Journal of the Korean Chemical Society
2004, *Vol. 48, No. 6*
Printed in the Republic of Korea

Maleic Anhydrides로부터 Alkoxyallylthiopyridazines 유도체의 효과적 합성

이재인* · 윤영숙
덕성여자대학교 자연과학대학 화학과
(2004. 9. 6 접수)

An Efficient Synthesis of Alkoxyallylthiopyridazine Derivatives from Maleic Anhydrides

Jae In Lee* and Young Sook Yun
Department of Chemistry, College of Natural Science, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea
(Received September 6, 2004)

요 약. 간염치료에 탁월한 효과를 나타내는 alkoxyallylthiopyridazine 유도체들이 maleic anhydrides로부터 합성되었다. 수용성 HCl에서 maleic anhydrides를 hydrazine monohydrate로 환류하면 dihydroxypyridazines이 얻어지며, 이 화합물을 phosphorus oxychloride로 반응시키면 dichloropyridazines으로 전환되었다. Dichloropyridazines에서 첫 번째 염소원자의 치환은 THF 용매에서 알코올성 sodium alkoxides에 의하여 선택적으로 일어나 alkoxychloropyridazines을 생성하며, 이 화합물은 lithium 2-propene-1-thiolate에 의하여 높은 수득율로 alkoxyallylthiopyridazines으로 전환되었다.

주제어: 알콕시알릴싸이오피리다진, 말레산 무수물, 치환

ABSTRACT. Alkoxyallylthiopyridazine derivatives which exhibit superior effect for the treatment of hepatic diseases were synthesized from maleic anhydrides. The reaction of maleic anhydrides with hydrazine monohydrate in aq HCl at reflux afforded dihydroxypyridazines, which were transformed to dichloropyridazines with phosphorus oxychloride. The substitution of the first chlorine atom in dichloropyridazines proceeded selectively with alcoholic sodium alkoxides in THF to afford alkoxychloropyridazines, which were converted to alkoxyallylthiopyridazines with lithium 2-propene-1-thiolate in high yields.

Keywords: Alkoxyallylthiopyridazines, Maleic Anhydrides, Substitution

서 론

피리다진은 쌍극자모멘트(μ=3.95 D)가 커서 물에 잘 용해되므로 의약품으로서 많은 관심을 끌어 왔으며,[1] 혈압강하, 진정 및 항균 등의 다양한 약리작용[2]을 나타내는 것으로 알려져 있다. 최근에는 마늘의 향미성분 중 항암성 및 mEH(microsomal Epoxy Hydrolase)와 GST(Glutathione S-Transferase)의 세포내 발현율을 증가시켜 독성분으로부터 인체장기를 보호하는 것으로 알려진 알릴싸이오기[3]를 도입한 alkoxyallylthiopyridazines은 1,2-dimethylhydrazine으로 유도된 암 및 간염치료에 좋은 효과를 나타내고 있다.[4]

피리다진은 고리의 히드라진 작용기가 생화학적 변환에 의하여 쉽게 얻어지지 않아 천연물로 존재하기 어려우며, *Streptomyces violaceoniger*에 의하여 생성된 pyridazinomycin[5]의 보고가 거의 유일하다. 피리다진 고리의 합성은 두 질소원자의 원천으로서 히드라진이나 tetrazines을 이용하고, 탄소골격은 1,2- 혹은 1,4-

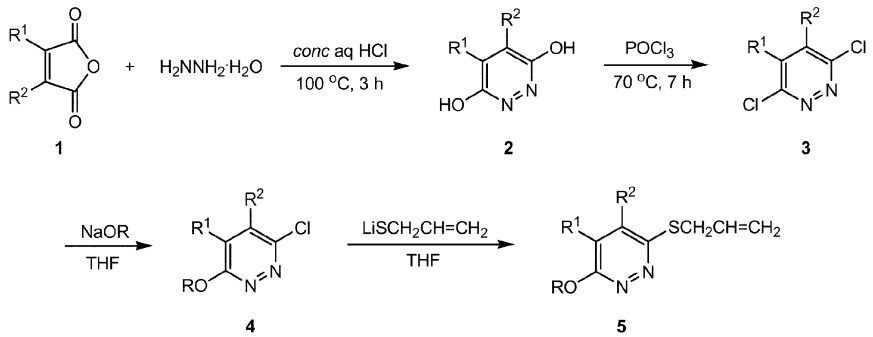
다이케톤 및 maleic anhydrides 화합물을 사용하는 것이다.[6] 1,2- 혹은 1,4-다이케톤과 히드라진의 반응으로 생성된 hydrazone 중간체를 염기성 조건에서 triethyl phosphonoacetate,[7a] ethyl trimethylsilylacetate[7b]와 축합하거나 고리화시켜 얻어진 dihydropyridazines을 PtO_2로 산화하면[8] 피리다진이 합성되지만, 이 방법은 각각 반응단계가 길거나 부가적인 산화과정이 필요하다. Tetrazines을 KOH 염기에서 알데하이드나 케톤,[9a] 아세틸렌[9b] 유도체를 고리화 첨가시킨 후 역 Diels-Alder 반응으로 피리다진을 합성하는 방법은 한 단계로 일어나지만, tetrazines 시약의 가격이 고가이다. 그러나, maleic anhydrides를 HOAc 용매에서 히드라진으로 처리하거나[10] maleic acids를 PCl_3 하에서 hydrazones과 축합시키면[11] 부가적인 산화과정 없이 한 단계로 pyridazinols이 합성된다.

Pyridazinols은 phosphorus oxychloride[12]에서 환류하거나 CH_3CN 용매에서 chlorosulfonyl isocyanate[13]를 첨가하여 가온하면 클로로화가 일어나 dichloropyridazines으로 전환된다. Dichloropyridazines의 첫 번째 염소원자의 치환은 알코올,[14] 자일렌,[15] DMF[16] 용매에서 sodium alkoxides에 의한 가열반응으로 일어나 해당하는 alkoxychloropyridazines을 생성하지만, 반응시간이 길거나 환류조건에서 일어난다. 또한, 1,4-dichlorophthalazines을 톨루엔에서 K_2CO_3 및 알코올로 처리하여 환류하거나[17] dichloroethane 용매에서 $AlCl_3$ 및 페놀 유도체로 환류하면[18] 1-alkoxy-4-chlorophthalazines이 얻어지나 후자의 경우는 수득율이 낮다. Alkoxychloropyridazines의 alkoxyallylthiopyridazines으로의 전환은 알코올 용매에서 sodium 2-propene-1-thiolate의 치환반응[19]으로 수행되지만, 환류조건에서 긴 반응시간을 요구하며 수득율이 낮다. 본 논문에서는 3-alkoxy-6-allylthiopyridazine의 합성[20]과 관련하여 maleic anhydrides로부터 dichloropyridazines과 alkoxychloropyridazines의 중간 화합물을 거쳐 다양한 구조의 alkoxyallylthiopyridazine 유도체들을 온화한 조건에서 효과적으로 합성하고자 한다.

결과 및 고찰

3,6-Dihydroxypyridazines 및 1,4-dihydroxyphthalazines(2)의 합성. Hydrazine monohydrate와 2당량의 *conc* HCl을 증류수에 녹이고 끓는 상태에서 1당량의 maleic anhydrides(**1**)를 첨가하여 3 시간동안 환류하면, 친핵성 아실치환으로 monohydrazide 중간 화합물을 거쳐 연속적인 분자내 친핵성 첨가 및 탈수를 동반한 고리화가 일어나 **2**가 생성된다(*Scheme* 1). 반응이 완결된 후 석출된 흰색 결정을 여과하여 증류수로 세척하고 진공에서 건조하면 pyridazinol 형태의 순수한 **2**가 높은 수득율로 얻어진다(R^1, R^2=H, H: 83%; H, CH_3: 93%; CH_3, CH_3: 96%; $-(CH_2)_4-$: 97%; $-(CH)_4-$: 94%).

3,6-Dichloropyridazines 및 1,4-dichlorophthalazines(3)의 합성. Phosphorus oxychloride를 용매 겸 시약으로 하여 건조된 **2**를 첨가하고 70 °C로 유지하면서 7 시간동안 가열하면 치환에 의하여 HCl의 흰 기체가 발생하면서 자주색 용액의 **3**이 생성된다. 반응 후 과량의 $POCl_3$를 감압에서 휘발시키고, 28% NH_4OH 용액을 반응 혼합물의 액성이 약 염기성으로 변할 때까지 서서히 첨가하면 갈색침전이 부분적으로 생성



R^1, R^2 = H, H ; H, CH_3 ; CH_3, CH_3 ; $-(CH_2)_4-$; $-(CH)_4-$

R = CH_3, C_2H_5 , CH_2CF_3, *n*-C_3H_7, *i*-C_3H_7, *t*-C_4H_9, *t*-Pentyl, C_6H_5

Scheme 1.

된다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고 활성탄으로 색깔을 제거한 후, 여과하여 감압에서 농축하면 **3**이 얻어진다. 이 클로로화는 R^1, R^2=H, 알킬기가 치환된 경우는 **3**이 88-96%의 높은 수득율로 얻어졌으나, R^1, R^2=페닐기가 치환된 1,4-dichlorophthalazine은 수득율이 감소하였다(R^1, R^2=H, H: 94%; H, CH_3: 96%; CH_3, CH_3: 88%; -$(CH_2)_4$-: 89%; -$(CH)_4$-: 52%).

3-Alkoxy-6-chloropyridazines 및 1-alkoxy-4-chlorophthalazines(4)의 합성. **3**의 첫 번째 염소원자의 선택적인 치환조건을 찾아내기 위하여 금속 알콕사이드 및 용매효과가 연구되었다. THF 용매에서 3,6-dichloropyridazine을 LiOEt, $Cu(OEt)_2$로 상온에서 반응하면 각각 48 h, 24 h 후에 35%, 87%의 출발물질 회수와 함께 3-ethoxy-6-chloropyridazine을 48%, 3%의 수득율로 생성하였다. 또한, 3,6-dichloropyridazine을 THF 및 EtOH 용매에서 NaOEt로 처리하면 각각 10 h, 1.5 h 후에 3-ethoxy-6-chloropyridazine을 84%, 85%의 수득율로 생성하였다. 그러나, 3,6-dichloropyridazine을 THF 용매에서 알코올성 NaOEt(21 wt% in EtOH)로 반응하면 0.2 h 후에 87%의 수득율로 3-ethoxy-6-chloropyridazine을 생성하여, THF/EtOH=9/1의 혼합용매에서 반응하는 것이 가장 효과적이었다.

THF 용매에서 3,6-dichloropyridazine을 2.5당량의 ethanolic sodium ethoxide로 처리하여 상온에서 24 시간동안 반응시키더라도 3-ethoxy-6-chloropyridazine만을 89%의 수득율로 생성하여 첫 번째 염소원자의 선택적인 치환만 일어났다. 3,6-Dichloropyridazine의 두 염소원자의 치환은 THF 용매에서 2.5 당량의 NaOEt를 사용하여 65 °C에서 20 시간동안 환류할 때 일어나 3,6-diethoxypyridazine을 87%의 수득율로 생성하였다. 이렇게, 3,6-dichloropyridazine의 첫 번째 염소원자의 선택적인 치환이 일어나는 이유는 피리다진 고리의 질소 원자와 3-위치의 전자공여기인 알콕시 치환체 사이의 공명효과로 인하여 6-위치의 탄소원자의 친전자성 세기가 감소하기 때문으로 보인다.

이러한 결과는 *Table* 1에 정리되었다. 3,6-Dichloropyridazine은 1, 2차 NaOR(R=CH_3, CH_2CF_3, *i*-C_3H_7)와 상온에서 1시간 내에 높은 수득율로 해당하는 3-alkoxy-6-chloropyridazines(**4a~4c**)을 생성하였으나, NaO-*t*-C_4H_9(**4d**)은 입체효과로 인하여 치환반응이 다소 느리게 진행되었다. 3,6-Dichloropyridazines의 4,5-위치에 메틸 혹은 메틸렌기가 치환된 경우(**4e~4k**)도 이러한 알킬기의 전자공여 효과로 인하여 NaOR의 치환반응 속도가 크게 영향을 받지 않았다. 그러나, 비대칭성의 3,6-dichloro-4-methylpyridazine은 NaOMe에 의한 치환으로 3-methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine과 3-methoxy-

Table 1. Preparation of alkoxychloropyridazines(**4**) and alkoxyallylthiopyridazines(**5**)

Entry	Dichloropyridazines(**3**) R^1	R^2	NaOR R	Reaction time, h[a] step 3; step 4	Isolated yield, % **4** ; **5**
a	H	H	C_2H_5	0.2 ; 4	87 ; 93
b	H	H	CH_2CF_3	0.4 ; 0.5	82 ; 82
c	H	H	*i*-C_3H_7	1 ; 4	88 ; 89
d	H	H	*t*-C_4H_9	3.3 ; 4	99 ; 86
e	H	CH_3	CH_3	0.2 ; 5	97[c] ; 87[d]
f	CH_3	CH_3	CH_3	0.5 ; 2[b]	96 ; 95
g	CH_3	CH_3	*n*-C_3H_7	3.5 ; 3[b]	98 ; 92
h	CH_3	CH_3	*i*-C_3H_7	1.5[b] ; 3[b]	89 ; 89
i	-$(CH_2)_4$-		CH_3	1.5 ; 3[b]	95 ; 91
j	-$(CH_2)_4$-		C_2H_5	4.5 ; 3[b]	99 ; 89
k	-$(CH_2)_4$-		*n*-C_3H_7	1[b] ; 3[b]	84 ; 92
l	-$(CH)_4$-		C_2H_5	0.1 ; 0.8	91 ; 97
m	-$(CH)_4$-		CH_2CF_3	0.4 ; 0.1	91 ; 84
n	-$(CH)_4$-		*i*-C_3H_7	0.2 ; 0.8	93 ; 91
o	-$(CH)_4$-		*t*-Pentyl	1.3 ; 2	87 ; 89
p	-$(CH)_4$-		C_6H_5	3 ; 0.1	99 ; 86

[a]At room temperature. [b]At 65 °C. [c]A mixture of 3-methoxy-4-methyl-6-chloropyridazine and 3-methoxy-5-methyl-6-chloropyridazine(1.5:1). [d]A mixture of 3-methoxy-4-methyl-6-allylthiopyridazine and 3-methoxy-5-methyl-6-allylthiopyridazine(1.5:1).

5-methyl-6-chloropyridazine을 1.5:1의 혼합물(**4e**)로 생성하였다. 1,4-Dichlorophthalazine의 1, 2, 3차 NaOR에 의한 치환은 염소원자가 benzylic 위치에 존재하므로 가장 빠르게 일어나 해당하는 1-alkoxy-4- chlorophthalazines (**4l~4p**)을 높은 수득율로 생성하였다.

3-Alkoxy-6-allylthiopyridazines 및 1-alkoxy-4-allylthiophthalazines(5)의 합성. 4의 알릴싸이오기에 의한 염소원자의 효과적인 치환을 위하여 금속 2-propene-1-thiolate 및 용매효과가 연구되었다. THF 용매에서 3-ethoxy-6-chloropyridazine을 sodium 2-propene-1-thiolate로 처리하면 24시간 후에 84%의 수득율로 3-ethoxy-6-allylthiopyridazine을 생성하는 반면, copper(II) 2-propene-1-thiolate로 처리하면 반응이 전혀 일어나지 않았으며 출발물질이 96% 회수되었다. 그러나, THF 용매에서 2-propene-1-thiol을 1 당량의 *n*-BuLi으로 0 °C에서 처리하여 얻어진 lithium 2-propene-1-thiolate를 상온에서 3-ethoxy-6-chloropyridazine에 첨가하여 반응하면 4시간 후에 81%의 수득율로 3-ethoxy-6-allylthiopyridazine을 생성하였다. 반응 후 THF를 감압에서 휘발시키고, *n*-헥산에 재용해하여 LiCl를 여과한 농축액을 20% EtOAc/*n*-헥산을 용출용매로 하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 시행하면 **5**가 높은 수득율로 얻어진다.

Table 1에서 보듯이 **4**의 3-위치의 알콕시기의 종류에 관계없이 상온에서 4시간 내에 높은 수득율로 해당하는 3-alkoxy-6-allylthiopyridazines(**5a~5d**)을 생성하였다. 그러나, **4**의 4,5-위치에 메틸, 메틸렌기가 치환된 경우는 알킬기의 전자공여 효과로 인하여 반응이 느리게 진행되었으나, 환류조건에서 시행하면 3시간 내에 해당하는 3-alkoxy-6-allylthiopyridazines (**5e~5k**)을 높은 수득율로 생성하였다. 1-Alkoxy-4-chlorophthalazines(**4l~4p**)은 염소원자가 benzylic 위치에 치환되어 있어 lithium 2-propene-1-thiolate에 의한 치환이 가장 빠르게 일어났으며, 입체효과가 큰 sodium *t*-pentoxide도 2시간 후에 1-*tert*-pentoxy-4-allylthiophthalazine(**5o**)을 89%의 수득율로 생성하였다.

실 험

^{1}H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 300(300 MHz)을 사용하였으며, tetramethylsilane(TMS)을 표준물질로 하여 δ값으로 표기하였다. FT-IR 스펙트라는 Bruker vector 22를 사용하여 cm^{-1} 단위로 측정하였다. 질량분석 스펙트럼은 Agilent Gc/Ms(6890 Gc/5973N Ms)로 측정하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔(0.25 mm, 60F-254, E. Merck)과 일급용매를 사용하였고, 실험에 사용된 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였으며, THF는 알곤 하에서 나트륨과 벤조페논을 넣고 환류한 후 증류하여 사용하였다.

3,6-Dihydroxypyridazine(2)의 합성(일반적인 방법). Hydrazine monohydrate(1.50 mL, 30.92 mmol)를 증류수(30 mL)에 첨가하여 희석한 후, *conc* HCl(5.08 mL, 61.84 mmol)을 첨가하여 가열한다. 가열된 반응 혼합물에 maleic anhydride(3.03 g, 30.92 mmol)을 첨가하여 3시간동안 환류한 후, 냉각하면 흰색결정이 석출된다. 결정을 여과하여 분리하고 증류수로 세척한 후, 진공에서 건조시키면 **2**(2.88 g, 83%)가 얻어진다. M.p. 294-295 °C(lit.[10a] 299.5-300 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41(broad s, 2H), 6.96(s, 2H); FT-IR(KBr) 3350(broad), 3054, 1266, 739 cm^{-1}.

3,6-Dichloropyridazine(3)의 합성(일반적인 방법). Phosphorus oxychloride(18.64 mL, 200 mmol)에 3,6-dihydroxypyridazine(2.24 g, 20.0 mmol)을 첨가하고 7시간동안 환류한다. 과량의 phosphorus oxychloride를 감압에서 휘발시키고 차가운 28% NH_4OH 수용액을 용액의 액성이 약염기성(pH=8)으로 변할 때까지 서서히 첨가하면 갈색의 침전물이 생성된다. 반응 혼합물에 CH_2Cl_2 용매를 넣어 추출한 후, 활성탄으로 색깔을 제거하고, 여과하여 감압에서 농축하면 **3**(2.80 g, 94%)이 얻어진다. M.p. 67-69 °C(lit.[12b] 68-69 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54(s, 2H); FT-IR(KBr) 3054, 1585, 1385, 1142, 737 cm^{-1}.

3-Ethoxy-6-chloropyridazine(4a)의 합성(일반적인 방법). 3,6-Dichloropyridazine(595.9 mg, 4.00 mmol)을 THF에 녹인 후, 상온에서 sodium ethoxide(1.50 mL, 21% wt in EtOH, 4.02 mmol)을 서서히 첨가하여 15분간 교반한다. THF 용매를 감압에서 휘발시킨 후, 농축액을 CH_2Cl_2(3× 10 mL)에 재 용해시킨다. 여과에 의하여 NaCl을 분리하고, CH_2Cl_2를 감압에서 휘발시켜 농축하면 **4a**(551.8 mg, 87%)가 얻어진다. M.p. 60-62 °C(lit.[14c] 59-61 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.94(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.55(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.44(t, *J*=7.2 Hz, 3H); FT-IR(KBr) 3055, 2983, 1587, 1427, 1389, 1140, 1031, 839 cm^{-1}. **4b**: M.p. 62-64 °C(lit.[16] 62-65 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ

7.50(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.15(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.92(q, *J*=9.0 Hz, 2H); FT-IR(KBr) 3057, 2966, 1586, 1425, 1266, 1170, 1052, 838, 740 cm^{-1}. **4c**: M.p. 83-86 °C (lit.[14b] 82-84 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.52(septet, *J*=6.3 Hz, 1H), 1.40(d, *J*=6.3 Hz, 6H); FT-IR(KBr) 3060, 2981, 1587, 1423, 1374, 1145, 1109, 858, 738 cm^{-1}. **4d**: M.p. 89-90 °C(lit.[14c] 86-89 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.84(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 1.65(s, 9H); FT-IR(KBr) 3061, 2976, 1583, 1418, 1367, 1141, 854, 703 cm^{-1}. **4e**(mixture): M.p. 58-64 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 & 6.85(s, 1H), 4.13 & 4.09(s, 3H), 2.36 & 2.23(s, 3H); FT-IR(KBr) 3029, 2989, 2951, 1600, 1464, 1371, 1188, 1084, 1017, 916, 758 cm^{-1}. **4f**: M.p. 81-82 °C(lit.[4] 80-82 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.21(s, 3H); FT-IR(KBr) 2988, 1578, 1461, 1372, 1344, 1266, 1107, 741 cm^{-1}. **4g**: M.p. 64-65 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.85(sextet, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.04(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(KBr) 2962, 1576, 1421, 1361, 1334, 1233, 1115, 733 cm^{-1}. **4h**: M.p. 95-96 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49(septet, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.39(d, *J*=6.0 Hz, 6H); FT-IR(KBr) 2982, 2931, 1577, 1412, 1385, 1372, 1335, 1266, 1115, 1029, 742 cm^{-1}. **4i:** M.p. 119-120 °C(lit.[4] 117-119 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10(s, 3H), 2.61-2.70(m, 2H), 2.52-2.61(m, 2H), 1.80-1.91(m, 4H); FT-IR(KBr) 2946, 2870, 1574, 1463, 1361, 1265, 1054, 737 cm^{-1}. **4j**: M.p. 105-106 °C(lit.[4] 105-107 °C); ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.53(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.60-2.68(m, 2H), 2.42-2.50(m, 2H), 1.76-1.87(m, 4H), 1.43(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(KBr) 2983, 2943, 1575, 1427, 1381, 1335, 1265, 1106, 1053, 738 cm^{-1}. **4k:** M.p. 88-90 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.42(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.61-2.67(m, 2H), 2.52-2.61(m, 2H), 1.70-1.90(m, 6H), 1.03(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(KBr) 2943, 1576, 1429, 1361, 1333, 1254, 1062, 733 cm^{-1}. **4l**: M.p. 79-80 °C(lit.[4] 76-78 °C); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.25(m, 1H), 8.11-8.16(m, 1H), 7.85-7.93(m, 2H), 4.71(q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.55(t, *J*=7.5 Hz, 3H); FT-IR(KBr) 3053, 2985, 1541, 1416, 1382, 1330, 1265, 1026, 739 cm^{-1}. **4m**: M.p. 104-106 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21-8.30(m, 2H), 7.92-8.05 (m, 2H), 5.06(q, *J*=9.0 Hz, 2H); FT-IR(KBr) 3054, 1547, 1409, 1383, 1268, 1166, 1064, 960, 740 cm^{-1}. **4n**: M.p. 107-108 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16-8.23(m, 2H), 8.09-8.16 (m, 2H), 5.71(septet, *J*=6.3 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=6.3 Hz, 6H); FT-IR(KBr) 3052, 2982, 1539, 1403, 1313, 1265, 1108, 916, 738 cm^{-1}. **4o**: M.p. 62-64 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-8.19(m, 2H), 7.83-7.91(m, 2H), 2.14(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.73(s, 6H), 0.99(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(KBr) 3053, 2978, 1537, 1398, 1295, 1265, 1158, 848, 740 cm^{-1}. **4p**: M.p. 113-116 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.44(m, 1H), 8.19-8.24(m, 1H), 7.95-8.01(m, 2H), 7.38-7.46(m, 2H), 7.19-7.21(m, 3H); FT-IR(KBr) 3053, 1594, 1544, 1483, 1373, 1292, 1206, 990, 738 cm^{-1}.

3-Ethoxy-6-allylthiopyridazine(5a)의 합성(일반적인 방법). 2-Propene-1-thiol(263 μL, 3.30 mmol)을 THF에 녹이고, 0 °C에서 *n*-butyllithium(2.06 mL, 1.6 M in *n*-hexane, 3.30 mmol)을 서서히 첨가한다. 15분간 교반한 후에 이 반응용액을 THF(6 mL)에 용해된 **4a**(475.8 mg, 3.0 mmol)에 첨가하고 상온에서 4시간동안 교반한다. THF를 감압에서 휘발시킨 후, *n*-헥산(3× 10 mL)에 재 용해시켜 생성된 LiCl 침전을 여과하고, 농축물을 20% EtOAc/*n*-hexane을 용출용매로 하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하면 순수한 **5a**(547.6 mg, 93%)가 얻어진다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.80(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.94-6.06(m, 1H), 5.32(d, *J*=17.0 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.52(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.95(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.44(t, *J*=7.2 Hz, 3H); FT-IR(film) 3080, 2979, 1636, 1591, 1425, 1387, 1141, 1032, 915, 836 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 196(M^+, 6), 181(100), 153(83), 135(41), 98(24), 70(25). **5b**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.96(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.96-6.02(m, 1H), 5.34(d, *J*=15.6 Hz, 1H), 5.16(d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.88(q, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.95(d, *J*=6.9 Hz, 2H); FT-IR(film) 3086, 2963, 1591, 1425, 1265, 1169, 1050, 962, 739 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 250(M^+, 24), 236(10), 235(100), 217(8). **5c**: M.p. 44-47 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.76(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.97-6.06 (m, 1H), 5.50(septet, *J*=6.3 Hz, 1H), 5.31(d, *J*=17.0 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.95(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.40(d, *J*=6.3 Hz, 6H); FT-IR(KBr) 3081, 2979, 2934, 1637, 1591, 1422, 1385, 1142, 1108, 989, 939, 834 cm^{-1};

Ms *m/z*(%) 210(M^+, 32), 195(41), 167(14), 153(100). **5d**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.70(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.94-6.06(m, 1H), 5.28(d, *J*=17.0 Hz, 1H), 5.12(d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.96(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.64(s, 9H); FT-IR(film) 3080, 2977, 2928, 1636, 1587, 1423, 1316, 1171, 988, 901, 835 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 224(M^+, 16), 168(8), 154(9), 153(100), 135(10). **5e**(mixture): ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 & 6.66(s, 1H), 5.97-6.06 (m, 1H), 5.34 & 5.31(dd, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.14 & 5.11 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.09 & 4.06(s, 3H), 3.99 & 3.93(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.22 & 2.16(s, 3H); FT-IR(film) 3030, 2979, 2949, 1603, 1461, 1374, 1230, 1167, 1016, 924 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 196(M^+, 29), 193(16), 182(10), 181(100), 73(10). **5f**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.01-6.10(m, 1H), 5.33(d, *J*=15.0 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3.97(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.14(s, 3H); FT-IR(film) 2943, 1586, 1456, 1366, 1229, 1124, 1002, 923, 735 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 210(M^+, 15), 196(23), 195(100), 177(30), 162(17), 98(15). **5g**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.01-6.10(m, 1H), 5.33(d, *J*=15.0 Hz, 1H), 5.12(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.40(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.97(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.84(sextet, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.04(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(film) 2966, 1586, 1417, 1358, 1332, 1227, 1103, 910, 733 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 238(M^+, 19), 224(24), 223(100), 181(100), 163(54). **5h**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.01-6.10(m, 1H), 5.48(septet, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.32(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.97(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.39(d, *J*=6.0 Hz, 6H); FT-IR(film) 2978, 1585, 1406, 1383, 1331, 1226, 1112, 913, 734 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 238(M^+, 16), 223(83), 195(16), 181(100), 163(52). **5i**: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00-6.09(m, 1H), 5.32(dd, *J*=17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.12(d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3.97(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.46-2.54(m, 4H), 1.75-1.80(m, 4H); FT-IR(film) 2946, 2862, 1587, 1458, 1374, 1255, 1050, 915, 732 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 236(M^+, 18), 235(19), 222(37), 221(100), 203(55). **5j**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.01-6.10(m, 1H), 5.32(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 5.12(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.51(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.97(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.47-2.56(m, 4H), 1.76-1.81(m, 4H), 1.42(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(film) 2979, 2940, 1586, 1414, 1380, 1332, 1255, 1108, 1051, 916, 734 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 250(M^+, 22), 235(100), 207(70), 147(24). **5k**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97-6.09(m, 1H), 5.33(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 5.11(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.40(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.97(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.51-2.58(m, 4H), 2.44-2.51(m, 2H), 1.74-1.84(m, 4H), 1.03(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(film) 2939, 1587, 1412, 1361, 1330, 1255, 1082, 916, 733 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 264(M^+, 2), 130(100), 88(31), 87(39), 74(82). **5l**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.15(m, 1H), 7.90-7.96(m, 1H), 7.71-7.78(m, 2H), 6.08-6.18(m, 1H), 5.38(dd, *J*=17.0, 1.2 Hz, 1H), 5.16(d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.66(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.09(d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.53(t, *J*=7.2 Hz, 3H); FT-IR(film) 3080, 2979, 1580, 1535, 1411, 1379, 1325, 1281, 1111, 1026, 919, 770 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 246(M^+, 5), 231(100), 203(85), 130(16), 120(12). **5m**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21-8.27(m, 1H), 8.07-8.13(m, 1H), 7.88-7.96(m, 2H), 6.04-6.18(m, 1H), 5.40(dd, *J*=17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.19(d, *J*=10.1 Hz, 1H), 5.02(q, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.10(d, *J*=6.9 Hz, 2H); FT-IR (KBr) 3053, 2982, 1542, 1421, 1379, 1266, 1165, 950, 738 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 300(M^+, 6), 299(28), 286(20), 285 (100), 80(21). **5n**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-8.86(m, 1H), 7.91-7.97(m, 1H), 7.70-7.77(m, 2H), 6.05-6.18(m, 1H), 5.69(septet, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.38(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 5.17(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.11(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.50(d, *J*=6.0 Hz, 6H); FT-IR(film) 3082, 2978, 2931, 1578, 1533, 1399, 1314, 1283, 1109, 918, 770 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 250(M^+, 11), 245(38), 228(100), 203(94), 178(47), 130(41). **5o**: ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15-8.19(m, 1H), 7.98-8.02(m, 1H), 7.78-7.82(m, 2H), 6.04-6.19(m, 1H), 5.38(d, *J*=18.0 Hz, 1H), 5.16(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.13 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.14(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.73(s, 6H), 0.99(t, *J*=6.0 Hz, 3H); FT-IR(film) 3050, 2976, 2929, 1575, 1530, 1390, 1282, 1159, 922, 738 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 288(M^+, 11), 218(16), 204(24), 203(100), 130(22), 120(16). **5p**: M.p. 75-77 °C; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.39(m, 1H), 8.06-8.11(m, 1H), 7.86-7.91(m, 2H), 7.40-7.47(m, 2H), 7.21-7.32(m, 3H), 6.00-6.12(m, 1H), 5.34 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 5.13(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.06(d, *J*=6.0 Hz, 2H); FT-IR(KBr) 3056, 2920, 1594, 1579, 1485, 1373, 1282, 1208, 994, 912, 737 cm^{-1}; Ms *m/z*(%) 294(M^+, 58), 281(24), 280(70), 279(100), 146(61).

이 논문은 2002년도 KISTEP의 연구비에 의하여 지원된 것으로 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. (a) Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*; Chapman & Hall: London, U. K., 1995; p 189. (b) For a review, see: Tisler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *49*, 385.
2. (a) Toussaint, D.; Suffert, J.; Wermuth, C. G. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1273. (b) Kwon, S. K. *J. Appl. Pharm.* **2000**, *8*, 1. (c) Aldous, D. J.; Bower, S.; Moorcroft, N.; Todd, M. *Synlett* **2001**, *1*, 150. (d) Watson, K. G.; Brown, R. N.; Cameron, R.; Chalmers, D. K.; Hamilton, S.; Jin, B.; Krippner, G. Y.; Luttick, A.; McConnell, D. B.; Reece, P. A.; Ryan, J.; Stanislawski, P. C.; Tucker, S. P.; Wu, W. Y.; Barnard, D. L.; Sidwell, R. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3181.
3. (a) Hayes, M. A.; Rushmore, T. H.; Goldberg, M. T. *Carcinogenesis* **1987**, *8*, 1155. (b) Sparnins, V. L.; Barany, G.; Wattenberg, L. W. *ibid.* **1988**, *9*, 131. (c) Kim, B. H.; Lee, Y. S. *J. Appl. Pharm.* **1995**, *3*, 279. (d) Kim, S. G.; Chung, H. C.; Cho, J. Y. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *277*, 1058.
4. Kwon, S. K.; Kim, S. G.; Park, Y. N.; Kim, M. K.; Choi, S. H.; Shin, H. S. *U. S. Patent* 5,942,511; 1999.
5. Grote, R.; Chen, Y.; Zeeck, A.; Chen, Z.; Zahner, H.; Lubbecke, P. M.; Konig, W. A. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 595.
6. (a) Tisler, M.; Stanovnik, B. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1984; Vol. 3, p 1 and references cited therein. (b) Tisler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, *24*, 363.
7. (a) Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Tavares, F.; Fernandes, P. S. *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1021. (b) Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Tavares, F.; Fernandes, P. S. *ibid.* **1991**, *21*, 1935.
8. Nicolaou, K. C.; Barnette, W. E.; Magolda, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 766.
9. (a) Haddadin, M. J.; Firsan, S. J.; Nader, B. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 629. (b) Sauer, J.; Haldmann, D. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4297.
10. (a) Mizzoni, R. H.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1873. (b) Feuer, H.; White, E. H.; Wyman, J. E. *ibid.* **1958**, *80*, 3790.
11. Baccolini, G.; Munyaneza, A.; Boga, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13695.
12. (a) Mizzoni, R. H.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2201. (b) Coad, P.; Coad, R. A.; Clough, S.; Hyepock, J.; Salisbury, R.; Wilkins, C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 218. (c) Contreras, J. M.; Rival, Y. M.; Chayer, S.; Bourguignon, J. J.; Wermuth, C, G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 730.
13. Srinivasan, T. N.; Rao, K. R.; Sattur, P. B. *Oppi Briefs* **1987**, *19*, 80.
14. (a) Itai, T.; Igeta, H. *Chem. Abstr.* **1955**, *49*, 14768. (b) Coad, P.; Coad, R. A.; Hyepock, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1751. (c) Salisbury, R. G.; Ryan, D. P.; Mason, J. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 431. (d) Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C. G. *Synthesis* **1999**, 1163.
15. Coad, P.; Coad, R. A. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 129.
16. Gupton, J. T.; Hertel, G.; DeCrescenzo, G.; Colon, C.; Baran, D.; Dukesherer, D.; Novick, S.; Liotta, D.; Idoux, J. P. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3037.
17. (a) Han, H.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1527. (b) Kuang, Y. Q.; Zhang, S. Y.; Wei, L. L. *ibid.* **2001**, *42*, 5925.
18. Pal, M.; Batchu, V. R.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6806.
19. Kwon, S. K.; Hyun, J. W. *Yakhak Hoeji* **2000**, *44*, 9.
20. Lee, J. I.; Park, H.; Yun, Y. S.; Kwon, S. K. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, *45*, 386.