

Aryloxyallylthiopyridazine 유도체 합성

권순경* · 김미경

덕성여자대학교 약학대학

(Received February 15, 2002; Revised March 18, 2002)

Synthesis of Aryloxyallylthiopyridazine Derivatives

Soon-Kyoung Kwon* and Mi-Kyung Kim

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

Abstract — Allylthio group of the sulfur compounds of garlic oil plays an important role for prevention and treatment of hepatic diseases induced by toxic substances or carbon tetrachloride. Thus allylthio group as pharmacologically active group was introduced into pyridazine heterocycle ring. Aryloxyallylthiopyridazine derivatives were synthesized and their hepatoprotective activities were screened in rat. The activities of these compounds were weaker than alkoxyallylthiopyridazine derivatives, which exhibit a superior hepatoprotective effect.

Keywords □ Pyridazine, alkoxyallylthiopyridazine, aryloxyallylthiopyridazine, hepatoprotective, 1,2-diazine

여기까지 선행연구를 통해 밝혀진 바에 의하면 마늘기름(garlic oil)의 주성분인 유황화합물 중에서 allylthio 유도체가 간암을 비롯한 각종 암에 대해 항암성이 인정되고 있으므로 유효성분의 pharmacophore는 allylthio기로 생각된다.^{1~10)} 이점에 착안하여 allylthio기가 헤테로 고리 화합물인 pyridazine에 도입된 새로운 화합물을 합성하여 간보호 효과를 검색해 본 결과 allylthio기에 대하여 *p*-위치에 halogen을 도입한 화합물에서는 간 보호효과가 나타나지 않은 반면 alkoxy 기가 도입된 화합물은 매우 우수한 간보호효과를 나타낸 바 있다.¹¹⁾ 본 연구에서는 alkoxy 대신에 aryloxy 기를 도입한 화합물을 합성하여 간보호 효과를 검색해 보려고 했다. Pyridazine(1,2-diazine)은 pyrimidine(1,3-diazine)과 pyrazine(1,4-diazine)의 이성체로서 관심을 끌지 못했으며 별로 연구된 바도 없는데 그 이유는 자연에는 존재하지 않기 때문이다. Pyrimidine이나 pyrazine에 비해서 의약품 분야에서도 관심이 적었으므로 의약품 분야에서도 관심이 적었으므로 의약품으로 개발된 pyridazine 유도체는 극히 한정되어있다.^{12,13)}

그러나 pyridazine 구조는 매우 흥미 있는 구조이고 특히 의약품 분자구조 중에 많이 나타나는 pyrazole구조와 비교해보면 pyridazine은 2개의 질소가 직접 연결된 형태의 6각형이지만

pyrazole은 2개의 질소가 연결된 5각형이다.^{13~14)} 또한 pyrimidine과 pyrazine과의 차이는 환(ring)중의 질소위치가 다를 뿐이며 이들 유도체는 의약품으로 많이 도입되어 있다. 따라서 최근 약화학자들은 pyridazine구조에 관심을 갖게 되어 다양한 유도체들이 합성되고 있으며 또한 다양한 생리활성이 밝혀지고 있을 뿐만 아니라 일부 유도체들은 이미 의약품으로 도입되어 시판 중인 것도 있다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에 사용한 시약은 Aldrich, Sigma, Merck, Acros (Janssen chimica) 등에서 구입하였고, 용매는 필요한 경우 증류하여 사용하였다. 융점 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-d₆, CDCl₃, DMSO-d₆을 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 :

*본 도문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8393 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) skkwon@duksung.ac.kr

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.

3-Phenoxy-6-chloropyridazine(1a) 합성

무수 phenol 75 g에 Na 금속 1.15 g(0.05 mol)을 가하고 90 ±5°C를 유지하면서 용해시켰다. 이 혼합물에 3,6-dichloropyridazine 7.45 g(0.05 mol)을 가하고 oil bath에서 160±5°C를 유지하면서 3시간 동안 교반했다. 반응혼합물을 2N-NaOH 400 ml에 부은 후 석출한 분홍색 결정을 ether로 추출하고 정제수로 2회 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 ether를 감압농축하면 침상의 미백색 결정이 얻어지며 ethanol에서 재결정했다.

Yield : 8.62 g (83.5%), mp 138~140°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.15~7.42 (m, CH×2, CH×5), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,064 (aromatic), 1589 (N=N), 735 (C-Cl)

3-Benzyloxy-6-chloropyridazine(1b)의 합성

무수 benzyl alcohol 50 ml에 Na 금속 1.15 g(0.05 mol)을 가하고 80±5°C를 유지하면서 용해시킨 후 3,6-dichloropyridazine 7.45 g(0.05 mol)을 가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 냉각시키면 반응액 전체가 고화되는데 얼음물을 넣어 교반하여 불용성 물질을 제거하고, 감압여과하여 얻은 결정을 50% ethanol로 세척하였다. 끓는 ethanol에 용해시켜 불용성 물질을 제거하고 재결정하여 백색의 육각형 판상결정을 얻었다

Yield : 3.35 g (30.4%), mp 134~136°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 5.50 (s, 2H, OCH₂), 7.35~7.55 (m, CH×2, CH×5), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,100 (aromatic), 2,359 (CH), 1,637 (N=N)

3-(4-Methylphenoxy)-6-chloropyridazine(1c)의 합성

무수 *p*-cresol 100 g에 Na 금속 2.30 g (0.1 mol)을 가하고 90 ±5°C를 유지하면서 용해시킨 후 3,6-dichloropyridazine 14.90 g (0.1 mol)을 가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 2N-NaOH 425 ml에 부은 후 석출한 갈색 결정을 ether로 추출하고 정제수로 2회 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조하고 ether를 감압농축하였다. Acetone에 녹여 재결정하여 침상의 백색 결정을 얻었다.

Yield : 4.11 g (18.6%), mp 168~170°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 7.05~7.30 (m, CH×2, 5H×4), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,100 (aromatic), 2,359 (CH), 1,646 (N=N)

3-(3-Methylphenoxy)-6-chloropyridazine(1d)의 합성

무수 *m*-cresol 100 g에 Na 금속 2.30 g (0.1 mol)을 가하고 90±5°C를 유지하면서 용해시킨 후 3,6-dichloropyridazine 14.90 g (0.1 mol)을 가하고 140±5°C를 유지하면서 4시간 동안 교반

하였다. 3-(4-Methylphenoxy)-6-chloropyridazine의 합성방법과 동일하게 처리하고 ethanol에서 재결정하여 침상의 미백색 결정을 얻었다.

Yield : 10.75 g (48.7%), mp 111~113°C, NMR (CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 6.95~7.35 (m, CH×2, CH×4, aromatic), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,058 (aromatic), 1,613 (N=N), 688 (C-Cl)

3-(2-Methylphenoxy)-6-chloropyridazine(1e)의 합성

무수 *o*-cresol 100 ml에 Na 금속 2.30 g (0.1 mol)을 가하고 90±5°C를 유지하면서 용해시킨 후 3,6-dichloropyridazine 14.90 g (0.1 mol)을 가하고 140±5°C를 유지하면서 4시간 동안 교반하였다. 3-(4-Methylphenoxy)-6-chloropyridazine의 합성방법과 동일하게 처리하고 ethanol에서 재결정하여 침상의 회백색 결정을 얻었다.

Yield : 5.42 g (24.6%), mp 161~163°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H, CH₃), 7.05~7.30(m, CH×2, CH×4), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,100 (aromatic), 2,300 (CH), 1,646 (N=N)

3-Phenoxy-6-allylthiopyridazine(2a)의 합성

무수 phenol 30 g에 Na 금속 0.11 g (0.005 mol)을 녹이고 3-chloro-6-allylthiopyridazine(1) 0.93 g (0.005 mol)을 가하여 160±5°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 중단하고 냉각한 후 2N-NaOH를 가해 염기성(pH 14)으로 하면 결정이 석출된다. 석출한 결정을 ether로 추출하고 정제수로 2회 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조하여 ether를 감압농축한 후 oil상 잔유물을 얻었다. 이 잔유물은 TLC 상에서 2개 spot(Rf=0.5, 0.4)이 나타나며 이중 Rf=0.5인 물질이 목적 화합물로서 column chromatography (hexane : ethyl acetate = 25 : 1)로 분리하였다. 용출용매를 감압농축하고 high vacuum으로 2시간 동안 건조하여 얻은 결정을 ethanol에서 재결정했다.

Yield : (34.5%), mp 71~73°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 3.95 (d, 2H, SCH₂), 5.22 (dd, 2H, CH₂), 6.00 (m, 1H, CH), 6.80~7.10 (m, CH×2), 7.15~7.45 (m, 1H×5, aromatic), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,048 (aromatic), 580 (N=N)

3-Benzyloxy-6-allylthiopyridazine(2b)의 합성

무수 benzyl alcohol 20 ml에 Na 금속 0.11 g (0.005 mol)을 녹이고 3-chloro-6-allylthiopyridazine 0.93 g (0.005 mol)을 가하여 80±5°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 3-phenoxy-6-allylthiopyridazine과 동일하게 처리한 후 column chromatography(hexane : ethyl acetate=40 : 1)로 정제하였다. 용출용매를 감압농축하고 high vacuum으로 2시간 동안 건조하여 얻은 백색의 침상결정을 ethanol에서 재결정했다.

Yield : 0.92 g (71.3%), mp 56~58°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ

4.00 (d, 2H, SCH₂), 5.25 (dd, 2H, CH₂), 5.55 (s, 2H, OCH₂), 6.05 (m, 1H, CH), 6.85~7.30 (dd, CH×2), 7.35~7.65 (m, CH×5, aromatic), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,055 (aromatic)

3-(4-Methylphenoxy)-6-allylthiopyridazine(2c)의 합성

무수 *p*-cresol 30 g에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 3-chloro-6-allylthiopyridazine 1.87 g (0.01 mol)을 가하여 100±5°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 중단하고 냉각한 후 2N-NaOH 150 ml를 가하여 염기성(pH 14)으로 하면 결정이 석출된다. 석출한 결정을 ether로 추출하고 정제수로 2회 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조하여 ether를 감압농축한 후 갈색을 띠는 oil 상 잔유물을 얻었다. 이 혼합물을 천천히 냉각하면 미백색 무정형 결정이 석출하며 ethanol에서 재결정했다.

Yield : 1.07 g (41.5%), mp 115~117°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.95 (d, 2H, SCH₂), 5.20 (dd, 2H, CH₂), 6.00 (m, 1H, CH), 6.98~7.10 (dd, CH×2), 7.18~7.35 (m, CH×4, aromatic), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,050 (aromatic), 1,550 (N=N)

3-(3-Methylphenoxy)-6-allylthiopyridazine(2d)의 합성

무수 *m*-cresol 30 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 3-chloro-6-allylthiopyridazine 1.87 g (0.01 mol)을 가하여 100±5°C에서 5시간 동안 교반한 후 3-(4-methylphenoxy)-6-allylthiopyridazine의 합성방법과 동일하게 처리하여 미백색의 침상 결정을 얻었다.

Yield : 0.94 g (36.4%), mp 48~50°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.90 (d, 2H, SCH₂), 5.15 (dd, 2H, CH₂), 5.95 (m, 1H, CH), 6.95 (m, 1H×2, CH), 7.22 (m, 1H×4, aromatic), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,043 (aromatic), 1,580 (N=N)

3-(2-Methylphenoxy)-6-allylthiopyridazine(2e)의 합성

무수 *o*-cresol 30 ml에 Na 금속 0.23 g (0.01 mol)을 녹이고 3-chloro-6-allylthiopyridazine 1.87 g (0.01 mol)을 가하여 100±5°C에서 5시간 동안 교반한 후 3-(4-methylphenoxy)-6-allylthiopyridazine의 합성방법과 동일하게 처리하여 미백색의 침상 결정을 얻었다.

Yield : 0.48 g (18.6%), mp 78~80°C, ¹HNMR (CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.92 (d, 2H, SCH₂), 5.20 (dd, 2H, CH₂), 6.00 (m, 1H, CH), 7.00~7.35 (m, CH×2 & CH×4, aromatic), IR (NaCl, cm⁻¹) 3,045 (aromatic), 1,585 (N=N)

실험결과 및 고찰

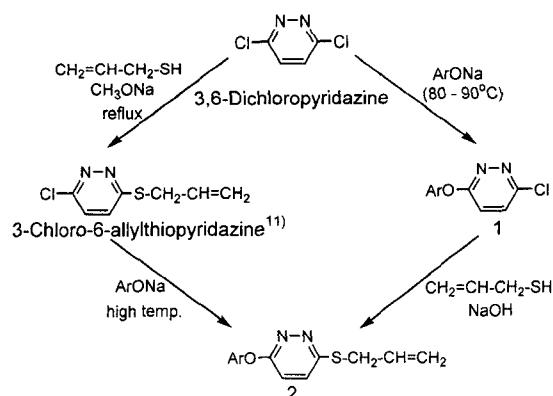
합성

Pyridazine 핵은 전자 결핍 핵테로 고리로서 치환 반응이 쉽지

않다. 그러나 3번과 6번 위치의 Cl은 의외로 반응성이 좋다는 것은 이미 밝혀진 바 있다. 본 실험에서도 3번 위치의 Cl의 alkoxy기 치환은 거의 정량적으로 수득율이 좋았으나 aryloxy기 치환에서는 phenoxy기를 제외한 모든 화합물에서 좋지 않았다. 제조 방법은 phenol, benzyl, alcohol, *p*-cresol, *m*-cresol, *o*-cresol 에 Na 금속을 녹여 sodium salt로 전환한 다음 3,6-dichloropyridazine를 반응시켰다. 반응 후 과잉의 phenol은 2N-NaOH 용액을 1 : 1 당량으로 제거했다. 액성이 염기성으로 되면 분홍색 결정이 석출하는데 이것을 ether로 추출하면 미백색 침상결정을 얻을 수 있었다. Benzyl alcohol의 경우 Na 염 제조시 80°C에서 1시간 정도 교반하여 반응을 완결시켰다. 반응혼합물을 냉각시키면 반응액 전체가 고화되는데 Na염만 녹을 정도로 얼음물을 넣으면 NaCl이 불용인 상태로 남아 있게 되어 여과로 제거한 다음 50% ethanol에 용해한 후 불용성 물질을 제거하고 재결정하면 순수한 백색 육각형 판상결정을 얻을 수 있었다. *p*-, *m*-, 및 *o*-Cresol의 경우 140°C에서 반응시켰으며 과잉의 cresol 제거는 2N-NaOH 용액을 이용했으며 석출한 결정을 ether로 추출했다.

Pyridazine 핵에 allylthio기의 도입은 예상과는 다르게 간단치 않았다. 3,6-Dichloropyridazine의 염소를 aryloxy기로 치환한 후 allylmercaptane을 이용하여 allylthio기의 도입을 시도했으나 부반응이 많이 일어나고 수득율이 극히 낮아서 이 방법은 적합하지 않았다. 3,6-Dichloropyridazine의 염소를 NaOH 염기성에서 allylmercaptane을 반응시키거나 또는 3-chloro-6-thiopyridazine에 allyl bromide를 작용시켜 allylthio기가 먼저 도입된 3-chloro-6-allylthiopyridazine^{11,15-16}를 합성한 다음 aryloxy sodium염을 반응시키면 수득율이 향상되었으므로 이 방법으로 목적했던 화합물을 합성 할 수 있었다.

여러 가지 용매를 이용한 재결정 방법으로 순수한 물질을 얻으려 시도하였으나 순수하게 분리할 수 없었으므로 silica gel column chromatography (4 cmΦ×40 cm)를 실시하였다. 화합



A: a=C₆H₅-, b=C₆H₅CH₂-, c=4-CH₃-C₆H₄-, d=3-CH₃-C₆H₄-, e=2-CH₃-C₆H₄-

Scheme 1 – Synthesis of 3-aryloxy-6-allylthiopyridazine derivatives.

물의 종류에 따라 hexane : ethyl acetate 의 비를 변화시켜 최적의 비율로 용출시키고 TLC test 후 목적 화합물이 들어있는 부분만 모아 농축하여 미황색 침상 결정의 화합물을 얻었다.

간보호 효과

흰쥐에 사염화탄소를 복강내 주사하여 급성 간장해를 유발시킨 후 새로 합성된 후보화합물의 간보호 효과를 측정했으며 alkoxyallylthiopyridazine 유도체의 간보호 작용에 비해서 aryloxyallylthiopyridazine 유도체는 낮은 활성을 나타냈으며 자세한 것은 추후 따로 발표예정이다. 6번 위치에 allylthio기를 공통으로 갖고 있으나 3번 위치의 치환기의 종류에 따라 간보호 효과의 정도가 달랐다. 선행연구에서 3번에 alkoxy기로 치환된 것은 간보호 효과가 좋았으나 염소(Cl)로 치환된 것은 활성이 없었다. 본 연구에서 동일한 위치에 alkoxy기 대신에 aryloxy기를 도입한 화합물을 합성하여 활성을 측정해 본 결과 기대와는 다르게 효과가 적었다. Alkoxy기는 전자공여효과를 갖고 있는 반면 염소는 전자흡인 효과를 갖는다. Aryloxy도 halogen과 마찬가지로 pyridazine핵에서 전자의 흡인효과를 나타내기 때문인 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 2001학년도 덕성여자대학교 연구비 지원 및 2001년 여자대학교 연구기반 확충사업의 연구비 지원으로 이루어 졌기에 감사합니다.

문헌

- 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).
- 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).
- 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).
- Dausch, J. G. and Nixon, D. W. : Garlic : A review of its relationship to malignant disease. *Preventive Medicine* **19**, 346 (1990).
- Wargovich, M. J., Woods, C., Eng, V. W. S., Stephens, L. C. and Gray, K. : Chemopre-vention of N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether, diallyl sulfide. *Cancer Res.* **48**, 6872 (1988).
- 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).
- Rawls, R. : Turning on carcinogens. *C & EN.* p. 31 (Oct. 7. 1996).
- 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).
- Prous, J. R. : Chemoprotective agents. *The years drug news.* **1995**, 631 (1995).
- 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).
- 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).
- Tisler, M and Stanovnik, B. : Pyridazine. *Advances in heterocyclic chemistry* edited by A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Academic Press, vol. **9**, 211 (1968).
- Drueg, J. : Pyridazine in der Azneimittelsynthese, *Angew. Chem.* **70**, 5 (1958).
- Drueg, J., Meier, Kd. and Eichenberger, K. : Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe, Pyridazine I. Derivate der cyclischen Maleinsaeureund Citraconsaeure hydrazids. *Helv. Chem. Acta.* **37**, 121 (1954).
- Kocevar, M., Sranovnik, B. and Tisler, M. : Heterocycles, Cl. Syntheses and Isomerizations of some allylthio nitrogen heterocycles. *Croatica Chemica* **45**, 457 (1973).
- Mizzoni, R. H. and Spoerri, P. E. : Synthesis in the pyridazine series. I. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1873 (1951).