

## $\epsilon$ -N-[*(2-Chloroethyl)* nitrosocarbamoyl]-L-lysine의 合成

金 正 均 · 趙 仁 燮

釜山大學校 自然科學大學

(Received February 1, 1983)

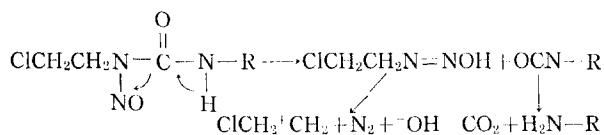
Jack C. Kim and In-Seop Cho

College of Natural Sciences, Busan National University, Busan 607, Korea

### Preparation of $\epsilon$ -N-[*(2-Chloroethyl)* nitrosocarbamoyl]-L-lysine

**Abstract**—A copper complex of  $\epsilon$ -N-[*(2-chloroethyl)carbamoyl*]-L-lysine was prepared by the treatment of the L-lysine copper complex with 2-chloroethyl isocyanate in cold water. Within the L-lysine copper complex molecule, the  $\alpha$ -amino and carboxyl groups are bounded to  $Cu^{2+}$ , but the  $\epsilon$ -amino group is free and can react with carbamoylating agents. A potential antitumor agent,  $\epsilon$ -N-[*(2-chloroethyl)* nitrosocarbamoyl]-L-lysine was synthesized by nitrosation of this copper complex with  $NaNO_2$  in anhydrous formic acid, followed by the passage of  $H_2S$  gas.

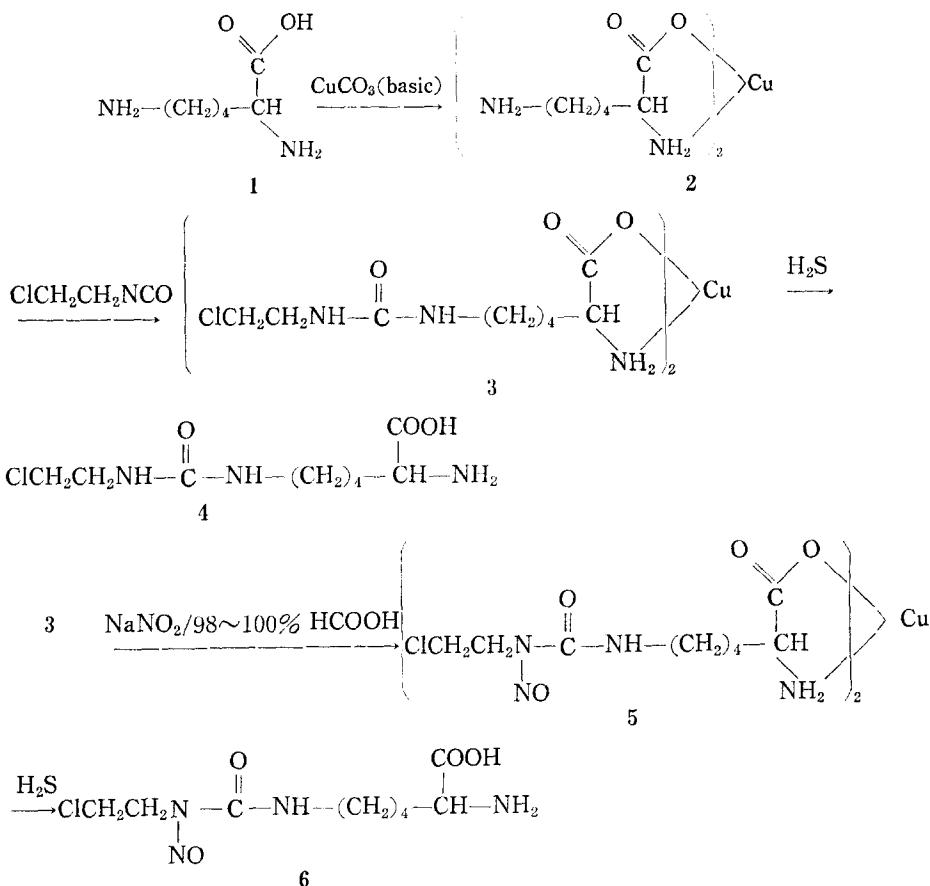
N-(2-chloroethyl)-N-nitrosoureido group은 항암활성 작용기로 알려져 있고,<sup>1)</sup> 또한 이 기자체가 활성을 갖는 것이 아니라 생체내에서 분해되어 생성되는 강력한 친전자체가 활성을 갖는 것으로 생각되고 있다<sup>2)</sup> (Scheme I).



이와 더불어, 이 활성기가 안정한 상태로 목적 부위까지 운반된 후 작용할 수 있도록 하는 운반체의 연구가 진행되었다. Cassady와 그 공동실험자<sup>3)</sup>는 ergot alkaloids를, Lam 등<sup>4)</sup>은 steroids를, Suami 등<sup>5)</sup>은 carbohydrates를, 그밖에 여러 연구가들<sup>6,7)</sup>도 여러가지 부류를 운반체로 도입하였다.

이 화합물들은 보통 primary amine에 2-chloroethylisocyanate를 가하여 urea를 만들고 그 urea를 nitrosation하여 얻는다. Suami 등은 일부 아미노산의  $\alpha$ -amino group을 반응에 이용하여 항암활성을 갖는 N-nitrosourea 유도체를 합성한 바 있다.<sup>8)</sup> 본 연구에서는 아미노산의  $\alpha$ -amino group과 carboxyl group을 그대로 두고 side chain의 amino group을 반응에 이용한 water-soluble N-nitrosourea 유도체를 합성하여 그 항암활성을 검토하고자 한다. 본고에서는 그 일환으로 L-lysine을 출발물질로 한 N-nitrosourea 유도체인  $\epsilon$ -N-[*(2-chloroethyl)* nitrosocarbamoyl]-L-lysine을 합성한 것을 보고한다.

이들의 합성경로는 Scheme II에서와 같다.



Scheme II

L-lysine (1)을 L-lysine copper(II) complex (2)로 만들어  $\alpha$ -amino group과 carboxyl group을 보호한 다음, 2-chloroethylisocyanate를 가하여  $\epsilon$ -N-[ $(2$ -chloroethyl)carbamoyl]-L-lysine copper(II) complex (3)을 얻었다. 이 화합물은 dechelation하여 화합물 4를 일음으로써 확인하였다. complex 3을 다시 98~100% formic acid를 용매로 하여  $\text{NaNO}_2$ 를 가해 nitrosation하여 화합물 5를 합성한 다음  $\text{H}_2\text{S}$  gas로 처리하여 최종목적물인  $\epsilon$ -N-[ $(2$ -chloroethyl)nitrosocarbamoyl]-L-lysine (6)을 얻었다. 화합물 4와 6을 일반적으로 알려진 용매로서 재결정을 여러번 시도했으나 실패했으므로 reprecipitation하여 얻었다. IR spectra에서 화합물 4와 6의 ammonium ion의 특징적인 band가 출발물질 (1)에서와 마찬가지로  $2100\text{cm}^{-1}$  부근에서 나타난 것으로 보아  $\alpha$ -amino group은 반응에 의해 변화되지 않고 보호되어서 carboxyl group과 함께 zwitterion 상태로 존재한다고 보아진다. 한편, 화합물 4에서는 urea의 carbonyl band가  $1620\text{cm}^{-1}$ 에서 나타난 데 비해 nitrosourea compound 6의 경우에는  $100\text{cm}^{-1}$ 이나 큰 wave number인  $1720\text{cm}^{-1}$ 에서 나타났다. nitrosation을 통하여 화합물 6뿐만 아니라 그 positional isomer로서 화합물 4에서의  $\epsilon$ -amino group에 nitroso group이 치환된 화합물의 형성도 가능할 것이나 NMR spectra에서  $\epsilon$ -hydrogen의 chemical shift가 별 변화가 없고 2-chloroethyl group의 chemical shift가 화합물 4의  $\delta$  3.43~3.80에

서  $\delta$ 3.49~5.00 ( $\alpha$ -hydrogen 및 HOD 와 overlapping)으로 downfield에 나타난 것으로 보아 얻어진 화합물은 2-chloroethyl group와 결합된 amino group에 nitroso group이 치환된 화합물 6일 것이다. 화합물의 6에 antitumor activity에 대한 결과는 다음 기회에 발표할 것이다.

### 實驗部

Melting point는 Electrothermal capillary melting point apparatus를 사용하여 측정했으며 보정하지 않았다. IR spectra는 KBr pellet을 얻어 Perkin-Elmer 710B IR Spectrophotometer로써, NMR spectra는 용매를  $D_2O$ 로하고 표준물질을 DSS로 사용하여 Varian EM-360A  $^1H$ -NMR spectrophotometer로써 구했다. TLC에 의하면 화합물 4와 6의  $R_f$  값이 출발물질 L-lysine의 0.34에 비해 각각 0.25, 0.75로 나타났다[adsorbent silica gel G, type 60(Merck), developing solvent *n*-BuOH:acetic acid: water (2:1:1, v/v), detecting agent I<sub>2</sub>].

**$\epsilon$ -N-[*(2-chloroethyl)carbamoyl*]-L-lysine (4)**—L-lysine 1.46g (10mmol)을 30ml의 물에 녹인 후 CuCO<sub>3</sub>(basic)을 가하여 L-lysine copper (II) complex를 만들었다.<sup>9)</sup> 이 L-lysine copper (II) complex 수용액을  $\sim$ 5°C에서 2-chloroethyl isocyanate 1ml을 가하여 격렬하게 저으면서 2시간 반 응시켰다. 침전으로 생성된  $\epsilon$ -N-[*(2-chloroethyl) carbamoyl*]-L-lysine copper (II) complex (3) 을 과량의 증류수로 씻고 acetone, ether로 씻어 말렸다. 이 copper (II) complex를 50ml의 물에 suspension시켜서 H<sub>2</sub>S gas를 처리하여 dechelation했다. 여과하여 얻은 노란색 여액을 부옇게 흐릴 때까지 감압농축하고 ethanol을 가해 침전을 얻었다(1.8g L-lysine에 대한 수율 70%). 이것을 물-acetone으로 재침전시키고 여과하여 얻은 침전을 즉시 ether로 뺏아서 진공오븐에 건조시켰다 mp 183~185°C(분해), IR (KBr) 1620cm<sup>-1</sup> (urea의 C=O), NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  3.43~3.80(4H, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

**$\epsilon$ -N-[*(2-Chloroethyl)nitrosocarbamoyl*]-L-lysine(6)—copper(II) complex 3** 1.43g (2.5mmol)을 98~100% formic acid 20ml에 넣고  $\sim$ 5°C에서 NaNO<sub>2</sub> 1g(15 mmol)을 30분간 소량씩 나누어 가하고 30분간 더 반응시켰다. 반응혼합물을 여과하여 얻어진 용액에 과량의 ether를 가하여 녹색 oily residue를 얻었다. 이것을 증류수에 녹이고 H<sub>2</sub>S gas를 통과시켰다. 생성된 흑색침전 CuS를 여과하고 여액을 감압농축했다. 이것을 methanol-ethyl acetate로써 재침전시키고, 여과하여 얻은 침전을 즉시 ether로 뺏아서 진공오븐에 건조시켰다. mp. 248~250°C(분해), IR(KBr) 1,720cm<sup>-1</sup>(nitrosourea의 C=O) 1,480cm<sup>-1</sup> ( $\text{--N}=\text{O}$ ), NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  3.49~5.00 (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-NO,  $\alpha$ -hydrogen 및 HOD 와 overlapping).

### 文獻

1. J.A. Montgomery, *Cancer Treat. Rep.* **60**, 651 (1976).
2. J.W. Lown, A.V. Joshua and L.W. McLaughlin, *J. Med. Chem.*, **23**, 798 (1980).
3. A.M. Crider, C. Lu, H.G. Floss, and J.M. Cassady, *J. Med. Chem.* **22**, 32 (1979).
4. H.P. Lam, A Begleiter and G.J. Golderberg, *J. Med. Chem.* **22**, 200 (1979).
5. T. Machinami, S. Nishiyama, K. Kikuchi, and T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **48**, 3763 (1975).
6. A.M. Crider, R. Lamey, H.G. Floss, J.M. Cassady and W.J. Bradne, *J. Med. Chem.* **23**, 848(1980).
7. J.A. Montgomery and H.J. Thomas, *J. Med. Chem.* **22**, 1109 (1979).
8. T. Suami, T. Machinami and Hisamatsu, *Japan Kokai* **13**, 722 (1976) [C.A. **85**, 605t (1976)].
9. B.V. Plapp and J.C. Kim, *Anal. Biochem.* **62**, 291 (1974).