

## N-아실- $\alpha$ -아미노숙신이미드와 N-아실- $\alpha$ -아미노글루탐아미드의 합성

정대일\* · 김문주 · 송현애 · 김윤영 · 이용균 · 박유미 · 최순규 · 한정태<sup>1</sup> · 박민수<sup>2</sup>

동아대학교 화학과, <sup>1</sup>영동대학교 화학과, <sup>2</sup>경성대학교 약학과

Received October 21, 2003 / Accepted December 1, 2003

**Synthesis of N-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimides and N-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimides.** Dai-Il Jung\*, Mun-Ju Kim, Hyun-Ae Song, Yun-Young Kim, Young-Gyun Lee, Yu-Mi Park, Soon-Kyu Choi, Jung-Tae Han<sup>1</sup> and Min-Su Park<sup>2</sup>. *Departement of Chemistry, College of Natural Sciences, Dong-A University, Busan 604-714, Korea, <sup>1</sup>Departement of Chemistry, Young-Dong University, Chungbook 370-701, Korea, <sup>2</sup>Departement of Pharmacy, Kyungsung University 110-1, Daeyeon-Dong, Nam-Gu, Busan 608-736, Korea* – As a part of our study on the improvement of anticonvulsant, here we report the synthesis of N-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimides **1** and N-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimides **2**. (R)-Benzoic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-ylester **6a**, (R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6b**, (R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6c**, and (R)-propionic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6d** were synthesized from (R)-2-benzyloxy carbonylamino-succinic acid **3** as a starting material. (R)-(3-Benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-acetic acid methyl ester **10a**, (R)-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-acetic acid ethyl ester **10b**, and (R)-2-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-propionic acid methyl ester **10c** were synthesized from (R)-3-carbobenzyloxy-amino-glutamic acid **7** as a starting material. The yield, mp, IR, <sup>1</sup>H-NMR, and <sup>13</sup>C-NMR spectra of the products **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **10a**, **10b**, **10c** are summarized in footnote. The biological studies of these compounds are in progress and will be reported in future.

**Key words** – anticonvulsant, N-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimides, N-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimides, ME test, PTZ test

세계적으로 간질 환자의 수는 전체 인구의 약 1~2%에 육박하고 있으며, 현재 이들 간질을 치료할 목적으로 diphenylhydantoin을 비롯한 여러 가지 항경련제가 사용되고 있다[8].

최근 vigabatrin이나 febamate 등등 수종의 화합물들이 새로운 항경련제로서 개발되었다. 그 외에도 선진 여러 연구팀에 의해 많은 종류의 항경련제의 개발이 진행되고 있다. 그러나 임상적으로 여러 종류의 경련 증상이 복합적으로 나타나는 간질을 모두 완화시키지는 못하는 것으로 알려져 있다[5,7].

현재 사용되고 있거나 개발중인 화합물의 구조적 특징을 살펴본 바, 다음과 같이 세 가지의 구조적인 특징을 발견할 수 있다[5-7].

첫째, 항경련성 화합물 중 MES (maximal electric shock)에 활성을 보이며, 임상적으로 간 근대성경련에 사용되는 hydantoin이나 N-acylamino acid amide는 그 구조상 대개 N-CO-C-N의 구조를 공통적으로 포함하고 있다[1,9,10,12].

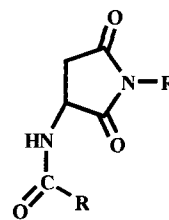
둘째, 항경련성 화합물 중 PTZ (penylenetetrazole induced seizure)에 활성을 보이며, 임상적으로 의식소실성 경련에 사용되는 succinimide류 등은 그 구조상 cyclic imide를 갖고 있다.

셋째, 경련성 receptor인 NMAD receptor antagonist들은 glutamic acid 혹은 aspartic acid와 구조의 유사성을 보

인다.

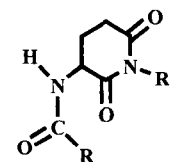
이상의 구조상 특징을 근거로 하여, 한 분자내에 MES 유발 경련에 작용하는 cyclic imide의 구조를 포함하면, 그들의 구조가 경련유발 수용체들에 상호 보완적으로 작용, MES 및 PTZ 유발 경련에 모두 작용할 수 있는 적용 범위가 넓은 항경련성 화합물이 될 수 있을 것으로 생각하였다. 또한 본 화합물은 그 구조상 amino acid 중 흥분성 amino acid인 aspartic acid 혹은 glutamic acid 관련 화합물 중 그 개발 가능성이 높을 것으로 생각하였다[3,4,8,11].

따라서 본 연구는 항경련성 활성이 기대되는 새로운 화합물로서 다음과 같은 화합물을 설계하였다. 즉 aspartic acid와 glutamic acid 관련 화합물로서, 앞서 언급된 바와 같이 항경련성 화합물의 공통된 구조를 모두 한분자내에 포함하여 5원환의 구조로 되어 있는 N-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimide **1**과 **6**



N-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimides

1



N-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimides

2

\*Corresponding author

Tel : +82-51-200-7249, Fax : +82-51-200-7259

E-mail : dijung@daunet.donga.ac.kr

원환의 구조로 되어 있는 N-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimide 2를 광범위 항경련성 화합물로 설계하여 합성하여 보았다.

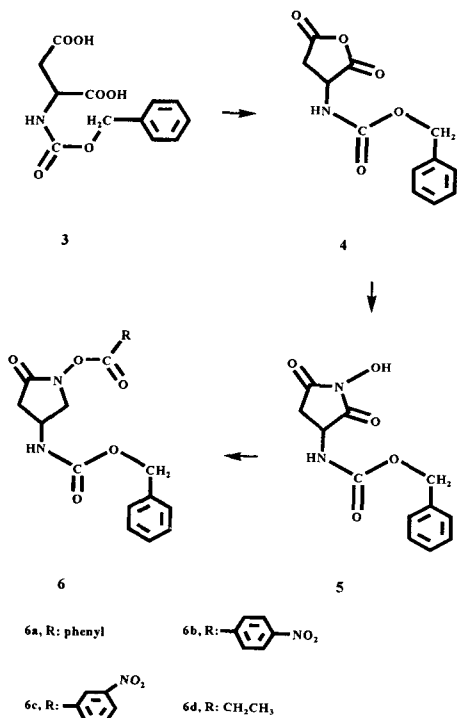
### 재료 및 방법

#### 시약 및 기기

본 실험에 사용되는 반응용매는 모두(GR grade)을 사용하였으며, 언급된 녹는점(m.p)은 electrothermal digital melting point 장치(미국산)로 측정하였으며, 보정하지 않았다. 적외선 spectrum (IR spectrum) 은 KBr disk법으로 JASCO FT/IR 200(일본산)을 측정기기로 사용하였으며, 강하게 나타나거나, 구조적으로 의미있는 peak만을  $\text{cm}^{-1}$ 로 표시하였다.  $^1\text{H-NMR}$  spectra는  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}(\text{TMS})$ 를 내부 표준물질로 사용하였고 용매로는 DMSO- $d_6$ 를 사용하였으며, Brüker AC 200 (200MHz) FT-NMR spectrometer를 이용하여 ppm 단위로 측정하였다. Column chromatography는 silica gel (Merck, 230-400 mesh)를 사용하였다. UV는 HP (Hewlett Packard) 8453 [cell ; quartz glass, 10mm]을 사용하였다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC)는 E. Merck사(60F-254, 두께 0.25 mm와 1 mm)의 precoated silica gel의 판을 사용하였고, 전개된 반점은 UV lamp,  $\text{I}_2$ 증기병 그리고 발색시약( $\text{CH}_3\text{COOH} : \text{EtOH} : \text{H}_2\text{SO}_4 : \text{Anisaldehyde} = 3 : 337 : 12 : 9, \text{v/v/v/v}$  또는  $5\% \text{NaOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{K}_2\text{CO}_3 : \text{KMnO}_4 = 5 : 300 : 20 : 3, \text{v/v/v/v}$ )로 발색시켜 확인하였다.

#### 합 성

##### 1. N-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimides 1의 합성



(R)-(2,5-Dioxo-tetrahydro-furan-3-yl)-carbamic acid benzyl ester 4의 합성 250 ml flask에 (R)-2-benzyloxycarbonylamino-succinic acid 3 10 g (0.037mol)와 acetic anhydrous 100ml를 혼합하여 실온에서 2시간 정도 반응시키고 vacuum evaporator를 이용하여 감압 농축시킨 후, diethyl ester를 가하여 0°C 이하로 냉각시켰다. 생성된 흰색고체를 감압 여과하여 (R)-(2,5-dioxo- tetrahydrofuran-3-yl)-carbamic acid benzyl ester 4 8.4g(91%)를 얻었다.

Yield : 91%

m.p : 96-97°C

R<sub>f</sub> : 0.8 (TLC eluent ; ethylacetate only)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.60~2.80(2H, m), 4.20~4.40 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.50~7.60 (5H, m), 12.64 (1H, br)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 172, 171, 155, 136, 128, 127, 62, 50, 36

IR(v, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1230, 1533, 1686, 1808, 3319

(R)-(1-Hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester 5의 합성

Hydroxylamine hydrochloride 883 mg (0.012 mol)를 물 2 ml에 녹인 후,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  636mg을 천천히 가하고, reflux 장치를 하였다. 다 녹은 후 (R)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl)-carbamic acid benzyl ester 4 2.49 g (0.010 mol)를 천천히 가하여 완전히 다 녹인 후 0°C 이하로 냉각시킨 다음 vacuum oven에서 건조시켜 (R)-(1-hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester 5 1.45 g (55%)를 얻었다.

Yield : 55%

m.p : 134-135°C

R<sub>f</sub> : 0.5 (TLC eluent ; Benzene : THF : Formic acid = 15 : 5 : 1, v/v/v)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.46~2.55 (2H, m), 2.92~3.05 (1H, m), 4.42 (1H, br), 5.01 (2H, s), 7.36~7.98 (5H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 171, 170, 155, 136, 128, 127, 65, 49, 36

IR(v, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1285, 1531, 1688, 3100, 3321

(R)-Benzoic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester 6a의 합성

(R)-(1-Hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)- carbamic acid benzyl ester 5 556 mg (0.002 mol)와  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  254 mg를 acetone 5 ml와  $\text{H}_2\text{O}$  5 ml의 혼합용액에 녹인 후, 그 용액에 benzoyl chloride 337 mg (0.002 mol)을 acetone 3 ml에 녹여 천천히 가한 다음, 상온에서 4-5시간 교반하였다. 반응이 끝난 후, 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc로 추출한 후  $\text{MgSO}_4$

로 탈수시키고 여과한 후 감압 증발 시켜 흰색 고체를 얻었다. 얻어진 생성물은 EtOAc와 *n*-Hexane으로 재결정을 하여 순수한 흰색 고체 (R)-Benzoic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6a** 344 mg (46%)을 얻었다.

Yield: 46%

m.p: 141 °C

R<sub>f</sub>: 0.7 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 1, v/v)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.79~2.90 (2H, m), 4.77 (1H, br), 5.10 (2H, s), 7.36~8.20 (10H, m)

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1510, 1690, 1730, 1950, 3100, 3410

(R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonyl-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6b**의 합성

(R)-(1-Hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)- carbamic acid benzyl ester **5** 556 mg (0.002 mol)와 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 254 mg를 acetone 5 ml와 H<sub>2</sub>O 5 ml의 혼합용액에 녹인 후, 그 용액에 4-nitrobenzoyl chloride 337 mg (0.002 mol)을 acetone 3 ml에 녹여 천천히 가한 다음, 상온에서 4-5시간 교반하였다. 반응이 끝난 후, 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc로 추출한 후 MgSO<sub>4</sub>로 탈수 시키고 여과한 후 감압 증발 시켜 흰색 고체를 얻었다. 얻어진 생성물은 silica gel column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 2 : 3, v/v)로 정제하여 순수한 흰색 고체 (R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonyl-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6b** 410 mg (48%)을 얻었다.

Yield: 48%

m.p: 175-176 °C

R<sub>f</sub>: 0.5 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 2 : 1, v/v)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.81~2.93 (2H, m), 4.77 (1H, br), 5.10 (2H, s), 7.37~8.72 (10H, m)

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1280, 1320, 1700, 1850, 3000, 3100, 3400

(R)-3-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonyl-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6c**의 합성

(R)-(1-Hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)- carbamic acid benzyl ester **5** 556 mg (0.002 mol)와 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 254 mg를 acetone 5 ml와 H<sub>2</sub>O 5 ml의 혼합용액에 녹인 후, 그 용액에 3-nitrobenzoyl chloride 337 mg (0.002 mol)을 acetone 3ml에 녹여 천천히 가한 다음, 상온에서 4-5시간 교반하였다. 반응이 끝난 후, 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc로 추출한 후 MgSO<sub>4</sub>로 탈수 시키고 여과한 후 감압 증발 시켜 흰색 고체를 얻었다. 얻어진 생성물은 silica gel column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 2 : 3, v/v)로 정제하여 순수한 흰색 고체 (R)-3-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonyl-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6c** 398mg (47%)을 얻었다.

Yield: 47%

m.p: 157-158 °C

R<sub>f</sub>: 0.5 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 2 : 1, v/v)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.81~2.92 (2H, m), 4.75 (1H, br), 5.10 (2H, s), 7.36~8.47 (10H, m)

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1230, 1680, 1730, 3100, 3350

(R)-propionic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6d**의 합성

(R)-(1-Hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)- carbamic acid benzyl ester **5** 556 mg (0.002 mol)와 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 254 mg를 acetone 5 ml와 H<sub>2</sub>O 5 ml의 혼합용액에 녹인 후, 그 용액에 propionic chloride 337 mg (0.002 mol)을 acetone 3 ml에 녹여 천천히 가한 다음, 상온에서 4-5시간 교반하였다. 반응이 끝난 후, 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc로 추출한 후 MgSO<sub>4</sub>로 탈수시키고 여과한 후 감압 증발 시켜 흰색 고체를 얻었다. 얻어진 생성물은 EtOAc와 *n*-Hexane으로 재결정을 하여 순수한 흰색 고체 (R)-propionic acid 4-benzyloxycarbonyl-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6d** 518 mg (51%)을 얻었다.

Yield: 51%

m.p: 102-103 °C

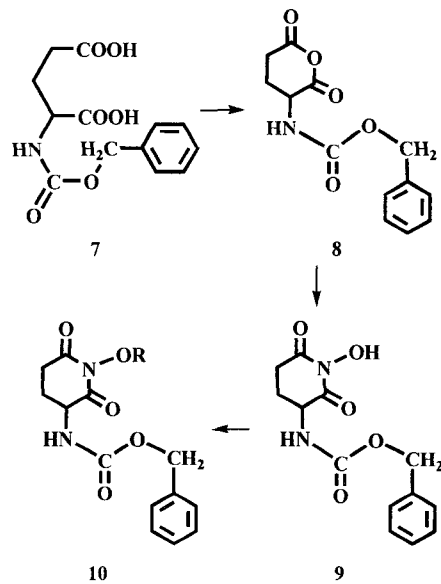
R<sub>f</sub>: 0.7 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 2 : 1, v/v)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.04 (3H, t), 2.46~2.47 (2H, m), 2.52~2.61 (2H, m), 4.39 (1H, br), 5.00 (2H, s), 7.31~7.68 (5H, m)

<sup>13</sup>C-NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 171.7, 171.2, 168, 155, 136, 128, 127, 65, 49, 36, 24, 8

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1055, 1224, 1521, 1712, 2947, 3292

2. N-acyl-α-aminoglutarimides **2**의 합성



10a, R: CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

10b, R: CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

10c, R: CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

(R)-3-Carbobenzyloxy-amino-glutamic anhydride 8의 합성  
250 ml one neck round-bottomed flask에 (R)-3-carbo-benzyloxyaminoglutaric acid 7.5 g (0.018 mol)과 acetic anhydrous 50 ml를 혼합하여 실온에서 2시간 정도 반응시켰다. 반응 용액을 vacuum evaporator를 이용하여 감압 농축시킨 후, diethyl ether를 가하여 0°C 이하로 냉각시켰다. 생성된 흰색 고체를 감압 여과하여 (R)-3-carbobenzyloxy-amino-glutaric anhydride 8 4.38 g (94%)을 얻었다.

Yield : 94%

R<sub>f</sub> : 0.8 (TLC eluent ; EtOAc)

m.p : 96~97°C

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1700, 1750, 1820, 3300

(R)-3-Carbobenzyloxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9의 합성

Hydroxylamine · hydrochloride 834 mg (0.012 mol)을 물 2 ml에 녹인 후, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 636 mg (0.006 mol)을 천천히 가하고, reflux 장치를 하였다. 다 녹은 후 (R)-3-carbobenzyloxy-amino-glutaric anhydride 8 2.36 g (0.010 mol)을 천천히 가하여 완전히 다 녹인 후 0°C 이하로 냉각시킨 다음 vacuum evaporator로 감압 농축시켜 흰색 고체를 얻었다. 생성된 흰색 고체는 ethanol과 EtOAc로 재결정하여 vacuum oven에서 건조시켜 (R)-3-carbobenzyloxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9 2.47 g (89%)을 얻었다.

Yield : 89%

R<sub>f</sub> : 0.46 (TLC eluent ; EtOAc : THF : Formic acid = 15 : 5 : 2, v/v/v)

m.p : 136~137°C

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1700, 1750, 1820, 3100, 3300

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.73~1.85 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.18~2.25 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 3.86~3.89 (m, CH, 1H), 5.00 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 7.35 (s, ph, 5H)

(R)-(3-Benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-oxy)-acetic acid methyl ester 10a의 합성

NaH 60% 96 mg (0.0024 mol)을 5 ml DMF에 녹인 후 N<sub>2</sub> gas로 치환시켰다. (R)-3-carbobenzyloxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9 556 mg (0.002 mol)을 DMF 5 ml에 녹인 후 천천히 가하고, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 367 mg (0.0024 mol)을 DMF 5 ml에 녹인 후 천천히 가하여 4~5시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc 200 ml에 녹이고 EtOAc층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 ml×2), H<sub>2</sub>O (25 ml×2), 5% HCl 수용액(25 ml×2) 그리고 포화 식염수(25 ml×2)로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 탈수시키고 여과한 후 감압 증발시켜 얻어진 생성물은 silica gel column chromatography (EtOAc : n-Hexane = 1 : 2, v/v)로 정제하여 노란색 oil인 (R)-(3-Benzylo-

oxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-oxy)-acetic acid methyl ester 10a 528mg(75%)을 얻었다.

Yield : 75%

R<sub>f</sub> : 0.24 (TLC eluent ; EtOAc : n-Hexane = 1 : 1, v/v)

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1250, 1750, 2900, 3000, 3350

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.93 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.45~2.63 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 3.76~3.78 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 4.37 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.55~4.64 (m, CH, 1H), 5.11~5.17 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 7.45 (s, ph, 5H)

(R)-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-oxy)-acetic acid ethyl ester 10b의 합성

NaH 60% 96 mg (0.0024 mol)을 5 ml DMF에 녹인 후 N<sub>2</sub> gas로 치환시켰다. (R)-3-Carbobenzyloxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9 556 mg (0.002 mol)을 DMF 5 ml에 녹인 후 천천히 가하고, ethyl-bromoacetate 400 mg (0.0024 mol)을 DMF 5 ml에 녹인 후 천천히 가하여 4~5시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc 200 ml에 녹이고 EtOAc층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 ml×2), H<sub>2</sub>O (25 ml×2), 5% HCl 수용액(25 ml×2) 그리고 포화 식염수(25 ml×2)로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 탈수시키고 여과한 후 감압 증발시켜 얻어진 생성물은 silica gel column chromatography (EtOAc : n-Hexane = 1 : 3, v/v)로 정제하여 노란색 oil인 (R)-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-oxy)-acetic acid ethyl ester 10b 487 mg (67%)을 얻었다.

Yield : 67%

R<sub>f</sub> : 0.25 (TLC eluent ; EtOAc : n-Hexane = 1 : 1, v/v)

IR (ν, KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1200, 1750, 2900, 3000, 3350

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.24~1.31 (m, CH<sub>3</sub>, 3H), 2.04~2.11 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.48~2.58 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.17~4.27 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.47 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4.57~4.62 (m, CH, 1H), 5.08~5.13 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 7.33 (s, ph, 5H)

(R)-2-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-oxy)-propionic acid methyl ester 10c의 합성

NaH 60% 96 mg (0.0024 mol)을 5 ml DMF에 녹인 후 N<sub>2</sub> gas로 치환시켰다. (R)-3-carbobenzyloxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9 556 mg (0.002 mol)을 DMF 5 ml에 녹인 후 천천히 가하고, CH<sub>3</sub>CHBrCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 434 mg (0.0024 mol)을 DMF 5 ml에 녹인 후 천천히 가하여 4~5시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 감압 증발시키고 남은 잔사를 EtOAc 200 ml에 녹이고 EtOAc층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 ml×2), H<sub>2</sub>O (25 ml×2), 5% HCl 수용액(25 ml×2) 그리고 포화 식염수(25 ml×2)로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 탈수시키고 여과한 후 감압 증발시켜 얻어진 생성물은 silica gel column chromatography (EtOAc : n-Hexane = 1 : 3, v/v)로 정제하여 노란색 oil인

(R)-2-(3-benzyloxycarbonyl-amino-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-oxo)-propionic acid methyl ester **10c** 453 mg (62%)을 얻었다.

Yield : 62%

$R_f$  : 0.17 (TLC eluent ; EtOAc : *n*-Hexane = 1 : 2, v/v)

IR ( $\nu$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1200, 1750, 2900, 3000, 3300

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.13~1.23 (m,  $\text{CH}_3$ , 3H), 1.29~1.39 (m,  $\text{CH}_3$ , 3H), 1.77~1.81 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 2.35 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3.92 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 4.08~4.15 (m, CH, 1H), 4.41~4.44 (m, CH, 1H), 5.00 (s,  $\text{CH}_2$ , 2H), 7.34 (s, ph, 5H)

## 결과 및 고찰

광범위한 항경련 활성을 보이는 새로운 항경련성 화합물을 창출하기 위하여, 본 연구와 관련된 선행연구로서 기존의 항경련성 화합물의 구조적인 특징을 근거로 하여, MES 경련에 항경련성 활성을 보이는 각종 화합물의 공통구조인 N-CO-C-N와 PTZ 경련에서 항경련성 활성을 보이는 화합물의 공통구조로 생각되는 imide를 한 분자 내에 포함하는 *N*-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimide **1**와 *N*-acyl- $\alpha$ -amino-glutarimide **2**를 설계하고, 그들에 대한 합성, MES 및 PTZ 항경련 활성을 검토하여, 새로운 항경련제로서 개발 가능성이 있는 항경련성 화합물이 있음을 확인하고자 하였다.

먼저 (R)-2-benzyloxycarbonylamino-succinic acid **3**는 NaOH를  $\text{H}_2\text{O}$ 과 acetone에 녹인 다음, ice bath로  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키면서 carbobenzyloxy chloride **7**를 천천히 dropping시키면서 반응을 보냈다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응을 종결시킨 후, *conc*-HCl용액으로 산성화 시켜 생성된 고체를 여과하여 흰색 고체를 얻었다. (R)-2-benzyloxycarbonylamino-succinic acid **3**가 합성되었다는 것은  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta 7.50\sim 7.60$  (5H, m)에서 벤젠 고리의 고유의 peak가 그리고 IR spectrum에서  $3100\text{cm}^{-1}$ 에서의 aromatic ring에 해당하는 peak가 나타남으로써 알 수 있었다.

(R)-(2,5-Dioxo-tetrahydro-furan-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **4**는 (R)-2-benzyloxycarbonyl-aminosuccinic acid **3**와 acetic anhydrous를 혼합하여 실온에서 2시간 정도 반응시키고 EtOAc만으로 TLC를 확인한 다음, vacuum evaporator를 이용하여 감압 농축시킨 후, diethyl ether를 가하여  $0^\circ\text{C}$  이하로 냉각시켜 나온 흰색 고체를 감압 여과하여 얻을 수 있었으며, 실온에서 오래 방치해두면 다시 (R)-2-benzyloxycarbonylamino-succinic acid **3**상태로 돌아가는 것을 확인할 수 있었으며, IR spectrum에서는 출발물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{cm}^{-1}$  부근에서 나오는 완만한 -OH peak가 없어짐으로써 확인할 수 있었다.

(R)-(1-Hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **5**는 hydroxylamine hydrochloride과  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

을  $\text{H}_2\text{O}$ 에 차례로 천천히 녹인 후, (R)-(2,5-dioxo-tetrahydrofuran-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **4**를 가하는 반응으로써 얻을 수 있었다. 반응의 확인은 IR spectrum으로 **4**에 없어졌던  $3100\sim 3200\text{cm}^{-1}$  부근에서 나오는 완만한 -OH peak가 **5**에 나타남으로써 확인할 수 있었다.

(R)-Benzoic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6a**는  $\text{H}_2\text{O}$ 과 acetone 혼합용액에 (R)-(1-hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **5**와  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 를 녹인 후, benzoyl chloride를 천천히 가하여 4-5시간 교반하여 TLC로 반응을 확인하여 종결시킨 후, 물과 에탄올로 재결정을 하여 순수한 흰색 고체를 얻을 수 있었다.

반응은  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 기존의 benzene ring peak인  $\delta 7.36\sim 7.98$  (5H, m)가 더 존재함을 알 수 있었으며, 또한 IR spectrum에서는 출발물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{cm}^{-1}$  부근에서 나오는 완만한 -OH peak가 없어짐을 확인할 수 있었다.

(R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonyl- amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6b**는  $\text{H}_2\text{O}$ 과 acetone 혼합용액에 (R)-(1-hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **5**와  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 를 녹인 후, 4-nitro-benzoyl chloride를 천천히 가하여 4~5시간 교반하여 TLC로 반응을 확인하여 종결시킨 후, silica gel column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane = 2 : 3, v/v) 로 정제하여 순수한 고체를 얻을 수 있었다. 반응의 확인은  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 출발 물질인 (R)-(1-hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **5**의 한 개의 benzen ring peak인  $\delta 7.62\sim 8.20$  (5H, m)보다 많은 2개의 benzene ring peak를 확인할 수 있었고, *para* 위치에 nitro기의 benzen ring peak는  $\delta 7.36$  (s),  $8.20\sim 8.47$  (m)에서 나타났다. 또한 IR spectrum에서는 출발물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{cm}^{-1}$  부근에서 나오는 완만한 -OH peak가 없어짐을 확인할 수 있었다.

(R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyloxycarbonyl- amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6c**는 3-nitro-benzoyl chloride를 이용해서 **6b**와 동일한 방법으로 순수한 고체를 얻을 수 있었다. 반응의 확인은  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 출발 물질인 (R)-(1-hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester **5**의 한 개의 benzen ring peak인  $\delta 7.62\sim 8.20$  (5H, m)보다 많은 2개의 benzen ring peak를 확인할 수 있었고, *meta* 위치에 nitro기의 benzen ring peak는  $\delta 7.37$  (s),  $7.92\sim 7.96$  (t),  $8.00\sim 8.24$  (d),  $8.51\sim 8.72$  (m) 처럼 약간의 차이를 나타났다. 또한 IR spectrum에서는 출발물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{cm}^{-1}$  부근에서 나오는 완만한 -OH peak가 없어짐을 확인할 수 있었다.

(R)-propionic acid 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester **6d**는  $\text{H}_2\text{O}$ 과 acetone 혼합용액에 (R)-(1-

hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester 5와  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 를 녹인 후, propionyl chloride를 천천히 가하여 4-5시간 교반하여 TLC로 반응을 확인하여 종결시킨 후, EtOAc와 *n*-Hexane으로 재결정을 하여 순수한 흰색 고체를 얻을 수 있었다. 반응의 확인은  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 methyl기의 peak가  $\delta$  1.0~1.08 (3H, t) 2.36~2.47 (2H, m)에서 나타남으로써 확인할 수 있었다.

*N*-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimide 2유도체인 (R)-3-carbo-benzyl-oxy-amino-glutarmic acid 7는 NaOH를  $\text{H}_2\text{O}$ 와 acetone에 녹인 다음, ice bath로  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키면서 carbobenzyl-oxy-chloride을 천천히 dropping하여 반응을 진행했다. TLC로 반응의 완결을 확인하고 반응을 종결시킨 후, conc-HCl용액으로 산성화시켜 생성된 고체를 여과하여 흰색 고체를 얻었다. (R)-3-carbobenzyl-oxy-aminoglutaric acid 7가 합성되었다는 것은  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$  7.30 (5H, s)에서 벤젠 고리의 고유의 peak가 그리고 IR spectrum에서의  $3100\text{ cm}^{-1}$ 에서의 aromatic ring에 해당하는 peak가 나타남으로써 알 수 있었다.

(R)-3-carbobenzyl-oxy-aminoglutaric anhydride 8는 (R)-3-carbobenzyl-oxy-aminoglutaric acid 7와 acetic anhydrous을 혼합하여 실온에서 2시간 정도 반응시키고 EtOAc으로 TLC를 확인한 다음, vacuum evaporator를 이용하여 감압 농축시킨 후, diethyl ether를 가하여  $0^\circ\text{C}$  이하로 냉각시켜 나온 흰색 고체를 감압 여과하여 얻을 수 있었으며, 실온에서 오래 방치해 두면 다시 (R)-3-carbobenzyl-oxy-aminoglutaric acid 7상태로 돌아가는 것을 확인할 수 있었으며, IR spectrum에서는 출발물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{ cm}^{-1}$  부근에서 나오는 broad한 peak (-OH)가 없어짐으로써 확인할 수 있었다.

(R)-3-Carbobenzyl-oxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9는 hydroxyamine · hydrochloride 와  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 을  $\text{H}_2\text{O}$ 에 차례로 천천히 녹인 후, (R)-3-carbo-benzyl-oxy-amino-glutamic anhydride 8를 가하는 반응으로서 얻을 수 있었다. 반응의 확인은 IR spectrum으로 8에 없어졌던  $3100\sim 3200\text{ cm}^{-1}$  부근에서 나오는 broad한 peak(-OH)가 9에 나타남으로써 확인할 수 있었다.

(R)-(3-Benzyl-oxy-carbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-acetic acid methyl ester 10a는 60% NaH 를 DMF에 녹인 후, (R)-3-carbobenzyl-oxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9를 DMF에 녹여 천천히 가하고 methyl bromo-acetate을 DMF에 녹여 가하였다. 이 용액을 4~5시간 교반하여 TLC로 반응을 확인하고 종결시킨 후 silica gel column chromatography (EtOAc : *n*-Hexane)로 정제하여 순수한 노란색 oil 을 얻을 수 있었다. 10a가 합성되었음은 IR spectrum에서 출발 물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{ cm}^{-1}$  부근에서 나오는 broad한 peak (-OH)가 없어짐으로써 확인할 수 있었다. 또한  $^1\text{H-NMR}$

spectrum에서 methoxy기의 특징적인 peak인  $\delta$  3.47 (3H, s)이 나타남으로써 확인할 수 있었다.

이후의 10b, 10c들은 출발물질을 (R)-3-carbo-benzyl-oxy-amino-1-hydroxyglutarimide 9로 하여 각각의 반응 물질을 ethyl bromoacetate, ethyl 2-bromopropionate로 하여 10a와 동일한 방법으로 얻을 수 있었다.

(R)-(3-benzyl-oxy-carbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-acetic acid ethyl ester 10b가 합성되었음은 IR spectrum에서 출발 물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{ cm}^{-1}$  부근에서 나오는 broad한 peak (-OH)가 없어짐으로써 확인할 수 있었다. 또한  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 ethoxy기의 특징적인 peak인  $\delta$  4.17~4.27 (2H, m), 1.24~1.31 (3H, t)이 나타남으로써 확인할 수 있었다.

(R)-2-(3-benzyl-oxy-carbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-propionic acid methyl ester 10c가 합성되었음은 IR spectrum에서 출발 물질의 특징적인  $3100\sim 3200\text{ cm}^{-1}$  부근에서 나오는 broad한 peak (-OH)가 없어짐으로써 확인할 수 있었다. 또한  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 ethoxy기의 특징적인 peak인  $\delta$  4.08~4.15 (2H, m), 1.13~1.23 (3H, t)와 methyl기의 peak인  $\delta$  1.29~1.39 (3H, m)이 나타남으로써 확인할 수 있었다.

항경련 활성을 띠는 것으로 예상되는 위의 화합물들에 대한 활성은 미국 국립 보건원(NIH)의 항경련약물 개발 프로그램(Antiepileptic Drug development, ADD)에서 제시하는 항경련 활성검색 평가방법에 따른 각 단계별로 MES test 및 PTZ test의 항경련 활성 시험방법을 가지고 실험을 할 예정이다.

## 요 약

앞선 연구의 구조적 특성을 근거로 하여, 한 분자내에 MES 유발경련에 작용하는 cyclicimide의 구조를 포함하면, 그들의 구조가 경련 유발 수용체들에 상호 보완적으로 작용, MES 및 PTZ 유발 경련에 모두 작용할 수 있는 적용 범위가 넓은 항경련성 화합물이 될 수 있을 것으로 생각하여 *N*-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimide 1과 *N*-acyl- $\alpha$ -aminoglutarimide 2 유도체를 합성하였다.

먼저 (R)-2-benzyl-oxy carbonylamino-succinic acid 3을 출발 물질로 하여 *N*-acyl- $\alpha$ -aminosuccinimide 1 유도체인 (R)-Benzoic acid 4-benzyl-oxy-carbonyl-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester 6a, (R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyl-oxy-carbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester 6b, (R)-4-nitro-benzoic acid 4-benzyl-oxy-carbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester 6c, 그리고 (R)-propionic acid 4-benzyl-oxy-carbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl ester 6d를 합성하였다. 또한 (R)-3-carbobenzyl-oxy-aminoglutaric acid 7를 출발물질로 하여 *N*-

acyl- $\alpha$ -aminoglutarimide 2유도체인 (R)-(3-Benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-acetic acid methyl ester **10a**, (R)-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-acetic acid ethyl ester **10b**, 그리고 (R)-2-(3-benzyloxycarbonylamino-2,6-dioxo-piperidin-1-yloxy)-propionic acid methyl ester **10c**를 합성하였다. 합성된 화합물 **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **10a**, **10b**, **10c**에 대한 활성평가는 각 단계별 MES test와 PTZ test의 항경련 활성 시험 방법을 가지고 실험할 예정이다.

### 감사의 글

본 연구는 동아대학교 2002년 기초과학연구소와 2003년 교내 공모과제 연구비에 의해 수행된 결과이며 감사드립니다.

### 참고 문헌

1. A. P. Kozikiwski, W. Tuckmantel, Y. Liao, H. Manev, S. Ikonovic, J. T. Wroblewski: Synthesis and Metabotropic Receptor Activity of the Novel Rigidified Glutamate Analogues (+) and (-) trans-Azetidine-2,4-dicarboxylic acid and Their N-Methyl Derivatives. *J. Med. Chem.*, **36**, 2706, 1993.
2. E. A. Swintard, J. H. Woodhead, H. S. White, M. R. Franklin: *General principle Experimental selection, quantification and evaluation of Anticonvulsants in Antiepileptic Drugs*, 3rd Ed, Ravan Press 1898: p. 100.
3. H. Kohn, K.N.Sawhney, P. LeGall, J.D. Conley, D. W. Robertson, J. D. Leander: Preparation and Anticonvulsant Activities of a Series of Functionalized  $\alpha$ -Aromatic and  $\alpha$ -heteroaromatic Amino acids. *J. Med. Chem.*, **33**, 919, 1990.
4. Ivan O. Edafiohgo, Scott, Jascqueline A. Moore, Vida. Farrar, and Jesse M. Nicholson, Synthesis and Anticonvulsant Activity of Imidoxy Derivatives. *J. Med. Chem.*, **34**, 387-392, 1991.
5. a) J. A. Vida: Anticonvulsant in : W. O. Foye, T. Lemke, D. A. Williamseds, *Principle of Medicinal chemistry*, 4 th edit. Philadelphia: Lea and Febiger, 1995, 182-198. b) Harvey, R. A. and Champe, P.C., *Lippincott's illustrated Review: Pharmacology*, J.B. Lippincott company, 1992, chap 15.
6. J. D. Conley, H. Kokn: Functionalized D. L.-aminoacid Derivatives. Potent New Agents for the Treatment of Epilepsy. *J. Med. Chem.*, **30**, 657, 1897.
7. a) J. K. Penry, *Epilepsy, diagnosis Management Oualty of Life*, N.Y., Ravan Press, 1986, p.17. b) J. J. Costsworth, *NINCD Monography*, No.12, Government Printing Office, Washinton D.C., 1971. c) B. J. Wilder, *Seizure disorder-A Pharmacological Approach to Treatment*, N.Y., Ravan Press, 1981, 23-27.
8. J. M. LiebMann, J. A. Schenider: *Annu. Rep. Med. Chem.*, **20**,11, 1985.
9. M. Rowley, P. D. Leeson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, M.D. Tricklebank, K. L. Saywell: 3-Acyl-4-hydro- quinoline-2 (1H)-one. Systematically Active Anticonvulsants Acting by Antagonism at the Glycine site of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor complex. *J. Med. Chem.*, **36**, 3386, 1993.
10. a) P. D. Leeson, R. W. Carling, K. James, J. D. Smith, K. W. Moore, E. H. Wong, R. Baker: Role of Hydrogen binding in Ligand interaction with the N-Methyl-D-Aspartate Receptor ion Channel. *J. Med. Chem.*, **33**, 1296, 1990. b) R. Heckendorn, H. AllGeier, J. Baud, W. Gunzenhauser, C. Angst: Synthesis and Binding Properties of 2-amino-5-phosphono-3- pentenoic acid. Photoaffinity Ligands as Probes for the Glutamate Recognition site of the NMDA Receptor. *J. Med. Chem.*, **36**:3721, 1993. and references cited therein.
11. a) R. L. Krall, J. K. Penry, B. G. White, Kupferberg, E.A. Swinyard: Antiepileptic Drug Development II Anticonvulsant Drug Screening. *Epilepsia*, **19**:409, 1987. b) for standard method: Anticonvulsant Screening Project, Antiepileptic Drug Development Program, NIH, DHEW Publ(NIH)(U.S) 1987, NIH. 78-1093.
12. S. J. Hay, P. M. Nonak, D. F. Ortwine, C. F. Bigge, N. L. Corbry, G. Johnson, L. J. Lescosky, J. C. Malone, A. Michael, M. D. Reily, L. L. Coughenour, L. J. Brahce, J. L. Shillis, A. Probert, Jr: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Hexahydrofluoreamines as Noncompetitive Antagonists at the N-Methyl- D- Aspartate Receptors. *J. Med. Chem.*, **36**:654, 1993. and references cited therein.