

페닐글리신의 광화학적 합성

沈 相 哲 · 李 正 學

한국과학원 화학 및 화학공학과

(1976. 3. 11 접수)

Photochemical Synthesis of Phenylglycine

Sang Chul Shim and Chung-Hak Lee

Department of Chemical Sciences, The Korea Advanced Institute of Science
Seoul, Korea

(Received March 11, 1976)

요 약. 페닐아세트산을 이황화탄소와 사염화탄소 용매에서 광염소화시켜 43% 수득물로 α -클로로페닐아세트산을 얻었다. 여기에 암모니아를 가하여 가열해 주었더니 16~27% 수득물로 페닐글리신이 합성되었다. 또한 글리신유도체에 광페닐화 반응을 아세톤, 벤조페논 증감제와 benzoylperoxide를 써서 시도하였다.

ABSTRACT. Phenylacetic acid is chlorinated photochemically in carbon disulfide and carbon tetrachloride solvents to obtain α -chlorophenylacetic acid in 43% yield (after separation and purification). The amination of α -chlorophenylacetic acid yielded the desired *dl*-phenylglycine in 16~27% yield depending on the solvent used. Sensitized photophenylation of glycine is also attempted utilizing benzoylperoxide as a phenyl radical source in benzene or acetone solvent.

1. 서 론

미생물로부터 얻은 페니실린을 변형시키면 항생도가 높고 혈청단백질과의 결합을 낮추는 등 장점을 지닌 반합성 페니실린(semisynthetic penicillin)을 얻을 수 있다. 이러한 반합성 페니실린중 가장 효능이 좋은 것 중의 하나가 암피실린(ampicillin)으로써 이것은 그람양성균 및 그람음성균을 낮은 혈중농도로써 살균시키는 강력한 항생제로 많이 쓰이고 있다. 이 암피실린은 미생물에서 얻은 페니실린에 페닐글리신을 반응시켜 얻을 수 있다. 따라서 페닐글리신은 대량으로 쓰이고 있으며 천연에 존재하지 않은 아미노산이기 때문에 여러가지 방법으로 합성되고 있

고 또 새로운 합성방법이 시도되고 있다. 이제 까지 알려진 페닐글리신의 합성방법들을 살펴보면 다음과 같다.

(1) Strecker 합성법: 암모니아와 시안화수소를 벤즈알데히드와 반응시켜 얻어진 α -아미노니트릴을 가수분해하는 것으로² Erlenmeyer, Tiemann, Zelinsky-Stadnikoff, Marvel-Noyes 등에 의해 변형 및 개량되었다^{3,4},

(2) Hiskey와 Northop 법⁵: α -케토산과 메틸벤질아민으로부터 schiff base를 만든 후 수소화 반응과 가수분해를 시켜 광활성 α -아미노산을 합성하는 데 Kanai와 Mitsui⁶가 이 방법으로 페닐글리신을 합성하였다.

(3) Ben-Ishai 법⁷: Glyoxylic acid-Amide ad-

duct에 방향족 화합물을 아미드 알킬화 시켜 방향족 α -아미노산의 *N*-아실유도체를 합성하였다.

(4) Reeve-Fine 법⁸: Trichloromethylcarbinol에 친핵성 시약으로 아미드 이온을 사용하여 페닐글리신을 합성하였다.

(5) α -Halophenylacetic acid를 amination 시키는⁹ 법.

본 실험에서는 페닐아세트산 (PAA)을 광염소화반응(photochlorination)을 통해 α -chlorophenylacetic acid(CPAA)로 만들고 이 CPAA를 amination시켜 페닐글리신을 합성하는 방법을 시도하였다. 또한 쉽게 얻을 수 있는 글리신에 benzoyl peroxide를 페닐 라디칼 자원으로 사용하여 광페닐화 반응을 통해 페닐글리신을 합성하였다.

2. 실험

(1) 기 기

녹는 점은 Thomas Hoover Melting Point Apparatus로 보정하지 않고 측정하였고, 적외선 스펙트럼은 Perkin-Elmer 267을, 핵자기 공명 스펙트럼은 Varian T-60A를 사용하여 얻었고 Internal reference로 TMS를 사용했다. 가스크로마토그램은 Varian Aerograph M 2800를 사용하였다.

(2) 시 약

Trifluoro acetic anhydride (Eastman Kodak Metheson), 벤젠·아세톤(Merck G. R.), 이황화탄소·glycine·사염화탄소·benzyl chloride·acetonitrile(Wako G. R.)들을 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

시아나화벤질은 염화벤질로 부터(수득률 88%)¹⁰, 페닐아세트산은 시안화벤질로 부터(수득률 70%, 녹는점 74~76°C)¹⁰, *N*-trifluoroacetyl glycine¹¹(수득률 75%, 녹는점 116°C), *N*-trifluoroacetyl glycine methyl ester^{12,13}(수득률 62%, 녹는점 17°C)는 각각 문헌에 있는 방법에 준해서 합성하였다.

(3) 광염소화 반응

광염소화 반응의 실험장치는 Fig. 1과 같다. 자외선은 Medium-Pressure Mercury Arc Lamp (Hanovia's Type A, 673A, 550W lamp)를 사용하여 얻었다. Lamp는 immersion well에 물을 통과시켜 냉각시켰다. 반응용액의 온도는 25~40°C로 유지되었고 pyrex filter를 사용하여 300nm이상의 파장을 가진 빛을 쬐었다. 염소가스는 commercial 염소가스를 진한황산에 통과시켜 수분을 제거한 후 사용하였다. 반응 시작기 전에 염소가스를 충분히 통과시켜 용액속의 산소를 제거시켰고 반응도중 외부에서 산소가 못들어갈 만큼 충분한 염소가스와 염화수소가스가 방출되지 않았으므로 고무풍선을 끼워 반응이 일어나

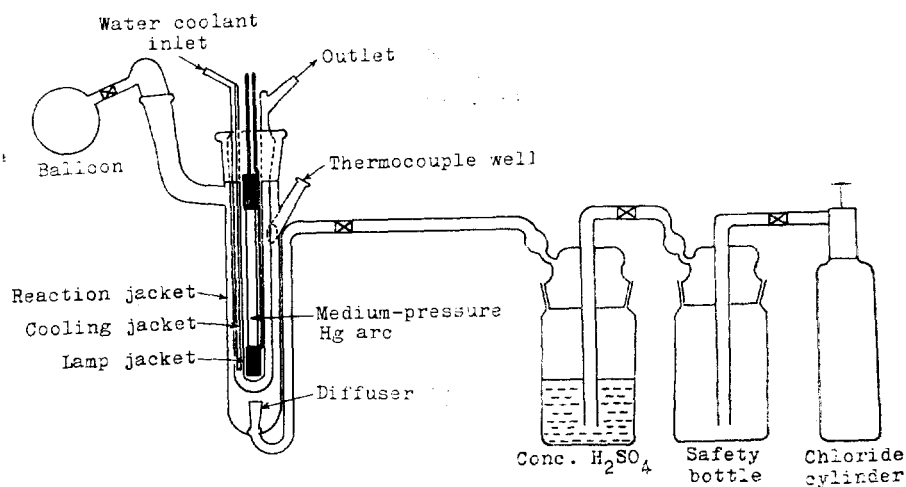


Fig. 1. Apparatus of photochlorination.

고 있는 동안 외부에서 산소가 못들어가도록 막았다. 반응도중 방출되는 가스에 의하여 풍선이 불어나면 풍선 속의 기체를 빼고 다시 풍선을 끼웠다.

사염화탄소를 용매로한 광염소화반응. PAA 7.1g을 105ml의 사염화탄소에 녹이고 염소가스를 충분히 통과시켜 산소를 제거한후, 염소가스를 계속 통과시키면서 30분 동안 빛을 쬐었다. 광반응시킨 물질의 NMR 스펙트럼을 찍어 반응상태를 검토하였으며, 105 ml 중 55ml를 취하여 rotatory-flash evaporator로 용매와 녹아있는 가스를 제거시키고 진공증류(<1 mmHg)하여 210~135°C 사이에서 혼합물을 얻어 냈다. 이혼합물을 *n*-헥산에서 재결정시켜 오븐에서 말린 다음, IR와 NMR 스펙트럼을 찍었다. 이 IR 스펙트럼을 표준 IR 스펙트럼과 비교하여 지문법으로 재결정 물질이 CPAA임을 확인하였다. 분리하여 재결정한 CPAA는 2g으로 수득률은 43%이었다.

이황화탄소를 용매로 한 광염소화 반응. PAA 6g을 이황화탄소 약 120 ml에 녹인다음 위 실험과 마찬가지로 260분 동안 빛을 쬐었다. 광반응도중 6번 중단시키고 반응물질 일부를 취하여 NMR 스펙트럼으로 각 단계 마다의 반응상태를 검토하였다. 반응물질 중 30 ml을 취하여 진공에서 증류하고 15~115°C 사이의 물질을 얻어내고 이 물질을 냉각조에 넣어 냉각시키니 결정이 생겼다. 이 결정을 *n*-헥산으로 재결정시켜 오븐에서 말린 다음 IR과 NMR 스펙트럼을 찍었다. 이 IR 스펙트럼을 표준 IR 스펙트럼과 비교하여 재결정 물질이 CPAA임을 지문법(finger print method)으로 확인하였다. 분리된 CPAA의 수득률은 25%이었다.

(4) Amination

CPAA 370 mg을 5 ml의 아세토니트릴에 녹이고 ampule에 넣어 20분 동안 암모니아가스*를 통과시킨 다음, 봉하고 60~70°C의 물중탕 속에 넣어 약 90시간 방치하였다.

* 암모니아가스는 환류 냉각기를 장치하고 수산화암모늄용액을 가열하여 얻은 암모니아 가스를 soda lime에 통과시켜 이산화탄소를 제거한 후 사용하였다.

반응 침전물을 거름종이로 걸러내어 반응하지 않은 염소화 물질을 에테르에 녹여 제거시켰고 염화암모늄은 소량의 물로 제거시켰다. 나머지 물질을 오븐에서 말린 다음, IR로 분석하여 *dl*-페닐글리신임을 확인하였다. 이때 230 mg의 *dl*-페닐글리신을 얻어 CPAA로부터 페닐글리신을 얻는 반응의 수득률은 62%이었다.

(5) 광페닐화 반응

광페닐화 반응은 실온에서 16개의 형광램프가 달려 있는 Rayonet Reactor(Cat. No. RPR-100, The Southern New England Ultra-Violet Co.)를 사용하여 반응시켰고, 반응용기는 Pyrex ampule, 또는 vycor tube를 사용했다.

아세톤을 증감제(Sensitizer)로 하는 광페닐화 반응. Benzoylperoxide(BZ₂O₂) 1g과, trifluoroacetyl glycine(TFA-gly) 0.4g을 45 ml의 아세톤에 녹이고 Pyrex ampule에 넣어 질소가스를 통과시킨 다음, 질소가스를 계속 통과시키면서 300 nm 파장의 빛으로 23시간 동안 광반응시킨 후 아세톤 10 ml와 BZ₂O₂ 0.6g을 더 가하고 46시간 더 빛을 쬐어 모두 69시간 반응시켰다.

용매를 감압하에서 제거하고 나머지 물질에 0.2 N의 NaOH 용액을 가하여 실온에서 1시간 동안 방치시켜 가수분해¹¹ 한 후 TLC로 분석하였다.

벤조페논을 증감제로 하는 광페닐화 반응. TFA-Gly-methyl ester(40 mg), BZ₂O₂(66.1 mg), benzophenone(15.3 mg)을 3.2 ml의 벤젠에 녹이고 Pyrex ampule에 넣어 액체질소로 얼린 다음 초진공(10⁻⁴ mmHg)에서 degassing시켰다.

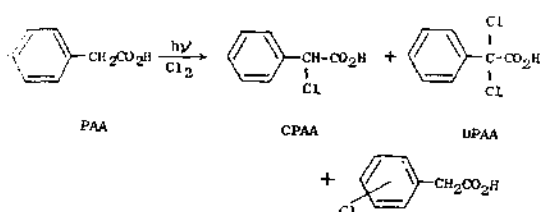
이와 똑 같은 조작을 두번 더하고 ampule을 봉한 후에 350 nm 파장의 빛을 약 60시간 쬐었다. 용매를 감압하에서 제거하고 나머지 물질에 2 N 수산화나트륨용액을 가하고 1시간동안 70~90°C의 물중탕에서 가열하여 가수분해시킨후¹⁴ TLC로 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

열 반응을 통해 염소분자를 써서 염소화 반응을 시키려면 tetraethyl lead, 아조메탄 같은 라디칼 자원을 넣어주지 않는한 온도를 200°C 이

상 올려주어야 하나 자외선을 쓰면 실온이하에서도 쉽게 염소라디칼을 얻을 수 있다.

PAA에 이러한 광 염소화 반응을 시키면 다음과 같이 CPAA와 α, α -dichlorophenylacetic acid (DPAA) 및 벤젠고리에 염소화된 물질이 생성될 것으로 예상된다.



PAA의 NMR 스펙트럼을 보면 3.5 ppm에서 메틸렌 양성자, 약 7.1 ppm에서 벤젠고리의 양성자, 그리고 약 11.8 ppm에서 카르복실기의 양성자 피이크가 5:2:1의 상대적 세기로 나타난다. PAA를 35분간 광염소화 반응을 시키면 약 5.1 ppm에서 새로운 NMR 피이크가 나타나는데 이것은 PAA의 일부분이 $-CH_2-$ 위치에서 염소화 치환반응을 일으켜 $-CHCl-$ 로 변하고 염소의 유발효과 (inductive effect) 때문에 $-CH_2-$ 보다 더 low-field에서 NMR 피이크가 나타난 것이다. 이것은 톨루엔의 메틸양성자가 2.3 ppm에서, 클로로메틸톨루엔의 메틸렌 양성자가 5.5 ppm에서 NMR 피이크를 주는 것과 유사하다.

Table 1은 광염소화 반응의 각 단계마다 찍은 NMR 스펙트럼으로부터 계산된 서로 다른 chemical shift를 가진 네가지 양성자 피이크의 상대적인 세기비와 반응물질 속의 PAA와 CPAA의 함량이 반응의 진행됨에 따라 어떻게 변화되

는 지를 보여주고 있다.

Table 1에서 보면 염소화 치환반응이 진행됨에 따라 $-CH_2-$ 피이크의 intensity는 감소하는 반면 $-CHCl-$ 피이크의 intensity는 증가되어 210분 반응시켰을 때 PAA로부터 CPAA로의 변화가 maximum 81%까지 이르렀고, 260분 후에는 74%로 감소되었다. 이 감소되는 현상으로부터 CPAA도 PAA와 같이 염소원자로부터 공격을 받을 수 있고, 210분 후에는 CPAA의 농도에 비하여 4배로 증가되었으므로 PAA로부터 CPAA가 생성되는 것 보다 CPAA에서 CPAA가 더 많이 생성됨을 알 수 있다. 본 실험의 목적은 CPAA를 합성하는 것이므로, CPAA의 농도가 더 이상 감소되는 것을 막기 위하여, PAA가 완전히 반응하지 않은 상태인 260분 반응시킨 단계에서 반응을 멈추었다.

이황화탄소 용매에서는 PAA 31%가 염소화 치환반응을 일으키는데 35분이 걸린 반면 사염화탄소 용매에서는 91.5%가 치환되는데 30분밖에 걸리지 않았다. 이것은 이황화탄소 용매에서는 염소원자가 용매분자와 반응하여 염소원자가 많이 소비되기 때문에 염소원자가 PAA를 공격할 확률이 적어진 때문으로 볼 수 있다.

이황화탄소 용매에서는 염소원자와 용매사이의 반응물질로 추측되는 부반응이 많이 일어나 무색의 용매가 반응후에는 독한 냄새의 진노랑색으로 변화했다. 이 반응혼합물을 일차 진공증류하여 얻은 액상의 물질을 냉각시켜 결정을 얻은 다음 n-헥산으로 재결정하여 CPAA를 얻었다. 이 CPAA는 표준 IR 스펙트럼과 비교하여 지문법으로 확인하였다. Table 1에서 볼 때 PAA

Table 1. Ratio of PAA and CPAA concentrations calculated from proton NMR peak intensities.

Solvent	Irradiation time (min)	ϕ	Peak intensity			PAA Conc. (%)	CPAA Conc. (%)
			$-CHCl-$	$-CH_2-$	$-COOH$		
CS ₂	0	5	0	2	1.0	100	0
CS ₂	35	5	0.29	1.38	1.23	69	29
CS ₂	210	5	0.81	0.4	1.06	20	81
CS ₂	260	5	0.74	0.37	1.12	18.5	74
CCl ₄	30	5	0.85	0.19	1.7	9.5	85

Concn. : Concentration ratio.

의 74%가 CPAA로 변화되었는데 진공증류와 재결정을 거쳐 분리한 CPAA의 수득률은 25%이었다. 사염화탄소 용매에서도 광반응 직후, NMR 스펙트럼에서 보면 PAA의 85%가 CPAA로 치환되었는데 진공증류와 재결정을 거친 CPAA의 수득률은 43%밖에 되지 않았다. 이것은 진공증류할 때 높은 온도(약 150°C)로 인해 CPAA가 부반응으로 손실된 것으로 추측된다.

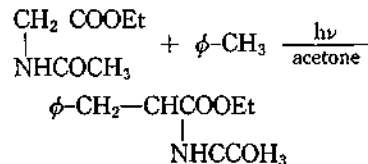
벤젠, 이황화탄소, 사염화탄소 3가지 용매를 비교해 보면 사염화탄소는 벤젠이나, 이황화탄소와 같이 광반응시킬 때 부반응이 일어나지 않고, 반응시간이 짧으며 비교적 수득률이 높은 것으로 보아 광염소화 반응의 용매로서 가장 좋다고 볼수 있다.

CPAA를 아민화시켜 페닐글리신을 합성하는데 수득률이 6%이었다. 따라서 PAA로부터 페닐글리신까지의 수득률은 이황화탄소 용매에서 약 16%, 사염화탄소에서는 약 27%이다.

Harada와 Matusumoto¹⁵는 Hiskey 방법을 사용하여 α -keto acid인 benzoyl formic acid와 α -methyl benzyl amine 으로부터 73%, Reeve⁸는 벤즈알데히드에서 합성한 phenyltrichloromethyl carbinol에서 23%의 페닐글리신을 얻었고, Ishai⁷는 glyoxylic acid-amine adduct에서 91%의 *N*-benzoyl phenylglycine, 그리고 Steiger¹⁶는 Strecker 방법으로 33~37%의 페닐글리신을 각각 합성하였다.

위에 열거한 합성방법들에 비하여 본 실험에서의 합성방법은 수득률이 떨어지지만 광반응 혼합물에서 CPAA의 분리방법을 개량하면 훨씬 높은 수득률을 얻을 수 있는 가능성이 있다. 또한 위의 합성방법에서는 출발물질이 모두 값이 비싸고 합성하기도 어렵다. 따라서 합성과정의 간단하고 출발물질을 합성하기 쉬운 본 실험 방법을 부분적으로 잘 개량하면 페닐글리신을 합성하는데 좋은 방법이 될 것으로 본다.

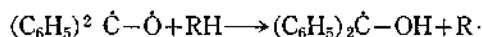
광페닐화 반응. Glycine 유도체를 아세톤 존재 하에서 톨루엔과 함께 빛을 쬐이면 다음과 같이 광알킬화 반응이 일어나고 그에 해당하는 새로운 아미노산을 얻을 수 있다¹⁷.



이러한 광알킬화 반응은 자유라디칼을 중간체로 하는 메카니즘이 제안되어 있기 때문에¹⁸, 적당한 페닐라디칼 자원을 찾아내면 광페닐화 반응의 가능성도 시사해 주고 있다.

Benzoylperoxide의 광분해에 대한 정확한 메카니즘은 아직도 수수께끼로 남아있으나¹⁹ 벤젠용매에서 benzoylperoxide의 열분해 반응이나²⁰ 벤조페논을 증감제로 하는 광분해 반응²¹의 생성물에 비페닐이나 퀘터페닐(quarterphenyl) 그리고 탄산가스가 검출되는 것으로 보아, benzoylperoxide의 분해에서 페닐라디칼이 생성됨을 확실하게 인정되고 있어 BZ₂O₂를 페닐라디칼 자원으로 사용하였다.

한편 벤조페논과 같은 케톤들은 들뜬 삼중상태(excited triplet state)에서 적당한 치환체로부터 수소를 빼앗아 다음과 같은 반응이 일어남이 잘 알려져 있다²².



따라서 벤조페논을 증감제로 쓰면 TFA-gly-methyl ester의 글리신 잔기에서 수소를 빼앗아 라디칼을 만들고 또 BZ₂O₂에 에너지 전달을 하여 BZ₂O₂을 분해시켜 페닐라디칼을 형성하여 이 두 라디칼이 결합하면 페닐글리신이 합성될 것이다.

BZ₂O₂ TFA-gly-methyl ester를 증감제인 아세톤 용매에 녹여 300 nm 파장의 빛을 69시간 쬐여 가수분해 시킨후 TLC 분석을 한 결과 글리신 밖에는 검출되지 않았다. 반응이 일어나지 않은 것은 페닐라디칼이 글리신 유도체로부터 생성된 라디칼과 재결합하기 전에 과량의 아세톤 분자로 부터 수소를 빼앗아 벤젠이 되기 때문인 것으로 추측된다.

증감제를 아세톤에서 수소를 제공하기 어려운 benzophenone으로 바꾸고 BZ₂O₂, TFA-gly-methyl ester와 함께 벤젠용매에 녹여 350 nm 파장의

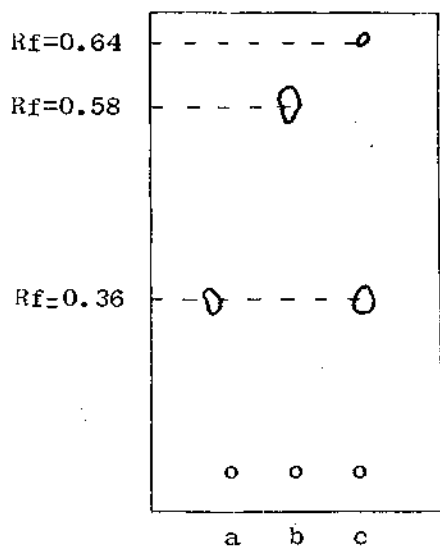


Fig. 2 Thin Layer Chromatogram.

Developing solvent: *n*-BuOH: acetone: diethylamine: water (10 : 10 : 2 : 5 V/V)

Spots: 0.25% ninhydrin solution in *n*-BuOH

a: glycine standard, b: *D*(-)-phe-gly, c: reaction sample.

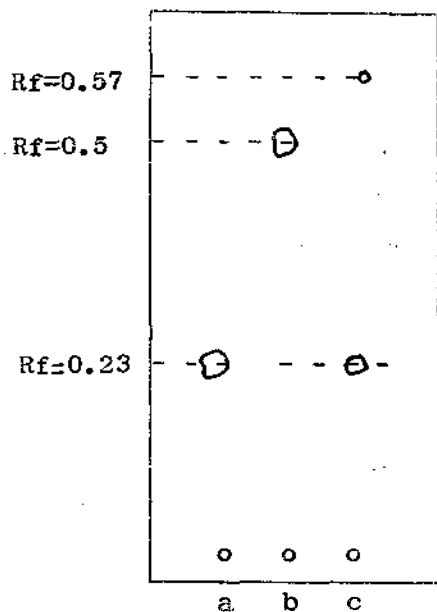


Fig. 3. Thin layer chromatogram.

Developing solvent; phenol(75 ml): water(25 ml): NaCN(22 mg) saturated with 3% NH_4OH solution

Spots: 0.25% ninhydrin solution in *n*-BuOH

a: glycine standard, b: *D*(-)-de-gly, c: reaction sample

빛을 60시간 쬐인 후 이 혼합물을 가수분해 시키고 TLC로 분석한 결과는 다음과 같다(Fig. 2, 3).

Fig. 2와 Fig. 3의 TLC 분석결과를 보면 기대했던 페닐글리신이 합성되지 않았음을 알 수 있다. BZ_2O_2 의 분해로 생성된 페닐라디칼은 cage recombination에 의하여 두 페닐라디칼이 결합하므로써 비페닐이 될 수도 있고, benzoyloxy 라디칼과 결합하여 phenylbenzoate가 될 수도 있다. 또한 용매인 벤젠분자를 공격하여 비페닐이 형성될 수 있고 치환체의 글리신 잔기의 수소atom 빼앗을 수도 있다. 이러한 페닐라디칼을 소모시키는 반응들이 예상외로 많이 일어나 수명이 짧은 페닐라디칼이 글리신 유도체로부터 생성된 라디칼과 결합할 수 있는 가능성이 희박해져서 페닐글리신이 검출되지 않은 것으로 추측된다.

인용문헌

1. D. Y. Ryr, C. F. Bruno, B. K. Lee and K. Venratasubramaian, *Ferment. Technol. Today*, 307(1972).
2. A. Strecker, *Ann.*, **75**, 27 (1850); **91**, 349(1854).
3. "The Merck Index", P. 1218. 8th Ed., Merck & Co., Inc. 1968.
4. C. S. Marvel and W. A. Noyes, *J. Amer. Chem. Soc.*, **42**, 2264(1920).
5. R. G. Hiskey and R. C. Northop, *ibid.*, **83**, 4798 (1961).
6. A. Kanai and S. Mitsui, *J. A. Chem. Japan, Pure Chem. Sect.*, **89**, 183 (1966).
7. D. Ben-Ishai, I. Satai and Z. Berler, *Chem. Comm. J. Chem. Soc.*, 349 (1975).
8. W. Reeve and L. W. Fine, *J. Org. Chem.*, **29**, 1148 (1964).
9. G. N. Kulidova and I. T. Strakov, *Chem. Abs.*, **70**, 3747. (1969); *J. Chem. Soc.*, **107**, 638 (1915); **113**, 140 (1918).
10. R. Adams and A. F. Thal, *Org. Syn., Coll. Vol. 1*, P. 107.
11. F. Weygand and E. Scendes, *Angew. Chem.*, **64**, 136 (1952).
12. A. Darbre and K. Blau, *J. Chromatog.*, **17**, 31 (1965).

13. F. Weygand, G. Kippling, and D. Palm, *Chem. Ber.*, **93**, 2619 (1960).
14. F. Weygand, and R. Geiger, *ibid.* **92**, 2099 (1959).
15. K. Harada and K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **32**, 1794 (1967).
16. R. E. Steiger, *Org. Syn.*, **22**, 23 (1942).
17. D. Elad and J. Sinnreich, *Chem. Comm.*, 471 (1965).
18. D. Elad and J. Sperling, *J. Chem. Soc.*, 1579 (1969).
19. T. Nakata and K. Torumaru, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **43**, 3315 (1970).
20. C. Walling and E. S. Savas, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 1738 (1960).
21. C. Walling and N. J. Gibian, *ibid.*, **87**, 3413 (1965).
22. C. Walling and N. J. Gibian, *ibid.*, **87**, 3361 (1965).