

친핵 치환반응을 이용한 새로운 3-Allylthio-6-alkylthiopyridazine 유도체의 합성과 설계

박해선 · 박명숙[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received January 17, 2014; Revised February 10, 2014; Accepted February 13, 2014)

Design and Synthesis of New 3-Allylthio-6-alkylthiopyridazine Analogues via Nucleophilic Substitution Reaction

Hae-Sun Park and Myung-Sook Park[#]

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

Abstract — A new series of 3-allylthio-6-alkylthiopyridazines (**3**)~(**12**) was synthesized from dichloropyridazine (**1**) for development of candidates to retain anticancer activity of human breast cancer. The process involves allylthiolation and alkylation from 3,6-dichloropyridazine. 6-Substituted allylthiopyridazines (**3**)~(**12**) were prepared from 3-allylthiopyridazinyl chloride (**2**) via nucleophilic substitution with alkylthiol anion as nucleophile. 3-Allylthiopyridazinyl chloride (**2**) could be converted to pyridazines (**3**)~(**11**) using 1 equivalent of alkyl mercaptan at reflux temperature in methanol. 3,6-Diallylthiopyridazine (**12**) was synthesized from 3,6-dichloropyridazine (**1**) using allyl mercaptan (4 equivalent) and sodium hydroxide in methanol. Synthetic compounds were fully identified using NMR, IR, GC-MS data.

Keywords □ organosulfur compounds, allylthioalkylthiopyridazines, diallylthiopyridazines, nucleophilic substitution, thiolation

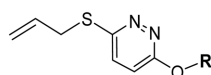
1944년 C. J. Cavallito는 다진 마늘(*Allium sativum*)에서 분리한 유기황화합물을 allicin으로 명명하였다.¹⁻³ Allicin은 마늘의 정유 성분으로 화학적으로 불안정하고 반응성이 높은 성질을 지니고 있다. 또한 allicin은 항산화성, 항미생물성, 항암성과 같은 탁월한 활성을 나타낸다는 보고도 있었다.⁴⁻⁷ 그러나 allicin은 저온상태의 수용액 중에서만 저장시간을 늘릴 수 있을 정도로 불안정하다. 이것은 자체적으로 분해반응을 일으켜 thioacrolein과 2-propensulfenic acid으로 전환되고, 수용액에서는 실온에서 diallyl disulfide, diallyl trisulfide로 분해되기도 한다. 이는 allicin 구조의 S-S결합이 약해서 쉽게 여러 가지 화학반응을 일으키게 만들기 때문이다. 이러한 성질로 말미암아 allicin은 간단한 분자이지만 많은 구조적 전환이 가능하다.³

본 연구에서는 약취와 불안정으로 인하여 의약품으로의 사용

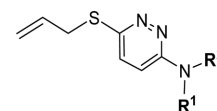
이 어려운 allicin의 구조를 변형시켜 약효의 개선은 물론 화학적으로 안정한 화합물의 합성을 목표로 하고 있다. Allicin의 약효 발현은 분자 구조적으로 분석해 볼 때 allylthio기가 약효와 관련이 있는 핵심 pharmacophore(약리단)일 것으로 추정하고 있다.^{8,9}

Pyridazine 모핵에 약리단인 allylthio기를 도입시키고 allylthio기의 para 위치에 전자공여기인 alkoxy기를 갖는 allylthioalkoxy-pyridazine 유도체가 간보호작용 및 간암세포 억제작용 등의 활성을 나타낸다는 사실이 보고된 바 있다(Fig. 1).¹⁰ 이와 같은 구조 활성관계에 기초하여 우리는 이미 다양한 allylthiopyridazine화합물들을 설계하고, alkoxy기 및 alkylamino기를 allylthiopyridazine 고리에 도입하였으며, 이들의 항암활성을 검색하여 보고하였다.¹¹⁻¹⁴

S. K. Kwon 등은 methylthio기, ethylthio기 및 propylthio기



R = methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, cyclohexyl



R¹, R² = methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, pentyl, hexyl, octyl

Fig. 1 – Reported allylthioalkoxy-pyridazines and allylthioalkylamino-pyridazines.

[#]Corresponding Author

Myung-Sook Park

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

Tel.: 02-901-8395 Fax.: 02-901-8386

E-mail: mspark@duksung.ac.kr

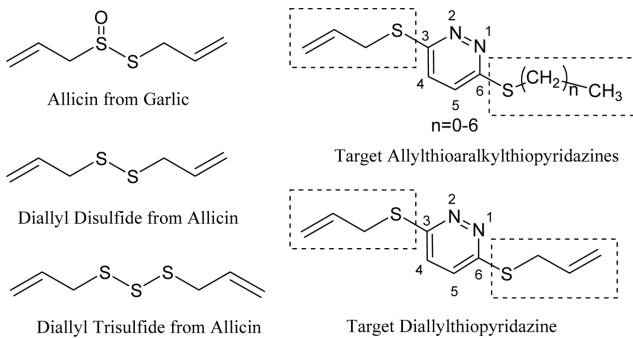


Fig. 2 – Allicin, organosulfur compounds from allicin, and target allylthioalkylthiopyridazines.

가 도입된 3-allylthio-6-alkylthiopyridazine 유도체의 합성과 간암활성에 대하여 최초로 보고하였다.¹⁵⁾ 이점에 착안하여 본 연구에서는 헤테로고리 화합물인 pyridazine에 allylthio기뿐만 아니라 다양한 alkylthio기를 도입시킨 새로운 화합물을 합성하고자 하였다. 즉, pyridazine 고리의 6번 위치 alkoxy기의 산소원자(O)를 isoteric atom인 유황원자(S)으로 치환시킨 새로운 화합물을 제조하고자 한다. 본 연구에서는 차세대 신규 항암후보물질을 도출하기 위하여 다양한 allylthioalkylthiopyridazine 유도체의 구조를 설계하여 합성하였다(Fig. 2). 최종 목표화합물을 위한 합성반응은 출발물질로 3,6-dichloropyridazine을 사용하여 allylthiolation, alkylthiolation 및 diallylthiolation 반응으로 진행되었다.

본 연구에서는 항암활성이 뛰어나고, 안정한 allylthioalkylthiopyridazine 화합물을 차세대 신약후보물질로 개발하고자 하였다. Pyridazine 고리의 C3-위에는 allylthio기 및 C6-위에는 alkylthio기가 도입된 다양한 pyridazine 유도체들을 설계하였다. 최종 화합물을 합성하기 위한 방법을 검토하고 이를 위한 친핵 치환반응에 대하여 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 분석기기

3,6-Dichloropyridazine, mercaptane 유도체 등 대부분의 시약은 Aldrich사에서 구입했고, 융점측정은 Büchi 535 Melting Point apparatus를 사용하였다. Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정했다. 이때 모든 화학이동들은 TMS를 reference로 했으며 ppm단위로 기록했다. IR spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 NaCl Cell로서 thin film으로 측정했다. 질량분석을 위해서는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS의 GC-MS를 사용하였다. 반응의 진행은 silica gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 *n*-hexanes : ethyl acetate (5/1, 1/1)으로 전개시켰으며, spot은 UV light로 확인했다.

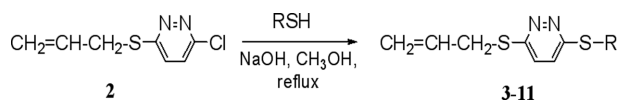
General synthetic procedure for 3-allylthio-6-alkylthiopyridazines (3)~(12)

Methanol(20 ml)에 sodium hydroxide(0.8 g, 20 mmol)을 소량의 water에 녹여 가하고, ethyl mercaptan(1.48 ml, 20 mmol)을 혼합한 다음, 3-allylthiopyridazinyl chloride(3.02 g, 20 mmol)을 가하고 2시간 동안 환류 하였다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 반응용매를 모두 감압 농축하여 제거하고, 반응혼합액에 ethyl acetate(30 ml)를 가해 녹인 후 물(10 ml×3)을 넣어 추출한다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조하여 여과한 후, 감압 농축하여 갈색의 oil상 물질을 얻었다. 이 잔류물을 column chromatography(silicagel, *n*-hexanes : ethyl acetate=10 : 1)로 분리하여 흰색결정을 얻었다(Scheme 1 참조). 그 결과를 Table I에 표시하였다.

3-Allylthio-6-(isopropylthio)pyridazine (6) – Yield: 69%, Oil. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.45(d, *J*=7.2 Hz, 2H, pyridazine), 6.03~5.89(m, 1H, CH=), 5.33(d, *J*=16.9 Hz, 1H, =CH), 5.13(d, *J*=10.1 Hz, 1H, =CH), 4.10~4.01(m, 1H, CH), 3.93(d, *J*=6.8 Hz, 2H, SCH₂), 1.38(d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH₃), 0.99(t, *J*=7.3 Hz, 3H, CH₃×2). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 159.28, 158.34, 133.69(=CH₂), 126.58, 126.24, 118.54(CH=), 32.09(CH), 32.46(SCH₂), 23.06(CH₃×2). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3082(aromatic), 1570(N=N), 1462(C=N), 1239(C-N). GC-MS: *m/z* 226.35 (M+), 211.1(100.0), 151.1(35.9), 169.1(33.2), 114.0(25.2), 118.1 (17.2).

3-Allylthio-6-*n*-butylthiopyridazine (7) – Yield: 42%, Oil. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.46(d, *J*=6.3 Hz, 2H, pyridazine), 5.97~5.91(m, 1H, =CH), 5.33(d, *J*=16.9 Hz, 1H, =CH), 5.13(d, *J*=10.0 Hz, 1H, =CH), 3.92(d, *J*=6.6 Hz, 2H, SCH₂), 3.22(t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.68~1.63(m, 2H, CH₂), 1.46~1.38(m, 2H, CH₂), 0.90(t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 159.19, 158.31, 133.71(=CH₂), 126.26, 126.18, 118.53(CH=), 32.44(SCH₂), 31.07(CH₂), 29.84(CH₂), 21.80(CH₂), 13.85(CH₃). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3052(aromatic), 1571(N=N), 1463(C=N), 1270(C-N). GC-MS: *m/z* 240.38(M+), 225.1 (100.0), 151.1(29.6), 169.0(27.4), 114.0(20.9), 137.1(19.8).

3-Allylthio-6-(1-methyl-1-propylthio)pyridazine (8) – Yield: 46%, Oil. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.45(d, *J*=7.3 Hz, 2H, pyridazine), 6.02~5.89(m, 1H, CH=), 5.35(d, *J*=16.4 Hz, 1H, =CH), 5.13(d, *J*=9.9 Hz, 1H, =CH), 3.98~3.91(m, 3H, SCH+ SCH₂), 1.77~1.59(m, 2H, CH₂), 1.36(d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.98(t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 158.91, 157.94, 133.29(=CH₂), 126.32, 125.80, 118.12(CH=), 40.87(SCH), 32.04(SCH₂), 28.72(CH₂), 20.23(CH₂), 11.09(CH₃). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3082(aromatic), 1570(N=N), 1456(C=N),

Table I – Optimal conditions for 3-allylthio-6-alkylthiopyridazine derivatives (**3**~**11**)

No.	R	Molar Ratio ^a	Rxn time (h)	MP (°C)	Yield (%)
3 ¹⁵⁾	-CH ₃	1	3	56~57	32
4 ¹⁵⁾	-CH ₂ CH ₃	1	2	47	71
5 ¹⁵⁾	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	3.5	43~44	72
6	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	9	Oil	46
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	3	Oil	42
8	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	4	Oil	46
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1.1	7	Oil	31
10	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	2	23~24	37
11	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.1	4.5	Oil	34

^aMolar Ratio of Reag./Subs. is the ratio of alkyl mercaptan to substrate 3-allylthiopyridazinyl chloride (**2**).

1233(C-N). GC-MS: m/z 240.38(M+), 225.1(100.0), 169.1(53.7), 151.1(39.1), 114.0(23.3), 118.1(17.6).

3-Allylthio-6-(iso-butylthio)pyridazine (9) – Yield: 31%, Oil. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.46(s, 2H, pyridazine), 5.99~5.89(m, 1H, CH=), 5.32(d, *J*=17.0 Hz, 1H, =CH), 5.13(d, *J*=10.0 Hz, 1H, =CH), 3.92(d, *J*=6.8 Hz, 2H, SCH₂), 3.15(d, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.99~1.85(m, 1H, CH), 1.01(d, *J*=6.7 Hz, 6H, CH₃×2). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 158.99, 158.34, 133.71(=CH₂), 126.34, 126.16, 118.54(CH=), 37.93(CH), 32.45(SCH₂), 28.12(CH₂), 22.01(CH₃×2). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3053(aromatic), 1572(N=N), 1421(C=N), 1265(C-N). GC-MS: m/z 240.38(M+), 225.1(100.0), 169.0(29.8), 151.1(28.8), 114.0(13.7), 226.1(13.3).

3-Allylthio-6-pentylthiopyridazine (10) – Yield: 37%, Oil. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.45(d, *J*=6.1 Hz, 2H, pyridazine), 5.96~5.94(m, 1H, CH=), 5.32(d, *J*=16.9 Hz, 1H, =CH), 5.13(d, *J*=10.0 Hz, 1H, =CH), 3.92(d, *J*=6.6 Hz, 2H, SCH₂), 3.21(d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.74(t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.39~1.29(m, 4H, CH₂×2), 0.87(t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 159.20, 158.32, 133.71(=CH₂), 126.27, 126.19, 118.55(CH=), 32.45(SCH₂), 30.80(CH₂), 29.60(CH₂), 28.67(CH₂), 22.05(CH₂), 14.19(CH₃). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3082(aromatic), 1571(N=N), 1465(C=N), 1272(C-N). GC-MS: m/z 254.41(M+), 239.1(100.0), 169.0(32.6), 151.1(31.3), 114.0(19.1), 137.1(17.7).

3-Allylthio-6-hexylthiopyridazine (11) – Yield: 34%, mp 23~24. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.46(s, 2H, pyridazine), 5.99~5.88(m, 1H, CH=), 5.32(d, *J*=17.0 Hz, 1H, =CH), 5.13(d, *J*=10.0 Hz, 1H, =CH), 3.91(d, *J*=6.8 Hz, 2H, SCH₂), 3.21(d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.69~1.61(m, 2H, CH₂), 1.42~1.35(m, 2H, CH₂), 1.29~1.24(m, 4H, CH₂×2), 0.86(t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 159.23, 158.33, 133.71(=CH₂), 126.28, 126.13, 118.51(CH=), 32.45(SCH₂), 31.12(CH₂), 29.65(CH₂), 28.94(CH₂), 28.27(CH₂), 22.36(CH₂), 14.23(CH₃). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3053(aromatic), 1421(N=N), 1265(C-N). GC-MS: m/z 268.43(M+), 253.1(100.0), 169.0(34.6), 137.1(26.5), 254.1(14.7), 255.1(10.1).

3,6-Diallylthiopyridazine (12) – Yield: 28%, mp 45~47. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.48(s, 2H, pyridazine), 5.99~5.91(m, 1H, CH=×2), 5.32(d, *J*=16.9 Hz, 2H, =CH×2), 5.13(d, *J*=9.8 Hz, 2H, =CH×2), 3.92(d, *J*=6.8 Hz, 4H, SCH₂×2). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 158.22, 158.04, 133.24(=CH₂), 125.90, 125.84, 118.58, 118.15(CH=), 32.03(SCH₂). FT-IR(NaCl) cm⁻¹ 3052(aromatic), 1571(N=N), 1420(C=N), 1265(C-N). GC-MS: m/z 224.34(M+), 209.1(100.0), 114.0(38.8), 73.1(25.3), 150.1(22.1), 191.1(18.1).

실험결과 및 고찰

본 연구에서는 organosulfur 화합물을 제조하기 위해 pyridazine 고리에 다양한 allylthio기를 도입하였다. 이를 위한 반응은 이미 보고된 E. H. Park의 합성법¹¹⁾ 및 S. K. Kwon의 합성법¹⁵⁾을 응용하였다. 목표화합물인 allylthioalkylthiopyridazine 유도체를 얻기 위해 원료물질로 상업적으로 이용 가능한 3,6-dichloropyridazine를 이용하였다. 3-Allylthiopyridazinyl chloride(**2**)은 3,6-dichloropyridazine(**1**)로부터 allylthiolation 반응으로 합성하였다. Pyridazine 핵에 치환기를 도입하기 위한 nucleophile 시약으로 allyl mercaptan(1 equivalent)를 넣고 methanol 용매 하에서 sodium hydroxide와 함께 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. **2**의 융점은 47~52°C(문헌¹⁵⁾ 68~70°C)로써 95%의 높은 수율로 수득하였다.

Allylthioalkylthiopyridazine (**3**)~(**11**)을 합성하기 위해서는 **2**로부터 alkylthiolation 반응을 이용하였다. 이 alkylthiolation 반응은 첫 단계와 같은 thiolation 반응이고 nucleophilic substitution이다. 첫 번째 단계의 allylthiolation은 실온에서 반응이 쉽게 일어나 중간체 **2**를 효율적으로 제조하였다. 그러나 alkyl mercaptan을 이용한 두 번째의 alkylthiolation은 실온에서 반응이 너무 느리게 진행되어 상대적으로 더 가혹한 반응조건으로 변화시켰다. 즉, 반응시간을 알킬 길이에 따라 약 2~9시간까지 연장하였고,

반응온도도 methanol 용매 하에서 환류 시킨 약 65°C에서 진행시켰다.

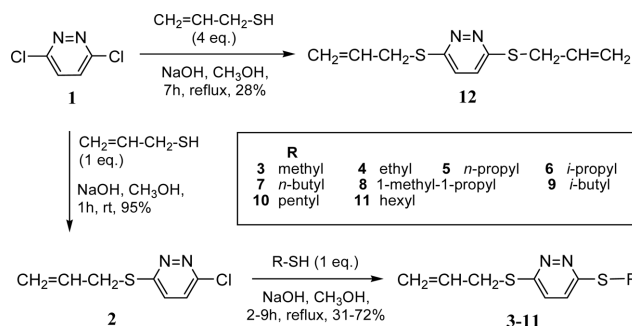
최종 화합물 중 **3**, **4**, **5**, **11**, **12**의 용점이 각각 57°C, 47°C, 44°C, 24°C, 47°C로 확인되어 비교적 낮은 용점을 가진 고체물질이었고, 다른 화합물들은 미황색 액체물질로 얻어졌다. 이 alkylthiolation은 첫 단계의 allylthiolation의 수율(95%)에 비해 그리 높지 않은 31~71%의 수율로 합성하였다. 이는 C3-위의 이미 도입된 alkylthio기가 pyridazine 고리에 전자를 밀어주어 C6-위의 good leaving기인 chlorine의 탈리가 상대적으로 약화되어 nucleophilic 공격에 영향을 미친 것으로 보인다. 비록 성질이 비슷한 nucleophile을 nucleophilic substitution 반응시약으로 사용했지만 기질의 구조(화합물 **1**과 **2**)가 달라져서 pyridazine 고리의 전자적 상황이 정반대로 바뀌게 되었기 때문에 추정한다.

다양한 alkyl mercaptane을 이용하여 C6-위치에 methylthio, ethylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, *n*-butylthio, 1-methyl-1-propylthio, isobutylthio, pentylthio, hexylthio 기를 도입시켰다. 화합물 (**3**)~(**11**)의 합성에서 alkylthio기의 도입 반응은 상업적으로 이용가능한 alkyl mercaptan을 사용하여 진행하였다. 이 반응은 강염기성 조건하에서의 alkylthio기의 sulfur에 친핵성이 증가되고, 이로 인해 chlorine이 붙어있는 탄소 C6-위쪽으로 공격하여 새로운 C-S 결합이 형성된다. 탈리된 chlorine anion은 sodium과 결합하여 NaCl이 부산물로 생성된다.

중간체 (**2**)을 얻기 위한 thiolation에서는 반응용매로 methanol을 사용하였고, 강염기의 양과 allyl mercaptan의 양을 당량비로 사용하였다. 그러나 allyl mercaptan의 양을 4 당량으로 과량 사용하였을 때는 두 개의 allylthio가 도입된 3,6-diallylthiopyridazine (**12**)이 만들어지게 된다. 즉, allylthiol anion의 nucleophilic 공격으로 C3-위의 chlorine 탈리와 3-allylthiolation이 일어나고, 연이은 C6-위의 chlorine 탈리로 6-allylthiolation이 일어나게 되었음을 반복실험으로 확인하였다.

¹H NMR spectrum에서는 화합물에 공통적으로 포함되어있는 pyridazine의 peak와 allyl기에 해당하는 peak를 확인 할 수 있었다. 최종 화합물 (**3**)~(**12**)의 ¹H NMR spectrum에서 pyridazine의 수소 두 개는 같은 자리에서 singlet로 7.45~7.48 ppm 영역에서 나타났다. Allylthio기의 다섯 개의 수소는 3.91~3.93 ppm에서 -SCH₂-가 doublet signal로, 5.32~5.35 ppm 및 5.13 ppm에서 =CH₂-가 doublet AB system으로, 5.88~6.03 ppm 부근에서 =CH-가 multiplet으로 나타났다.

화합물에 도입된 알킬기의 길이가 길어진다 해도 출현의 양상은 다르지 않았다. 새로이 도입된 alkylthio기에서 alkyl(methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, 1-methyl-1-propyl, isobutyl, pentyl, hexyl, 및 allyl)의 peak는 0.86~4.10 ppm 영역에서 출현하여 alkylthiolation의 성공 여부를 확인할 수 있었다. 화합물 (**3**)의 methyl기는 2.59 ppm에서 나타났고, 화합물 (**4**)의 ethyl기는



Scheme 1 – Synthetic route for 3-allylthio-6-alkylthiopyridazine analogs **3**~**12**.

1.33, 3.23 ppm, 화합물 (**5**)의 *n*-propyl기는 0.99, 1.69, 3.20 ppm에 나타났다. 화합물 (**6**)의 isopropyl기는 0.99, 1.38, 4.01~4.10 ppm, 화합물 (**7**)의 *n*-butyl기는 0.90, 1.38~1.46, 1.63~1.68, 3.22 ppm, 화합물 (**8**)의 1-methyl-1-propyl기는 0.98, 1.36, 1.59~1.77, 3.91~3.98 ppm, 화합물 (**9**)의 isobutyl기는 1.01(×2), 1.85~1.99, 3.15 ppm에 나타났다. 화합물 (**10**)의 pentyl기는 0.87, 1.29~1.39(×2), 1.74, 3.21 ppm, 화합물 (**11**)의 hexyl기는 0.86, 1.24~1.29(×2), 1.35~1.42, 1.61~1.69, 3.21 ppm에서 출현하였다. 동일한 치환기가 양쪽에 도입된 형태인 화합물 (**12**)의 C6-위 allyl기는 C3-위 allyl기와 같은 영역에서 나타났다.

최종 화합물 (**3**)~(**12**)의 carbon NMR spectrum에서 pyridazine의 탄소 네 개는 125.80~126.28 ppm, 125.90~126.64 ppm, 157.94~158.75 ppm, 그리고 158.22~160.22 ppm 영역에서 나타났다. Allylthio기의 탄소 세 개는 32.03~32.95 ppm, 118.15~119.06 ppm, 133.24~134.23 ppm 영역에서 나타났다. 또한 alkyl기의 peak는 각 탄소의 성격에 따라 11.09~118.55 ppm 영역에서 출현되어 alkylthio기가 도입되었음을 명확하게 해주었다. FT-IR spectrum에서도 pyridazine과 각각의 alkyl기의 고유한 band를 확인 할 수 있었다.

본 연구에서는 새로운 항암제를 개발하기 위하여 항암성과 관련된 allylthio기와 organosulfur기를 조합한 약물분자를 설계하였다. 최종 목적 화합물로 allylthiopyridazine의 para 위치에 다양한 alkylthio기를 도입한 신규 allylthioalkylthiopyridazine 유도체 (**3**)-(**12**)를 합성하였다.

결 론

항암작용이 있는 후보물질을 도출하기 위해 6-치환된 pyridazine 유도체의 합성과 친핵 치환반응에 대해 고찰하였다. 최종 목표 화합물의 합성은 상업적으로 이용 가능한 3,6-dichloropyridazine을 출발하여 두 가지의 nucleophilic substitution 경로, 즉 allylthiolation, alkylthiolation, 및 diallylthiolation 경로를 이용하였다. Pyridazine 고리의 C3-위와 C6-위의 allylthio 및 alkylthio

기의 도입을 위해 nucleophile로써 allyl mercaptan과 alkyl mercaptan을 사용했다. 반응용매로 methanol을 사용하였으며, 반응물에 따라 실온 또는 환류의 온도에서 반응시켰다.

본 연구에서 합성한 신규 3-allylthio-6-alkylthiopyridazine 유도체들 (3)~(12)은 잠재적 항암활성이 기대되는 화합물이다. 이들 합성 유도체의 항암 활성은 CCK-8 assays 등을 통해 검색할 계획이다.

감사의 말씀

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT and Future Planning (No 2012050022).

참고문헌

- 1) Cavallito, C. J., Buck, J. S. and Suter, C. M. : Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. II. Determination of the chemical structure. *JACS* **66**, 1952 (1944).
- 2) Block, E., Ahmad, S., Catalfamo, J. L., Jain, M. K. and Apitz-Castro, R. : Antithrombotic organosulfur compounds from garlic: Structural, mechanistic and synthetic studies. *JACS* **108**, 7045 (1986).
- 3) Block, E. : Garlic and other alliums. The lore and the science, RSC publishing, Cambridge, pp. 172-223 (2010).
- 4) Kim, B. H. and Lee, Y. S. : Study on the inhibitory effects of diallyl sulfide and/or diallyl disulfide in the rat hepatocarcinogenesis. *J. Appl. Pharmacol.* **3**, 279 (1995).
- 5) Hayes, M. A., Rushmore, T. H. and Goldberg, M. T. : Inhibition of hepatocarcinogenic response to 1,2-dimethylhydrazine by diallyl sulfide, a component of garlic oil. *Carcinogenesis*. **8**, 1155 (1987).
- 6) Kwon, K. B., Yoo, S. J., Ryu, D. G., Yang, J. Y., Rho, H. W., Kim, J. S., Park, J. W., Kim, H. R. and Park, G. H. : Induction of apoptosis by diallyl disulfide through activation of cascade-3 in human leukemia HL-60 cells. *Biochem. Pharmacol.* **63**, 41 (2002).
- 7) (a) Tilli, C. M. L. J., Stavast-Kooy, J. W., Vuerstaek, J. D. D., Thissen, M. R. T. M., Krekels, G. A. M., Ramaekers, F. C. S. and Neumann, H. A. M. : The garlic-derived oranosulfur component ajoene decreases basal cell carcinoma tumor size by inducing apoptosis. *Arch. Dermatol. Res.* **295**, 117 (2003). (b) Hassan, H. T. : Ajoene (natural garlic compound): a new anti-leukemia agent for AML therapy. *Leukemia Res.* **28**, 667 (2004).
- 8) Yamasaki, T., Teel, R. W. and Lau, B. H. : Effect of allicin, a phytoalexin produced by garlic, on mutagenesis, DNA-binding and metabolism of aflatoxin B₁. *Cancer Lett.* **59**, 89 (1991).
- 9) Agarwal, K. C. : Therapeutic actions of garlic constituents. *Med. Res. Rev.* **16**, 111 (1996).
- 10) Shin, H. S. and Kwon, S. K. : Synthesis of allylthiopyridazine derivatives and inhibition of aflatoxin B₁-induced hepatotoxicity in rats. *Arch. Pharm. Res.* **26**, 351 (2003).
- 11) Park, E. H. and Park, M. S. : Synthesis of potential anticancer 6-allylthio-3-aminopyridazine derivatives. *J. Kor. Chem. Soc.* **51**, 244 (2007).
- 12) Lee, M. S., Kim, E. S., Moon, A. and Park, M. S. : Synthesis of novel allylthio heterocyclo(or aryl)alkylaminopyridazines and their anticancer activity against SK-Hep-1 cells. *Bull. Korean Chem. Soc.* **30**, 83 (2009).
- 13) Won, Y. H. and Park, M. S. : Synthesis and anticancer activities of new 3-allylthio-6-(mono or disubstituted)aminopyridazines. *Arch. Pharm. Res.* **33**, 189 (2010).
- 14) Kim, C. W., Park, E. H. and Park, M. S. : Novel alkylaminopyridazine derivatives: synthesis and their anti-proliferative effects against MCF-7 cells. *Bull. Korean Chem. Soc.* **34**, 3317 (2013).
- 15) Kwon, S. K. and Moon, A. : Synthesis of 3-alkylthio-6-allylthiopyridazine derivatives and their antihepatocarcinoma activity. *Arch. Pharm. Res.* **28**, 391 (2005).