

Nitrogen Mustard 類의 合成에 關한 研究

蔡 東 圭 · 千 文 宇 · 蔡健*

(Received Dec. 26, 1969)

Dong Kyu Chae, Moon Woo Chun, Kun Chae; Studies on
the Synthesis of Nitrogen Mustard Derivatives

In order to diminish the side effects of nitrogen mustard on cancer therapy, alkyl and heterocyclic radicals were introduced to nitrogen mustard base. The prepared new nitrogen mustard derivatives are N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide, 5-nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide and N-bis(β -chloroethyl) ortamide hydrochloride.

緒 論

人類의 疾病中에서 가장 무서운 疾病의 하나인 癌의 治療劑에 關하여 많은 學者들이 研究하여 오고있는 바 現在까지 알려진 制癌劑로서는 alkyl 化劑, 代謝拮抗物質, 抗生物質 및 hormone 劑 등이 있으며 이中에서 特히 alkyl 化劑는 腫瘍細胞에 作用하여 核分裂을 阻止하고 細胞의 死滅을 招來하거나 增殖을 阻止하는 物質로서 nitrogen mustard 는 이에 屬한다.

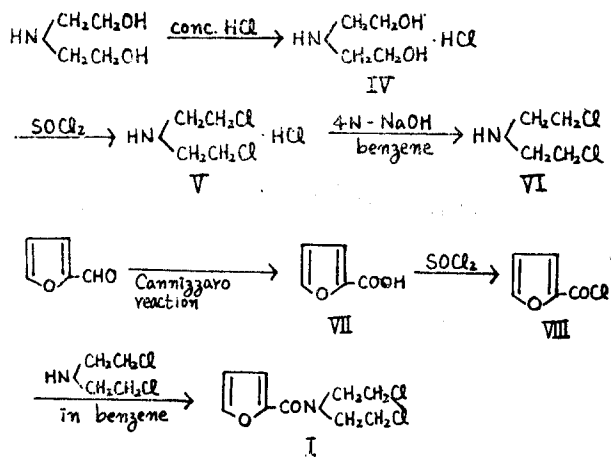
nitrogen mustard 誘導體는 制癌性化學療法中에서 가장 많이 合成되고 또 screening test 가 實施되고 있으나 臨床의으로 白血球 破壞現象과 같은 副作用이 激甚하여 pyrimidine 核과 같은 heterocycle 을 結合하여 副作用을 減少시키는 研究가 進展되어 왔다. 特히 새로운 Alkylating agents 로서 治療에 使用되는 uracil mustard¹⁾는 uracil 이 腫瘍과의 親和性이 커서 腫瘍細胞에 附着하여 mustard 를 遊離하여 그 制癌作用을 發揮케 하며 同時에 mustard 의 副作用을 減少시킨다고 報告되고 있다.²⁾ 이러한 點 등이 興味の 對象이 되어 最近 많은 uracil 誘導體가 合成되었다.

著者等은 heterocyclic 化合物中에서 特히 抗菌作用이 優秀하다고 報告된 furan 誘導體 및 腫瘍細胞와의 親和性이 크다고 基告된 uracil 의 衍誘導體인 uracil-6-carboxylic acid 即 orotic acid 를 nitrogen mustard 의 mask 原子團으로 導入하고 새로운 化學療法劑로서 抗腫瘍作用을 期待하여 nitrogen mustard 의 furan 誘導體 및 uracil 誘導體를 合成하였다.

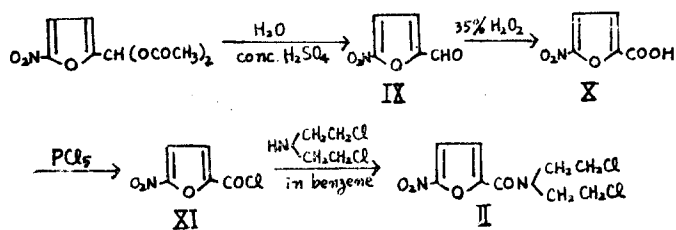
即 bis(β -chloroethyl) group 을 2-furoic acid, 5-nitro-2-furoic acid 및 orotic acid 의 amide에 結合시킨 構造를 가진 N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide (I), 5-nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide(II) 및 N-bis(β -chloroethyl)-ortamide hydrochloride (III)을 合成하였다. (Scheme I, II, III)

* College of Pharmacy, Seoul National University

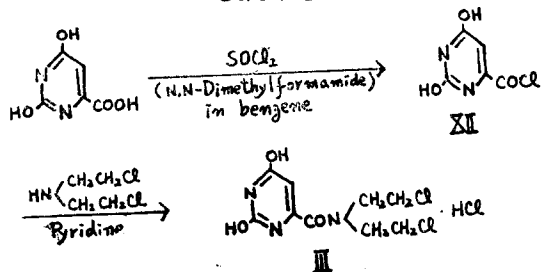
Scheme I



Scheme II



Scheme III



實 驗

I. Bis(β -chloroethyl)amine(VI)의 合成

1) Diethanolamine hydrochloride(IV)의 合成 :

Diethanolamine 35g (0.33 mole)에 對應量보다 若干過剩의 濃鹽酸 40g 을 冷却시키면서 加하고 水浴上에서 減壓濃縮하여 水分을 完全히 除去하면 無色油狀物質인 diethanolamine hydrochloride(IV) 47g 을 얻는다.

2) Bis(β -chloroethyl) amine hydrochloride(IV)의 合成³⁾ :

IV 47g 에 3 倍過剩의 thionyl chloride 190g 을 少量씩 攪拌하면서 加한다. 滴加終了後 微黃色의 透明한 反應液을 室溫에서 一夜放置하여 反應을 終結시킨後 減壓下에 過剩의 thionyl chloride 를 溜去하면 bis(β -chloroethyl) amine hydrochloride 의 白色結晶을 얻는다. alcohol 을 少量包含한 acetone 으로 再結晶한다. 收量 56g(85%) m.p. 216~218°C

3) Bis(β -chloroethyl) amine(VI)의 合成⁴⁾ :

V 36g(0.02 mole)을 少量의 물에 溶解하고 冷却한 後 4N--NaOH 溶液으로 中和하고 遊離되는 bis(β -chloroethyl) amine(VI)을 benzene 30ml 로 抽出하고 물로 數回洗滌하여 無水芒硝로 脫水한後 바로 다음合成에 使用한다.

2. N-Bis(β -chloroethyl)-2-furamide(I)의 合成1) 2-Furoic acid(VII)의 合成⁵⁾ :

滴下漏斗, 溫度計 및 攪拌機를 단 內容 500ml 의 三頸 flask 中에 새로 蒸溜한 furfural 100g (1.02 mole)을 넣고 攪拌하면서 氷浴에서 5~6°C 로 冷却하고 反應物이 20°C 를 넘지 않도록 維持하면서 33.3% NaOH 溶液 82.5g(2.06 mole)을 徐徐히 加한 다음 約 1 時間 攪拌을 繼續하면 2-furoic acid Na 의 細針狀結晶이 析出한다. 反應物을 室溫까지 放置하고 이 結晶이 녹을程度의 물(33ml)을 加하고 ether 150ml 로 2-furfuryl alcohol 을 抽出한 다음 抽出後의 水溶液은 40% 黃酸(約 40cc)을 加해 酸性으로 하고(Congo red) 冷後 結晶으로 析出한 2-Furoic acid(VII)를 吸引濾過한다. 熱湯으로 再結晶한다. 收得量 38g(76%)m.p. 132~134°C

2) 2-Furoyl chloride(VIII)의 合成⁶⁾

VII 22.4g(0.2 mole)에 5 倍量의 thionyl chloride 119g(1.0 mole)을 加하고 水浴上에서 約 2 時間 reflux 한 後 過剩의 thionyl chlorid 를 溜去하고(b.p. 79°C) 蒸溜하여 170~174°C 에서 2-Furoyl chloride(VIII)의 無色液體를 얻는다. 收得量 22.4g(86%) b.p. 173°C

3) N-Bis(β -chloroethyl)-2-furamide(I)의 合成 :

VIII 13g(0.1 mole)에 VI 28.4g(0.2 mole)의 benzene 溶液을 加하면 N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide(I)의 白色結晶이 析出한다. 이 結晶을 濾取하고 물로 未反應의 bis(β -chloroethyl) amine 鹽酸鹽을 除去한後 乾燥한다. ether 와 石油 ether 로 再結晶한다. 收得量 18.9g(80%) m.p. 95~96°C

Anal. calcd. for $C_9H_{11}O_2NCl_2$: C, 45.79; H, 4.70; N, 5.93; Cl, 30.03. found: C, 45.49; H, 4.80; N, 5.95; Cl, 29.77.

3. 5-Nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide(II)의 合成

1) 5-Nitro-2-furfural(IX)⁷⁾ 및 5-Nitro-2-furoic acid(X)의 合成:

攪拌機, 還流冷却器 및 溫度計를 附着한 內容 500ml의 三頸 flask에 5-Nitro-2-furfural diacetate 29g(0.12 mole), 蒸溜水 120ml 및 濃黃酸 60g(0.61 mole)을 넣고 攪拌하면서 水浴上에서 80~90°C로 約 30分間 反應시키면 微黃色 油狀의 5-Nitro-2-furfural(IX)이 生成한다. 反應物을 室溫으로 冷却한後 繼續하여 同一反應容器에서 35% H₂O₂ 11.7ml(0.12 mole)을 攪拌하면서 徐徐히 加하고 約 1時間 攪拌한後 放置하면 5-Nitro-2-furoic acid(X)의 淡黃色結晶이 析出한다. 이結晶을 濾過한後 乾燥한다. 熱湯으로 再結晶한다. 收得量 13.1g(70%) m.p. 182~184°C

2) 5-Nitro-2-furoyl chloride(XI)의 合成⁸⁾:

CaCl₂管을 단 reflux condenser를 裝置한 잘 乾燥된 內容 100ml의 flask에 X 7g(0.44 mole) 및 PCl₅ 9.4g(0.45 mole)을 加하고 水浴上에서 約 1時間 加熱하면 暗赤褐色溶液이 된다. 이溶液을 oil bath(180°C 以下)에서 減壓蒸溜하면 b.p. 154~160°/50mm의 5-Nitro-2-furoyl chloride(XI)의 微黃色 油狀物質을 얻는다. 이油狀物質을(放冷하면 黃色結晶을 얻는다 收得量 5.3g(68%) m.p. 37~38°C

3) 5-Nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide(II)의 合成:

XI 5.3g(0.3 mole)에 VI 8.2g(0.6 mole)의 benzene 溶液을 加하면 Bis(β -chloroethyl)amine hydrochloride의 白色結晶이 析出한다. 이結晶을 濾過 徐去한 後 benzene 溶液을 濃縮하여 benzene을 驅逐하면 5-Nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide(II)의 淡黃色結晶을 얻는다. acetone으로 再結晶한다. 收得量 6g(75%) m.p. 57~59°C

Anal. calcd. for C₉H₁₀O₄N₂Cl₂: C, 38.44; H, 3.56; N, 9.97; Cl, 25.27. found: C, 38.10; H, 3.43; N, 9.95; Cl, 25.32.

4. N-bis(β -chloroethyl) ortamide hydrochloride의 合成

1) Orotyl chloride(XII)⁹⁾의 合成:

市販 Orotyl acid monohydrate를 oven中에서 125°C로 恒量이 될때까지 乾燥시켜 anhydrous orotic acid를 얻는다. 攪拌機, 冷却器 및 分液漏斗를 裝置한 內容 500ml의 three necked flask에 anhydrous orotic acid 15.6g(0.10 mole), dry thiophen-free benzene 150ml 및 N,N-dimethylformamide 0.5ml를 取하고 水浴上에서 加熱, 끓기 始作하면 攪拌하면서 滴下漏斗로부터 徐徐히 thionyl chloride 40g(0.33 mole)을 加한다. 滴下完了後에도 繼續 攪拌하면서 約 1時間 加熱反應시킨다. 反應이 끝나면 室溫으로 冷却시키고 glass filter로 吸引濾過한 다음 thionyl chloride, benzene의 順으로 洗滌하고 vacuum desicator中에서 乾燥시킨다. 微黃色結晶, 收得量 16.8g(96%).

2) N-bis(β -chloroethyl) ortamide hydrochloride(III)의 合成:

XII 3.5g(0.02 mole)을 pyridine 50ml에 溶解시키고 濾過, 濾液에 VI의 benzene 抽出液을 少量씩 攪拌하면서 加하면 微黃色的 結晶이 析出한다. 濾過하고 母液을 約 30ml까지 濃縮

시켜 生成된 結晶을 濾取, 먼저 結晶과 合한다. 乾燥後 acetone 50ml 를 加해 5分間 끓인後 熱時 濾過, 結晶만을 取하여 乾燥한다. 微黃色 粉末性 結晶. 收得量 2.1g(33.3%) m.p. 174~176°C

Anal. calcd for $C_9H_{12}O_3N_3Cl_3$: N, 13.27 found: N, 13.32

考 察

1. Furoic acid(VII)의 製造時 furfural 을 直接 $KMnO_4$ 로 酸化하는 方法보다 Cannizzaro 反應에 依하는 것이 yield 가 높다.
2. 5-Nitro-2-furfural (IX)을 35% H_2O_2 로 酸化하여 5-nitro-2-furoic acid(X)를 製造時 5-Nitro-2-furfural 을 分離시킨 後에 酸化시키면 5-Nitro-2-furfural 이 不安定하여 損失이 많으므로 直接 同一反應容器內에서 行하였다.
3. 5-Nitro-2-furoyl chloride(XI)와 bis(β -chloroethyl) amine(VI)의 benzene 溶液中の 溶液中の 縮合反應時 副產物로 生成하는 bis(β -chloroethyl) amine hydrochloride 의 白色結晶을 濾過하여 完全히 除去한 後 目的物인 5-Nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide 를 얻을 수 있었다.
4. Bis(β -chloroethyl) amine hydrochloride(V) 製造時 溶媒를 使用치 않고 直接 thionyl chloride 로 chlorination시키는 方法이 溶媒 使用時보다 反應이 빠르며 그收率도 높았다.
5. Orotyl chloride 製造時 orotic acid monohydrate 를 使用해도 無關하나 褐色으로 着色, anhydrous orotic acid 를 使用하면 微黃色의 orotyl chloride 를 얻을 수 있었다.

結 論

制癌作用의 增大 및 副作用의 輕減을 期待하여 새로운 nitrogen mustard 誘導體를 合成할 目的으로 furoyl chloride, 5-nitro-2-furoyl chloride 및 orotyl chloride 를 bis(β -chloroethyl) amine 과 結合시키므로서 N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide, 5-nitro-N-bis(β -chloroethyl)-2-furamide 및 N-bis(β -chloroethyl) ortamide hydrochloride 를 合成하였다.

References

1. Edward, S., *J.A.M.A.*, 174, 1702 (1960)
2. 徳山, 藥局, 12, 345 (1961)
3. Ward Kyle, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 914 (1935)
4. Frank D. Popp, Sandra Roth and John Kirby, *J. Med. Chem.*, 6, 84 (1963)
5. *Org. Syn. Coll.*, Vol. I, 276
6. Erlich Baum, *Ber.*, 37, 2951 (1904)
7. 有機化合物合成法, Ⅱ, p.92
8. M.R. Marquis, *Bull. Soc. Chim. France* [3] 1278 (1904)
9. Donald G. Crosby and Robert V. Berthold, *J. Med. Chem.*, 6, 334 (1963)