

N-Aryl Phenylglycine *O*-Alkyl Esters의 간편한 합성 및 에스테르 치환반응

박명숙[#] · 박해선

덕성여자대학교 약학대학

(Received August 11, 2003; Revised September 30, 2003)

Synthesis of *N*-Aryl Phenylglycine *O*-Alkyl Esters and Its Substitution of Ester Moiety

Myung-Sook Park[#] and Hae-Sun Park

College of Pharmacy, Duk-Sung Women's University, Seoul, 132-714

Abstract — For the development of new synthetic method for unnatural amino acid esters, *N*-aryl phenylglycine *O*-alkyl esters **4a~i** were synthesized through esterification, bromination, C-N bond formation from commercially available phenylacetic acids. An efficient and practical reaction condition for esters **2a~c** was that the starting materials **1a~c** were refluxed in absolute methanol for 3 hours with catalytic concentrated hydrosulfuric acid. In addition, bromines **3a~c** were formed for 3 h in dichloromethane at rt with *N*-bromosuccinimide. Bromines **3a~c** were also converted to **4a~i** through substitution of arylamines during refluxing for 24 hours in ethanol with triethylamine. Interestingly, ethyl esters **5a~c** were formed via transesterification reaction when the *p*-sulfamylanilino group was used as a nucleophile in ethanol solvent.

Keywords □ *N*-aryl phenylglycine *O*-alkyl esters, substitution of ester moiety, unnatural amino acids

최근 unnatural amino acid를 포함한 small peptide를 의약시장의 생리활성물질로 탐색하려는 연구가 활발하다. 여러 가지 amino acid 구조에 aromatic 고리를 포함하고 있는 unnatural amino acid들이 생리활성물질로 보고되고 있다.^{1,3)} Levodopa, L-Tyrosine를 비롯한 여러 가지 합성 화합물들이 의약시장에서 유용한 것으로 보고되었다.⁴⁻⁷⁾ 최근 항궤양제로 시장점유율이 높은 Rebamipide도 glycine 유도체이다.⁸⁾ 아래와 같이 다양한 unnatural amino acid 유도체들의 구조들이 보고되었다(Fig. 1).

Glycine 유도체들이 유용한 prodrug임과 그 합성법이 보고되었으며, 본 연구의 기본 모체인 phenylglycine의 합성에서는 이 방법과는 다소 차이가 있다.⁹⁻¹¹⁾ Glycine 유도체들 중 α -phenyl 치환화합물인 Phenamacide은 Klossa에 의해 합성되어 의약시장에서 지금 사용되고 있다.¹²⁾ Glycine의 amino group에 aryl을 도입한 화합물들이 처음 Curtius¹³⁾ 의해 aniline과 chloroacetic acid로 제조되었다. 일반적인 α -phenylglycine의 합성법은 Steiger 등에 의해 개발되어 이용되고 있다.¹⁴⁾ 유용한 Glycine 유도체들의 구조가 이미 보고되었다(Fig. 2).

본 연구는 다양한 unnatural amino acid를 합성하기 위한 간

편한 제조방법의 개발을 목적으로 하여, Phenylglycine을 기본으로 하는 여러 가지 유도체를 합성하고자 하였다.

우리는 1,5-diphenylhydantoin 유도체로부터 base catalyzed hydrolysis와 연이은 esterification을 이용하여 aromatic 고리를 두 개 가지고 있는 새로운 unnatural amino acid 유도체들의 합성에 대해 보고한바 있다.¹⁵⁾ 그러나 이 제조방법은 출발물질인 합성 hydantoin 유도체의 확보 등의 어려움이 있다.

본 연구에서는 다양한 unnatural amino acid의 간편한 제조를 위해 retrosynthesis를 통해 phenyl acetic acid를 출발물질로 하는 반응경로를 설계하였다. Glycine의 amino group에 aryl을 도입하기 위해서는 Curtius¹³⁾의 방법을 응용하였다.

본 연구에서는 상업적으로 이용할 수 있는 세 종류의 phenyl acetic acid 유도체로부터 esterification, bromination, amination 및 substitution of ester moiety를 이용하여 다양한 새로운 unnatural amino acid 유도체 **4a~i**와 **5a~c**를 합성하였기에 이를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 분석기기

Phenylacetic acid, NBS는 Aldrich에서 구입하였다. Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) mspark@center.duksung.ac.kr

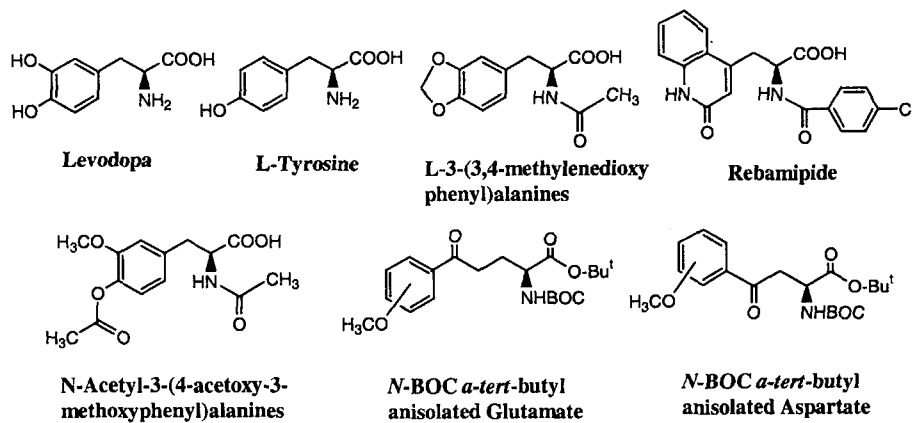


Fig. 1 – Structure of unnatural amino acids.

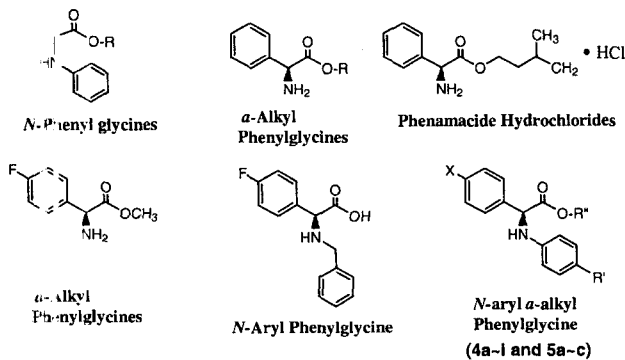
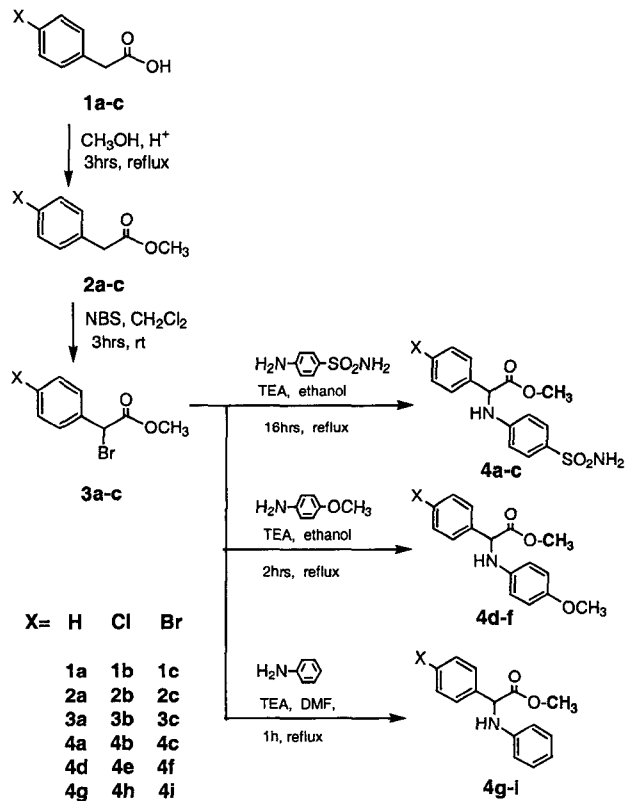


Fig. 2 – Phenylglycine derivatives.

nuclear resonance를 측정하였다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 하였으며 ppm단위로 기록하였다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 KBr pellet과 NaCl cell로서 thin-film으로 측정하였다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate(2/1, 1/1) 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) ethanol 용액으로 확인하였다. GC-MS는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS를 사용하였다.

N-(p-Sulfamylphenyl) phenylglycine O-methyl ester (4a)

Ethanol 60 ml에 methyl α -bromophenylacetate(3a) 12 ml (76.2 mmol)를 가한 다음 triethylamine 11.7 ml(83.8 mmol), sulfanilamide 13.12 g (76.2 mmol) 순으로 넣어 16시간 동안 환류시켰다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(40 ml)와 물(40 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 생기는 진한 노란색의 수지상 물질에 methylene chloride와 methanol의 혼합용매를 넣어 노란색의 조절정을 얻었다. 이 조절정을 methanol로 재



Scheme 1 – Synthesis of N-aryl phenylglycine O-alkyl esters 4a~i.

결정하여 연노란색의 고운 결정(4a)을 얻었다(Scheme 1 참조).
Yield : 16.03 g(65.9%), Formula C₁₅H₁₆N₂O₄S(M.W. 320.37), mp 109.4~115.1°C, TLC[methylene chloride : methanol (9 : 1)] Rf 0.41, Recrystn. solvent methanol. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.51~7.48(m, 4H, aromatic), 7.41~7.32(m, 3H, aromatic), 7.08(d, J=8.1 Hz, 1H, NH), 6.94(s, 2H, NH₂), 6.76(d, J=8.7 Hz, 2H, aromatic), 5.39(d, J=8.1 Hz, 1H, CH), 3.65(s, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 171.58(C=O), 149.55, 137.04,

131.39, 128.59, 128.11, 127.45, 127.01, 119.93(aromatic $\times 2$), 59.01(CH), 52.32(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3377(NH), 3269(NH₂), 1732(C=O), 1324(SO₂), 1152(CO). GC-MS: m/z 320.37(M⁺), 261.1(100.00), 262.1(17.68), 181.1(12.44), 263.1(6.73), 180.1(6.31).

***N*-(*p*-Sulfamylphenyl) *p*-chlorophenylglycine *O*-methyl ester (4b)**

Ethanol 30 ml에 methyl α -bromo-*p*-chlorophenylacetate(3b) 5.0 ml(27.6 mmol)를 가한 다음 triethylamine 4.6 ml(33.1 mmol), sulfanilamide 4.75 g(27.6 mmol) 순으로 넣어 16시간 동안 환류하였다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(30 ml)와 물(30 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 생기는 진한 노란색의 수지상 물질에 methylene chloride와 methanol의 혼합용매를 넣어 노란색의 조결정을 얻었다. 이 조결정을 methanol로 재결정하여 미색의 고운 결정(4b)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 7.85 g(80.1%), Formula C₁₅H₁₅ClN₂O₄S(M.W. 354.81), mp 149.8~151.7°C, TLC[methylene chloride : methanol (9 : 1)] Rf 0.61, Recrystn. solvent methanol. ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 7.54~7.45(m, 6H, aromatic), 7.12(d, *J*=8.1 Hz, 1H, NH), 6.96(s, 2H, NH₂), 6.76(d, *J*=9.0 Hz, 2H, aromatic), 5.43(d, *J*=8.1 Hz, 1H, CH), 3.66(s, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 171.15(C=O), 149.83, 136.66, 133.18, 132.01, 129.80, 129.03, 127.48, 112.51(aromatic $\times 2$), 58.79(CH), 52.32(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3355(NH), 3224(NH₂), 1731(C=O), 1315(SO₂), 1143(CO), 776(C-Cl). GC-MS: m/z 354.81(M⁺), 295.1(100.00), 297.0(39.08), 296.1(17.22), 215.1(10.71), 298.0(6.05).

***N*-(*p*-Sulfamylphenyl) *p*-bromophenylglycine *O*-methyl ester (4c)**

Ethanol 30 ml에 methyl α -bromo-*p*-bromophenylacetate(3c) 5.0 ml(23.6 mmol)를 가한 다음 triethylamine 3.9 ml(28.3 mmol), sulfanilamide 4.06 g(23.6 mmole) 순으로 넣어 16시간 동안 환류하였다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(30 ml)와 물(30 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 생기는 진한 노란색의 수지상 물질에 methylene chloride와 methanol의 혼합용매를 넣어 노란색의 조결정을 얻었다. 이 조결정을 methanol로 재결정하여 연노란색의 고운 결정(4c)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 4.50 g(47.7%), Formula C₁₅H₁₅BrN₂O₄S(M.W. 399.27), mp 157.5~159.5°C, TLC[methylene chloride : methanol (9 : 1)] Rf 0.53, Recrystn. solvent methanol. ¹H NMR(DMSO-*d*₆)

δ 7.61~7.45(m, 6H, aromatic), 7.13(d, *J*=8.1 Hz, 1H, NH), 6.97(s, 2H, NH₂), 6.76(d, *J*=9 Hz, 2H, aromatic), 5.41(d, *J*=8.1 Hz, 1H, CH), 3.66(s, 3H, CH₃). ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 171.06(C=O), 149.79, 137.08, 131.93, 130.15, 130.11, 127.46, 121.76, 112.50(aromatic $\times 2$), 58.72(CH), 52.94(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3354(NH), 3226(NH₂), 1731(C=O), 1314(SO₂), 1143(CO), 774(C-Br). GC-MS: m/z 399.27(M⁺), 259.0(100.00), 261.0(94.54), 260.0(87.63), 183.0(56.64), 76.1(50.19).

***N*-(*p*-Methoxyphenyl) phenylglycine *O*-methyl ester (4d)**

Ethanol 60 ml에 methyl α -bromophenylacetate(3a) 12.0 ml(76.2 mmol)를 가한 다음 triethylamine 11.7 ml(83.8 mmol), *p*-anisidine 9.4 g(76.2 mmol) 순으로 넣어 2시간 동안 환류하였다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(40 ml)와 물(40 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 고동색의 조결정을 얻었다. 이 조결정을 ethanol과 methylene chloride의 혼합용매로 재결정하여 회갈색의 침상결정(4d)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 15.4 g(74.4%), Formula C₁₆H₁₇NO₃(M.W. 271.32), mp 105.4~106.9°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate (2 : 1)] Rf 0.57, Recrystn. solvent ethanol/methylene chloride. ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 7.51~7.48(m, 2H, aromatic), 7.38~7.30(m, 3H, aromatic), 6.70~6.62(m, 4H, aromatic), 5.96(d, *J*=8.7 Hz, 1H, NH), 5.17(d, *J*=8.7 Hz, 1H, CH), 3.61(s, 6H, CH₃ $\times 2$). ¹³C NMR(DMSO-*d*₆) δ 172.36(C=O), 151.26, 140.86, 137.85, 128.44, 127.85, 127.43, 114.29, 114.19(aromatic $\times 2$), 60.27(CH), 55.08(CH₃), 52.06(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3398(NH), 2951(CH), 1736(C=O), 1513(CO), 1238(CO). GC-MS: m/z 271.32(M⁺), 212.2(100.00), 271.2(54.11), 213.2(49.66), 168.1(27.50), 134.1(20.00).

***N*-(*p*-Methoxyphenyl) *p*-chlorophenylglycine *O*-methyl ester (4e)**

Ethanol 30 ml에 methyl α -bromo-*p*-chlorophenylacetate(3b) 5.0 ml(27.6 mmol)를 가한 다음 triethylamine 4.6 ml(33.1 mmol), *p*-anisidine 3.4 g(27.6 mmol) 순으로 넣어 2시간 동안 환류하였다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(30 ml)와 물(30 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 고동색의 수지상 물질을 얻었으며, *n*-hexane : ethyl acetate(2 : 1)을 용매로 정제 목적의 column을 행하였다. Column 후 얻어진 갈색 수지상의 물질에 methylene chloride와 ethanol의 혼합용매를 넣어 노란색

의 조결정을 얻었다. 이 조결정을 ethanol로 재결정하여 연노란색의 고운 결정(4e)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 5.7 g(67.9%), Formula $C_{16}H_{16}ClNO_3$ (M.W. 305.76), mp 81.2~82.7°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.65, Recrystn. solvent ethanol. 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.52(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 7.43(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 6.70~6.61(m, 4H, aromatic), 6.03(d, $J=8.7$ Hz, 1H, NH), 5.24(d, $J=8.7$ Hz, 1H, CH), 3.62(s, 6H, $CH_3 \times 2$). ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 171.94(C=O), 151.32, 140.57, 137.01, 132.44, 129.32, 128.40, 114.30, 114.27(aromatic $\times 2$), 59.44(CH), 55.05(CH_3), 52.21(CH_3). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3399(NH), 2952(CH), 1739(C=O), 1513(CO), 1238(CO), 777(C-Cl). GC-MS: m/z 305.76(M^+), 246.2(100.00), 248.1(57.86), 305.1(30.61), 247.2(28.25), 134.1(11.16).

N-(*p*-Methoxyphenyl) *p*-bromophenylglycine O-methyl ester (4f)

Ethanol 30 ml에 methyl α -bromo-*p*-bromophenylacetate(3c) 5.0 ml(23.6 mmol)를 가한 다음 triethylamine 4.0 ml(28.3 mmol), *p*-anisidine 2.9 g(23.6 mmol) 순으로 넣어 2시간 동안 환류하였다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(30 ml)와 물(30 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 생기는 고동색의 수지상 물질에 methylene chloride와 ethanol의 혼합용매를 넣어 노란색의 조결정을 얻었다. 이 조결정을 ethanol로 재결정하여 흰색의 고운 결정(4f)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 4.0 g(48.2%), Formula $C_{16}H_{16}BrNO_3$ (M.W. 350.21), mp 76.9~78.5°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(2 : 1)] Rf 0.53, Recrystn. solvent ethanol. 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.56(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 7.46(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.70~6.61(m, 4H, aromatic), 6.03(d, $J=8.7$ Hz, 1H, NH), 5.22(d, $J=8.7$ Hz, 1H, CH), 3.62(s, 6H, $CH_3 \times 2$). ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 171.86(C=O), 151.32, 140.54, 137.45, 131.32, 129.66, 121.03, 114.31, 114.27(aromatic $\times 2$), 59.51(CH), 55.05(CH_3), 52.22(CH_3). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3399(NH), 2951(CH), 1738(C=O), 1513(CO), 1238(CO), 776(C-Br). GC-MS: m/z 350.21(M^+), 290.1(100.00), 292.1(99.76), 291.1(19.47), 293.1(16.90), 211.1(10.76).

N-Phenyl phenylglycine O-methyl ester (4g)

N,N-Dimethylformamide 30 ml에 methyl α -bromophenylacetate(3a) 1.2 ml(7.9 mmol)를 가한 다음 triethylamine 1.1 ml(7.9 mmol), aniline 0.7 ml(7.9 mmol) 순으로 넣어 80°C를 유지

하면서 1시간 동안 반응시켰다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(20 ml)와 물(20 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 진한 황색의 조결정을 얻었다. 이 조결정을 methanol로 재결정하여 미황색의 결정(4g)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 1.4 g(73.7%), Formula $C_{15}H_{15}NO_2$ (M.W. 241.2), mp 78°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(3 : 1)] Rf 0.55, Recrystn. solvent methanol. 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.51(d, $J=7.8$ Hz, 2H, aromatic), 7.37~7.31(m, 3H, aromatic), 7.05(t, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.67(d, $J=7.8$ Hz, 2H, aromatic), 6.57(t, 1H, aromatic), 6.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H, NH), 5.24(d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH), 3.63(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 172.37(C=O), 145.89, 137.55, 128.87, 128.48, 128.31, 127.19, 118.11, 113.38(aromatic $\times 2$), 60.69(CH), 52.81(CH_3). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3401(NH), 2951(CH), 1737(C=O), 1174(CO). GC-MS: m/z 241.2(M^+), 182.2(100.0), 77.2(92.6), 183.2(71.6), 104.2(65.9), 241.2(52.9).

N-Phenyl *p*-chlorophenylglycine O-methyl ester (4h)

N,N-Dimethylformamide 30 ml에 methyl α -bromo-*p*-chlorophenylacetate(3b) 5.0 ml(27.6 mmol)를 가한 다음 triethylamine 4.6 ml(33.1 mmol), aniline 2.5 ml(27.6 mmol) 순으로 넣어 80°C를 유지하면서 1시간 동안 반응시켰다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(30 ml)와 물(30 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 고동색의 수지상 물질을 얻었으며, n-hexane : ethyl acetate(4 : 1)을 용매로 정제 목적의 column을 행하였다. Column 후 얻어진 갈색 수지상의 물질에 methylene chloride와 methanol의 혼합용매를 넣어 연한 노란색 조결정을 얻었다. 이 조결정을 methanol로 재결정하여 미황색의 결정(4h)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 4.2 g(55.3%), Formula $C_{15}H_{14}ClNO_2$ (M.W. 275.73), mp 73.4~74.5°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(4 : 1)] Rf 0.43, Recrystn. solvent methanol. 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.53(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 7.44(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 7.05(t, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 6.67(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.59(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.41(d, $J=8.4$ Hz, 1H, NH), 5.32(d, $J=8.4$ Hz, 1H, CH), 3.64(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 172.22(C=O), 147.04, 137.27, 132.99, 129.81, 129.16, 128.92, 117.32, 113.48(aromatic $\times 2$), 59.15(CH), 52.74(CH_3). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3402(NH), 2952(CH), 1739(C=O), 1174(CO), 819(C-Cl). GC-MS: m/z 275.73(M^+), 216.1(100.0),

218.1(65.0), 77.1(35.6), 217.1(30.1), 104.1(24.7).

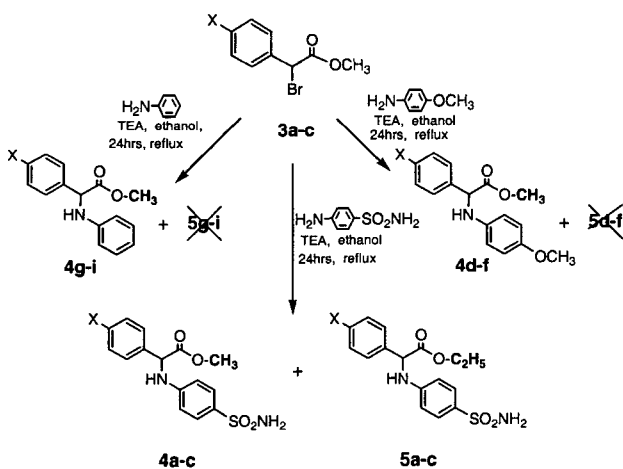
N-Phenyl *p*-bromophenylglycine *O*-methyl ester (**4i**)

N,N-Dimethylformamide 30 ml에 methyl α -bromo-*p*-bromophenylacetate(**3c**) 5.0 ml(23.6 mmol)를 가한 다음 triethylamine 4.0 ml(28.4 mmol), aniline 2.2 ml(23.6 mmol) 순으로 넣어 80°C를 유지하면서 1시간 동안 반응시켰다. 반응을 종결한 후 상온에서 서서히 냉각시킨 다음 ethyl acetate(30 ml)와 물(30 ml)을 가하여 추출한 후 유기층만 분리하였으며 이 유기층을 물로 다시 한번 세척하였다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축하여 생긴 고동색의 수지상 물질에 methylene chloride와 methanol의 혼합용매를 넣어 노란색 조결정을 얻었다. 이 조결정을 methanol로 재결정하여 미황색의 결정(**4i**)을 얻었다(Scheme 1 참조).

Yield : 3.9 g(51.3%), Formula $C_{15}H_{14}BrNO_2$ (M.W. 320.13), mp 79.5~80.3°C, TLC[n-hexane : ethyl acetate(4 : 1)] Rf 0.39, Recrystn. solvent methanol. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.58(d, $J=6.6$ Hz, 2H, aromatic), 7.47(d, $J=6.6$ Hz, 2H, aromatic), 7.05(t, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.67(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 6.57(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.40(d, $J=8.4$ Hz, 1H, NH), 5.30(d, $J=8.4$ Hz, 1H, CH), 3.63(s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172.14(C=O), 147.02, 137.71, 131.83, 130.15, 129.16, 121.58, 117.32, 113.48(aromatic $\times 2$), 59.21(CH), 52.75(CH_3). FT-IR (NaCl) cm^{-1} 3401(NH), 2952(CH), 1739(C=O), 1174(CO), 816(C-Br). GC-MS: m/z 320.13(M^+), 260.1(100.0), 262.1(100.0), 77.1(33.1), 180.1(28.3), 261.1(26.5).

N-(*p*-Sulfamylphenyl) phenylglycine *O*-ethyl ester (**5a**)

위 실험부분 **4a**의 반응조건과 동일하게 반응시켰다(Scheme



Scheme 2 – Substitution of Ester Moiety; Synthesis of methyl esters **4a-c** and ethyl esters **5a-c**.

2 참조).

Formula $C_{16}H_{18}N_2O_4S$ (M.W. 334.40). 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.61~7.45(m, 6H, aromatic), 7.13(d, $J=8.1$ Hz, 1H, NH), 6.97(s, 2H, NH_2), 6.76(d, $J=9$ Hz, 2H, aromatic), 5.41(d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH), 4.14(q, 2H, CH_2), 1.13(t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 171.06(C=O), 149.79, 137.08, 131.93, 130.15, 130.11, 127.46, 121.76, 112.50(aromatic $\times 2$), 61.01(CH_2), 59.14(CH), 13.85(CH_3).

N-(*p*-Sulfamylphenyl) *p*-chlorophenylglycine *O*-ethyl ester (**5b**)

위 실험부분 **4b**의 반응조건과 동일하게 반응시켰다(Scheme 2 참조).

Formula $C_{16}H_{17}ClN_2O_4S$ (M.W. 368.84). 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.54~7.45(m, 6H, aromatic), 7.12(d, $J=8.1$ Hz, 1H, NH), 6.96(s, 2H, NH_2), 6.76(d, $J=9.0$ Hz, 2H, aromatic), 5.43(d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH), 4.20~4.06(m, 2H, CH_2), 1.13(t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 171.15(C=O), 149.83, 136.66, 133.18, 132.01, 129.80, 129.03, 127.48, 112.51(aromatic $\times 2$), 61.66(CH_2), 58.79(CH), 14.30(CH_3).

N-(*p*-Sulfamylphenyl) *p*-bromophenylglycine *O*-ethyl ester (**5c**)

실험부분 **4c**의 반응조건과 동일하게 반응시켰다(Scheme 2 참조).

Formula $C_{16}H_{17}BrN_2O_4S$ (M.W. 413.29). 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.61~7.45(m, 6H, aromatic), 7.13(d, $J=8.1$ Hz, 1H, NH), 6.97(s, 2H, NH_2), 6.76(d, $J=9$ Hz, 2H, aromatic), 5.41(d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH), 4.20~4.06(m, 2H, CH_2), 1.13(t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 171.06(C=O), 149.79, 137.08, 131.93, 130.15, 130.11, 127.46, 121.76, 112.50(aromatic $\times 2$), 61.66(CH_2), 58.83(CH), 14.30(CH_3).

실험결과 및 고찰

본 실험의 esterification은 농황산을 촉매로 한 alcohol과의 반응으로 비교적 높은 수율로 **2a-c**를 얻었다. Bromination은 Dauben의 조건을 응용한¹⁶⁾ *N*-bromosuccinimide(NBS)를 사용하여 실온에서 약 3시간정도 반응시킨 Wohl-Ziegler bromination의 일종이다. Radical 반응을 통하여 α -bromo 화합물 **3a-c**를 합성하였다.

Alkyl halide로부터 amines의 합성은 일반적인 친핵성 치환반응을 응용하여 진행시켰다.¹⁷⁾ Good leaving group인 bromide를 aniline 유도체들로 치환함으로써 C-N 결합을 형성하였다. Halide

화합물 **3a-c**의 α -bromo group을 anilino, *p*-methoxyanilino, *p*-sulfamylanilino group 등으로 치환시킨 중요한 중간체 **4a-i**를 얻기 위한 반응은 ethanol 및 DMF를 용매로 하여 aniline, *p*-anisidine, sulfanilamide와 반응시켰다(Scheme 1 참조).

Anilino group의 도입을 위한 반응에서 ethanol을 용매로 하였을 때에는 10시간 정도 환류하였으나, DMF를 용매로 하여 80~90°C를 유지한 경우에는 1시간만에 반응이 완료되었다.

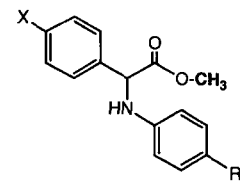
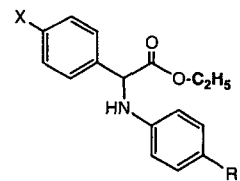
p-Methoxyanilino group의 도입을 위한 반응에서는 위의 경우와는 달리 ethanol을 사용하여도 반응시간이 2시간 정도로 짧았으며 수득률도 비교적 좋은 편이었다. Aniline과의 반응과 마찬가지로 환류 종결 후 반응액을 식히면 흰색의 침상결정이 석출되는 데, 이는 부산물로 생성되는 triethylamine hydrobromide였다

p-Sulfamylanilino group의 도입을 위한 반응에서는 DMF를 용매로 사용하였던 경우, 반응속도는 빨랐으나 부산물로 생성되는 triethylamine hydrobromide를 제거하기 위하여 물로 세척하면서 ethyl acetate로 추출하는 과정에서 목적물질과 triethylamine hydrobromide가 잘 분리되지 않았으며 toluene 또한 마찬가지였다. 따라서 반응시간이 조금 오래 걸리더라도 ethanol을 반응용매로 사용하는 것이 간편하였다. 또한 ethyl acetate로 추출 후, 용매를 감압농축하는 것만으로는 결정이 생기지 않았으며 결정화 용매로서 methylene chloride와 methanol을 약 2:1 비율로 사용하였다.

C-N bond 형성을 위해서 사용한 amine의 특성에 따라 반응시간의 차이를 보였는데, ethanol을 기준 용매로 하였을 때 *p*-methoxyanilino group의 도입을 위해 *p*-anisidine을 사용하였던 경우에는 약 2시간 정도면 반응이 종결되었고, anilino group의 도입을 위해 aniline을 사용하였던 경우에는 약 10시간 정도가 소요되었으며, *p*-sulfamylanilino group의 도입을 위해 sulfanilamide를 사용하였던 경우에는 약 16시간 이상이 소요되었다. 즉 aromatic ring만을 가지고 있는 aniline을 기준으로 하였을 때, electron donating group을 가지고 있는 *p*-anisidine의 경우에는 aniline보다 반응시간이 더 짧았으며 electron withdrawing group을 가지고 있는 sulfanilamide의 경우에는 이보다 훨씬 더 반응시간이 길었다. 이는 electron donating group을 가지고 있는 경우에는 aromatic ring 옆의 N에 전자를 보태주어 화합물 **3**의 α -탄소를 공격하기가 더 쉬워지며, 반대로 electron withdrawing group을 가지고 있는 경우에는 electron donating group을 가지고 있는 경우에 비해 상대적으로 N의 전자가 모자라는 상태가 되므로 그만큼 α -탄소를 공격하기가 어려워지리라는 예상과 일치하는 결과를 보여주었다(Scheme 1 참조).

한편 NMR spectrum 상에서 carbonyl group의 α -탄소와 결합한 수소와 NH의 수소는 5 ppm과 6 ppm 부근에서 서로 coupling함을 알 수 있었는데, 결합정수의 크기가 동일하였고

Table I - Ratio of methyl esters and ethyl esters

R	X				
SO ₂ NH ₂	-H	4a	82.1	5a	17.9
	-Cl	4b	17.9	5b	82.1
	-Br	4c	23.8	5c	76.2
OCH ₃	-H	4d	99.9	5d	-
	-Cl	4e	99.9	5e	-
	-Br	4f	99.9	5f	-
H	-H	4g	99.9	5g	-
	-Cl	4h	99.9	5h	-
	-Br	4i	99.9	5i	-

skewing 현상을 확인하였다. 이러한 coupling 현상은 NMR 용매가 무엇이냐에 따라서 약간 다른 양상을 나타내었는데, CDCl₃를 용매로 한 경우에는 DMSO-*d*₆를 용매로 하였던 경우처럼 coupling 현상이 확연히 관찰되지 않았다.

C-N bond 형성반응시 부가로 ester 치환반응이 관찰되었다. 즉, *p*-sulfamylanilino group의 도입을 위한 반응에서 methyl ester와 ethyl ester의 혼합물이 생성됨을 관찰할 수 있었는데 (Scheme 2 참조), 생성 비율은 다음과 같다(Table I 참조). X가 H인 경우에는 즉, aromatic ring에 아무것도 치환되지 않은 경우에는 methyl ester의 형성이 우세하나 Cl, Br 등의 halogen 원소가 도입된 경우에는 methyl esters보다 ethyl ester의 형성이 우세하였다. 이는 electron withdrawing group인 sulfonamide group과 halogen 원소가 동시에 도입되어 있으므로 전자의 분포가 상대적으로 한쪽으로 치우쳐지게 되어 ester의 C-O bond가 약화되기 때문인 것으로 여겨진다. 즉, 기존의 -OCH₃ group이 떨어져 나가고 용매(ethanol)에서 기인한 -OC₂H₅ group으로 치환되는 것이다.

C-N bond 형성 반응시, 이러한 현상은 anilino 또는 *p*-methoxyanilino group이 도입된 화합물에서는 전혀 관찰되지 않았고 *p*-sulfamylanilino group이 도입되어 있는 화합물에서만 특이하게 나타났다(Scheme 2 참조).

결론적으로, 본 연구에서는 aromatic 고리를 두 개 가지고 있는 새로운 unnatural amino acid 유도체인 N-aryl phenylglycine O-alkyl esters **4a-i**, **5a-c**를 phenyl acetic acid를 출발하여 esterification, bromination, amination 및 substitution of ester moiety의 간편한 방법으로 제조하였다. N-(*p*-Sulfamylaryl) phenylglycine O-alkyl esters **4a-c**은 약 24시간의 반응에서 용매로 사용된 ethanol과 ester 치환반응을 일으키지만 다른 N-electron donating group(*p*-methoxyaryl)을 가진 화합물 **4d-f**이나 치환기가 없는 N-aryl 화합물 **4g-i**에서는 치환반응이 전

혀 일어나지 않았다.

감사의 말씀

본 연구는 2003년 덕성여자대학교 교내연구비 지원 및 한국과학재단 목적기초연구(R04-2002-000-00079-0) 지원으로 수행되었으므로 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- 1) Park, M. S. and Kwon, S. K. : An efficient and practical route to protect amino acids : synthesis of anisolated glutamic acid. *Duk-Sung Bull.* **26**, 279 (1996).
- 2) Thomas, H. A., Ling, N., Wei, E. T., Berree, F., Cobas, A. and Rapoport, H. : novel anti-inflammatory undecapeptides that contain anisolated glutamic derivatives. *J. Pharm. Exp. Ther.* **267**, 321 (1993).
- 3) Miranda, A., Koerber, S. S., Gulas, J., Lahrachi, S. L., Craig, A. G., Corrigan, A., Hagler, A., Rivier, C., Vale, W. and Rivier, J. : Conformationally restricted competitive antagonists of human/rat corticotropin-releasing factor. *J. Med. Chem.* **37**, 1450 (1994).
- 4) Sih, C. J. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6204 (1969).
- 5) Yamada, S. *et al.* : *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 680, 688, 693 (1963).
- 6) Knowles, W. S. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2567 (1975).
- 7) Vineyard, B. D. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5947 (1977).
- 8) Kleemann, A. and Engel, J. : *Pharmaceutical Substances*, 4th. ed., Thieme, New York, p. 1791 (2001).
- 9) Dorn, C. P., Finke, D. E., Hale, J. J. and MacCoss, M. : Morpholine and thiomorpholine tachykinin receptor antagonists, WO 9516679, US 5719147.
- 10) Dorn, C. P., Finke, D. E., Hale, J. J. and MacCoss, M. : Prodrugs of Morpholine tachykinin receptor antagonists, EP 0748320.
- 11) *Drugs of the Future* **2002**, 27 (3); 211-222.
- 12) Klosa, Arch. Pharm. **285**, 332 (1952).
- 13) (a) Curtius, *J. Prakt. Chem.* **38**, 436 (1888) (b) Thorpe, W. : *J. Chem. Soc.* **103**, 1606 (1913).
- 14) (a) Marvel, N. : *J. Am. Chem. Soc.* **42**, 2264 (1920) (b) Steiger, *Org. Syn. Vol III*, 84 (1955).
- 15) Park, H. S., Choi, H. J., Kwon, S. K. and Park, M. S. : Synthesis of *N*-aryl phenylglycine *O*-alkyl esters Using Hydrolysis of 1,5-Diphenylhydantoins, *Yakhak Hoeji* **47**, 130 (2003).
- 16) (a) Dauben, H. J., Jr. and McCoy, L. L. : *N*-bromosuccinimide I. allylic bromination, a general survey of reaction variables. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4863 (1959). (b) Laue, T. and Plagens, A. : *Named Organic Reactions*, John Wiley & Sons Ltd., New York, p. 277 (1998).
- 17) March, J. : *Advanced Organic Chemistry*, fourth ed., John Wiley & Sons Ltd., New York, p. 411 (1992).