 424 (1993).
- 2) Sparnins, V. L., Barany, G. and Wattenberg, L. W. : Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo [a] pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* **9**(1), 131 (1988).
- 3) Hayes, M. A., Rushmore, T. H. and Goldberg, M. T. : Inhibition of hepatocarcinogenic responses to 1,2-dimethylhydrazine by diallyl sulfide, a component of garlic oil. *Carcinogenesis* **8**(8), 1155 (1987).
- 4) Dausch, J. G. and Nixon, D. W. : Garlic : A review of its relationship to malignant disease. *Preventive Medicine* **19**, 346 (1990).
- 5) Wargovich, M. J., Woods, C., Eng, V. W. S., Stephens, L. C. and Gray, K. : Chemoprevention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. *Cancer Res.* **48**, 6872 (1988).
- 6) Kim, B. H. and Lee, Y. S. : Study on the inhibitory effect of diallylsulfide and/or diallyldisulfide in the rat hepatocarcinogenesis. *J. Appl. pharmacol.* **3**, 279 (1995).
- 7) Rawls, R. : Turning on carcinogens. *C & EN*. p. 31 (Oct. 7. 1996).
- 8) Kim, S. G. and Novak, R. F. : The induction of Cytochrome P450 2E1 by nitrogen- and sulfur-containing heterocycles: Expression and molecular regulation. *Toxicol. appl. pharmacol.* **120**, 257 (1993).

- 9) Kim, S. G., Chung, H. J. and Cho, J. Y. : Molecular mechanism of alkyl sulfide-modulated carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity : The role of cytochrome P450 2E1, P450 2B and glutathione S-transferase expression. *J. pharmacol. exp. Ther.* **277**, 1058 (1996).
- 10) Kwon, S. K. : Pyridazine derivatives developed as medicines. *J. Appl. Pharmacol.* **8**, 347 (2000).
- 11) Lee, J. I., Park, H., Yun, Y. S. and Kwon, S. K. : An effective synthesis of 3-alkoxy-6-allylthiopyridazines. *J. Kor. Chem. Soc.* **45**, 386 (2001).
- 12) Kwon, S. K., Lee, E. B., Kim, M. K. and Park, Y. N. : Synthesis of allylthiopyridazine derivatives and hepatoprotective activities. *Duksung Bull. Pharm. Sci.* **9**, 3 (1998).
- 13) Kwon, S. K. and Shin, H. S. unpublished data.
- 14) Kwon, S. K. and Hyun, J. W. : Synthesis of allylthiopyridazine derivatives and their protective effects of UV-C irradiation. *Yakhak Hoeji* **44**, 9 (2000).
- 15) Kwon, S. K. and Seoul Pharma. Co. Ltd : Allylthiopyridazine derivatives and process for preparing the same. *U. S. Patent* 5,942,511 (1999).
- 16) Jung, M. Y., Kwon, S. K. and Moon, A. R. : Chemopreventive allylthiopyridazine derivatives induce apoptosis in KS-Hep-1 hepatocarcinoma cells through a caspase-3-dependent mechanism. *European J. Cancer.* **37**, 2103 (2001).
- 17) Kwon, S. K. and Kim, M. K. : Synthesis of aryloxyallylthiopyridazine derivatives. *Yakhak Hoeji* **46**, 89 (2002).
- 18) Drueg, J. : Pyridazine in der Azneimittelsynthese, *Angew. Chem.* **70**, 5 (1958).
- 19) Drueg, J., Meier, Kd. and Eichenberger, K. : Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe, Pyridazine I. Derivate der cyclischen Maleinsaeure- und Citraconsaeurehydrazids. *Helv. Chem. Acta.* **37**, 121 (1954).
- 20) Kocevar, M., Sranovnik, B. and Tisler, M. : Heterocycles, CI. Syntheses and Isomerizations of some allylthio nitrogen heterocycles. *Croatica Chemica* **45**, 457 (1973).
- 21) Mizzoni, R. H. and Spierri, P. E. : Synthesis in the pyridazine series. I. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1873 (1951).