

α -Phenyl-cysteine 誘導體의 合成에 關한 研究

權 順 慶

德成女子大學 藥學部

Synthesis of α -Phenyl-cysteine Derivatives

Soon-Kyoung Kwon

Through hydrolysis of hydantoin with barium hydroxide amino acid can be prepared.
By applying this method new four α -phenyl-cysteine derivatives were synthesized.

현재 사용되고 있는 非 Steroid性 消炎劑의 種類는 많지만, 여러가지 부작용 때문에 보다 나은 약물을 개발하기 위해 광범위한 연구가 추진되고 있으며, 특히 최근 아미노산 및 아미노산 유도체의 소염작용에 대해서도 많은 연구발표가 있다.

즉 Preston¹⁾이 adrenocorticoid therapy에 있어서 negative nitrogen balance를 억제하기 위해서 l-lysine, l-methionine, 혹은 l-tryptophan 등과 같은 필수아미노산을 혼합사용할 경우 소염효과가 좋다고 발표한 후, glycine 유도체²⁻⁸⁾, phenylalanine 유도체⁹⁻¹⁴⁾, cysteine 유도체¹⁵⁻¹⁸⁾, valine¹⁹⁾ 및 tryptophan^{20,21)} 그리고 dipeptide²²⁾의 消炎 및 鎮痛作用에 대해서 많은 연구가 발표되고 있다.

특히 cysteine 및 cysteine 유도체의 소염작용에 있어서 Gustav¹⁵⁾는 in vivo와 in vitro에서 cysteine이 bromelain의 소염작용을 活性化시킨다고 보고했고, 그 후 Scheffner¹⁶⁾는 N-acylcysteine 유도체에 대해서 그리고 Della Bella^{17,18)}는 N-acetyl-cysteine의 p-alkoxyphenylamide 유도체에 대해서 소염작용이 있음을 발표했다.

저자는 지금까지 소염작용이 있다고 보고된 여러 아미노산 유도체 중에서도 특히 새로운 cysteine 유도체 합성에 관하여 연구한 바 그 결과를 보고하고자 한다.

Dept of Pharmacy, Duk Sung Women's College.

* 이 연구논문은 1980년도 문교부 학술연구조성비로 총당하였음.

實 驗

α -Alkyl(Phenyl)-thiomethyl-phenylketones의 合成—0.1mol NaOH를 500ml 50% 에탄올용액에 용해하고, 이 용액에 0.1mol mercaptane을 가하여 혼합한다. 이 용액을 냉각한 후 0.1mol phenacylchloride를 가하고 室溫에서 2시간 정도 교반하든지 아니면 1시간 정도 환류한다.

반응 생성물이 불용성 침전일 경우 반응 종료 후 여과하여 ethanol에서 재결정하고, 만일 결정이 아니고 액체일 경우 2배 가량의 물을 가하여 회석하고 ether로서 추출한다. ether 추출액에 무수 Na_2SO_4 를 가하여 건조시킨 다음 ether를 증류 제거하고, 잔유물을 감압 증류한다.²³⁾

上記方法으로 합성된 α -alkyl(phenyl)-thiomethyl-phenylketones은 Table I과 같다.

Table I— α -Alkyl(Phenyl)-thiomethyl ketones

$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}$$

R	M. P. or B. P.	Yield(%)
C_2H_5-	106°(2mm)	88.5
$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	120°(2mm)	94
$n-\text{C}_4\text{H}_9-$	140°(3mm)	85.4
	53.5°	96

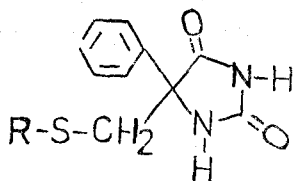
5-Alkyl(Phenyl)-thiomethyl-5-phenylhydantoins의 合成—500ml 60% ethanol용액에 0.15mol KCN과 0.3mol $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 를 용해하고, 여기에 0.1mol ketone을 가하여 혼합한 후 55~60°에서 7시간 정도 교반한다. 반응 종료 후 용매의 비점이상으로 가열하여 용매를 증발시켜 2/3 정도로 농축한 다음, 냉각 후 농염산을 가하여 산성으로 하면(HCN!), 침전이 생성된다. 석출하는 침전을 회석한 ethanol 중에서 재결정한다.²⁴⁾


上記方法으로 합성된 5-alkyl(phenyl) thiomethyl-5-phenylhydantoins은 Table II와 같다.

S-alkyl(phenyl)- α -phenyl-cysteines의 合成—*method A*: 600ml 포화 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 수용액에 0.1mol hydantoin을 가하고 이 混合物을 16시간 정도 환류시킨 다음 냉각 후 여과하고 여액에 CO_2 gas를 통하여 포화시킨다. 생성된 침전을 여과한 다음 여액 중에서 수분을 제거하여 건조시킨다. 잔유물을 ethanol에 용해시킨 다음 불용물을 여과하고, 여액이 混濁되기 직전까지 물을 가하여 결정화 시킨다. 생성된 침전을 여과하고, 회석된 ethanol에서 재결정한다.²⁵⁾

method B: 上記 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 포화용액과 hydantoin의 혼합물을 加壓下 145~150°에서 1.5시간 정도 반응시킨다. 반응 후 조작은 *method A*와 동일하다.

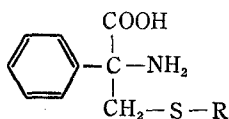
Table II—5-Alkyl(Phenyl)-thiomethyl-5-phenylhydantoin




R	M. P.	Yield(%)
C ₂ H ₅ -	195°	74
n-C ₃ H ₇ -	140°	56
n-C ₄ H ₉ -	114~115°	71
	214°	80

Method A와 method B에 의해서 합성된 S-alkyl(phenyl)- α -phenylcysteines 유도체는 Table III과 같다.

Table III—S-Alkyl (Phenyl)- α -phenylcysteines



R	method	M. P.	Yield(%)	IR-data(cm ⁻¹)	NMR-data(ppm)
C ₂ H ₅ -	A	250°	39	2800-2400(COOH) 1660(C=O) 1615-1595(phenyl)	δ = 1.4(t, 3H), 2.8(q, 2H), 3.9(AB, 2H, S-CH ₂ -, J=14Hz), 7.6(s, 5H, phenyl), 7.9(s, 2H, NH ₂)
n-C ₃ H ₇ -	A	229-230	44	2800-2400(COOH) 1660(C=O) 1615, 1590(phenyl)	δ = 1.0(t, 3H), 1.7(m, 2H), 2.7(t, 2H), 3.9(AB, 2H, S-CH ₂ -, J=14Hz), 7.5(s, 5H, phenyl), 7.8(s, 2H, NH ₂)
n-C ₄ H ₉ -	A	226°	22	2800-2400(COOH) 1640(C=O) 1600(phenyl)	δ = 1.0(t, 3H), 1.6(m, 4H), 2.6(t, 2H), 3.9(AB, 2H, S-CH ₂ -, J=14Hz), 7.6(s, 5H, phenyl), 7.9(s, 2H, NH ₂)
	B	218°	7.4	2800-2400(COOH) 1660(C=O) 1610(phenyl)	δ = 4.2(AB, 2H, S-CH ₂ -, J=14Hz), 7.4(m, 5H, S-phenyl), 7.6(s, 5H, C-phenyl), 7.9(s, 2H, NH ₂)

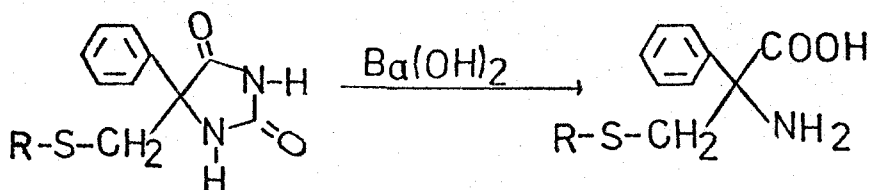
結果 및 考察

Amino acid를 합성하는 방법은 여러 가지가 있겠으나, 본 연구에서는 Wheeler and Hoffman의 알칼리분해법²⁵⁾을 사용했는데 즉 barium hydroxide 포화용액과 hydantoin을 가열함으로써 hydantoin 분해로 말미암아 아미노산이 생성되는 반응이다.

Cysteine은 유황을 함유하고 있는 아미노산임으로 上記方法으로 cysteine 유도체를 합성하려면 사용되는 hydantoin이 C-5位에 thiomethyl-group을 함유해야 한다. 그래서

mercaptan을 시발물질로 사용하였는데 NaOH 용액에 mercaptan을 가하여 mercaptan Na-salt로 한 다음, 여기에 phenacylchloride를 가하여 thioacetophenone을 합성한다. 이 화합물을 사용하여 Bucherer-Bergs 방법에 의하여 hydantoin을 합성할 수 있다. Thioacetophenone과 hydantoin 유도체는 Table I과 II에서 보는 바와 같이 수율이 좋으며, 반응이 잘 진행된다.

그러나 hydantoin 분해로 cysteine 유도체를 합성하는 과정에서 yield가 좋지 않았으며, 특히 S-phenyl- α -phenyl-cysteine의 합성은 常壓에서는 不可能했으므로 加壓下에서 5-phenylthiomethyl-5-phenylhydantoin을 분해함으로써 가능했으나 역시 수율이 좋지 않았다.



합성된 S-alkyl(phenyl)- α -phenyl-cysteins는 모두 racemi 體로서 amino산의 확인 반응에 모두 양성이었다고, 원소분석과 IR 및 NMR에 의해서 구조가 확인되었다.

結 論

Wheeler & Hoffman의 hydantoin 알카리 분해법을 이용하여 4개의 S-alkyl(phenyl)- α -phenyl-cysteines를 합성했다. 그러나 이 방법에 의한 cysteine 유도체 제조에 있어서 일반적으로 수율이 낮은 점이 합성상의 결점이라 하겠다.

文 獻

- 1) L.P. Preston; U.S. Pat. 3,105,010 (1959), ref. C.A. 59, 15128e
- 2) S.A. Sogespar; Fr. Pat. 6340 (1968), ref. C.A. 74, 87641j
- 3) H.A. Wagner; U.S. Pat. 3,520,922 (1970), ref. C.A. 73, 131305h
- 4) M. Vincent, L. Beregi, G. Remond, J. Duhault, X. Pascaud; Ger. Offen. 2,321,392 (1973), ref. C.A. 80, 36869f
- 5) F.R. Bertrand; Swiss Pat. 539,637 (1973), ref. C.A. 79, 146423t
- 6) F.R. Bertrand; Swiss Pat. 539,636 (1973), ref. C.A. 79, 146424u
- 7) A.G. Agababyan, G.A. Gevorgyan, N.A. Apoyan, L.P. Podolskaya, O.L. Mndzhoyan; *Khim-Farm. Zh.*, 11, 73 (1977), ref. C.A. 88, 15894k
- 8) I. Ueda, Y. Kitaura; Japan Pat. 7879,828 (1978), ref. C.A. 89, 180367u
- 9) R.F. Borne, R.L. Peden, I. Waters, M. Weiner, M. Walz; *J. Med. Chem.*, 15, 1325 (1972)

- 10) R.F. Borne; U.S. Pat. 3.772.377 (1973), ref. C.A. **80**, 60213h
- 11) R.F. Borne; U.S. Pat. 3.852.469 (1975), ref. C.A. **82**, 171449a
- 12) H. Kawasaki, N. Nakamizo; Japan Pat. 735274 (1973), ref. C.A. **80**, 37451a
- 13) S. Kanao, T. Toyoda, T. Suyama, S. Toyoshima; 藥學雜誌, **95**, 397 (1975)
- 14) H. Shimeno, S. Soeda, A. Nagamatzu; *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2983 (1977)
- 15) J.M. Gustav, M. Jack, D.S. Robert; *Am. J. Pharm.*, **135**, 434 (1963)
- 16) A.L. Scheffner; Fr. Pat. 5691 (1968), ref. C.A, **71**, 53566m
- 17) D. Della Bella, M. Portelli, G. Renzi; South African Pat. 7107.619 (1972), ref. C.A. **78**, 98012p
- 18) D. Della Bella, M. Portelli, G. Renzi; Can. Pat. 976.182 (1975), ref. C.A. **84**, 73940a
- 19) N.K. Khanna, B. R. Madan; *Indian J. Exp. Biol.*, **16**, 834 (1978)
- 20) R.H. Davis; *Experientia*, **28**, 1230 (1972)
- 21) P.D. Sethi; *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **18**, 355 (1974)
- 22) J.N. McAther, P.D. Dawkins, M.J.H. Smith; Can. Pat. 1.044.142 (1978), ref. C.A. **90**, 92443f
- 23) L.M. Long; *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2159 (1946)
- 24) K.B. Schulte, V. von Weissenborn, S.K. Kwon; *Eur. J. Med. Chem.*, **13**, 25 (1978)
- 25) H.L. Wheeler, C. Hoffman; *Am. Chem. J.*, **45**, 368 (1911)