

## 6,6-Dibromopenicillanic acid 1,1-Dioxide 분자내 탄소 6-위치 브롬기의 전극촉매 수소화반응과 전극반응기구

金日光<sup>†</sup> · 李英行 · 李菓浩  
원광대학교 자연과학대학 화학과  
(1990. 8. 6 접수)

## Electro-Catalytic Hydrogenation and the Electrode Reaction Mechanism of the Carbon-6-Bromo groups of 6,6-Dibromopenicillanic acid 1,1-Dioxide

Il Kwang Kim<sup>†</sup>, Young Haeng Lee, and Chai Ho Lee  
Department of Chemistry, Won Kwang University, Iri 570-749, Korea  
(Received August 6, 1990)

**요 약.** 6,6-Dibromopenicillanic acid 1,1-dioxide(DBPA)의 6위치 dibromo기의 전기화학적 환원을 direct current, differential pulse polarography, cyclic voltammetry, 조절전위 전기량법으로 연구하였다.

DBPA 환원과정은 2단계(-0.48, -1.62 volts)에서 모두 완전비가역으로 2전자씩 이동하는 EC, EC 반응기구로 진행하였다. 조절전위 전기분해를 이용하여 6-bromo-PA와 6,6-dihydro-PA를 단계적으로 합성하였으며, pH 변화에 따른 폴라로그래프의 해석과 생성물 분석의 결과를 바탕으로 전기화학적 반응기구도 제안하였다.

**ABSTRACT.** The electrochemical reduction of carbon-6-dibromo groups on 6,6-dibromo penicillanic acid 1,1-oxide(DBPA) was investigated by direct current, differential pulse polarography, cyclic voltammetry and controlled potential coulometry. The irreversible two electrons transfer on the reductive debromination of each bromo group proceeded by EC, EC mechanism at the two electrode reduction steps(-0.48, -1.62 volts). The 6-bromo-PA and 6,6-dihydro-PA was synthesized by controlled potential electrolysis. Upon the basis of results on the products analysis and interpretation of polarograms obtained at various pH, electrochemical reaction mechanism was suggested.

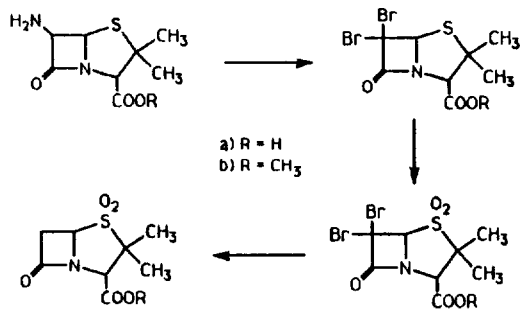
### 서 론

최근에  $\beta$ -lactamase 억제물질로서 carbapenem, clavulanic acid, 6 $\beta$ -bromopenicillanic acid, 6-desaminopenicillin sulfone(sulbactam) 등이 보고된 바 있다<sup>1-5</sup>. 이들  $\beta$ -락탐계 화합물 중에서 sulbactam<sup>3</sup>은 6-amino penicillanic acid로부터 출발하여 할로젠화 반응과 산화반응을 거친 다음 할로젠을 제거하여 얻는 것이 일반적인 방법이다.

이 반응에서 가장 중요한 단계는 탄소-할로젠 결합의 가수소분해 반응으로 Pd/C<sup>3</sup>, 금속원소(Mg, Zn 등)<sup>6-9</sup>, 전이금속착물<sup>10</sup> 등을 사용한 연구가 발표되어

왔다. 금속과 착물을 사용하는 방법은 탄소 6 위치의 할로젠에 대하여 입체선택적 제거가 어려우며 가능한 경우에도 수득률이 높지 못하다. 또한 이들 할로젠 제거반응의 반응기구에 대한 연구는 거의 되어 있지 않다. 그러나 전극반응의 경우에는 일반적으로 입체 및 위치선택성이 매우 좋은 것으로 알려져 있으므로 전기화학적 방법<sup>11,12</sup>을 할로젠의 입체선택적 제거반응에 이용하는 것은 흥미있는 일이다.

본 연구에서는 Scheme 1에 따라 6-bromopenicillanic acid 1,1-dioxide(이하 MBPA)와 6,6-dibromopenicillanic acid 1,1-dioxide(3a : 이하 DBPA)를



Scheme 1. Synthesis of sulbactam derivatives from 6-amino-penicillanic acid.

합성하였다. 이들의 전극반응을 direct current(DC), differential pulse(DP) 플라로그래피 및 순환 전압 전류법 등으로 조사하였으며, 조절전위 전기량법으로 할로겐 제거반응을 진행시키고 전극반응기구를 제시하였다.

## 실 험

### 시약 및 용매

6-위치가 브롬에서 치환된 MBPA와 DBPA(3a)는 잘 알려진 방법<sup>3</sup>에 따라 합성하였고, 지지전해질 tetraethyl ammonium perchlorate(TEAP)는 Tokyo Kasei제 특급시약을 ethanol로 정제하여 사용하였다. 물은 KMnO<sub>4</sub> 첨가법으로 3차 증류하여 사용하였고, HCl과 NaOH는 Aldrich제 특급시약을, Hg는 Aldrich제 99.995% 순도의 것을 그대로 사용하였다.

### 시료의 합성

**6,6-Dibromopenicillanic acid(2)의 합성.** Methylene chloride 100 ml와 bromine 7.8 ml, 황산 40 ml (2.5 N)가 혼합된 용액에 6-amino penicillanic acid (1) 10.8g을 소량씩 천천히 가하여 반응시켰다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 감압하여 녹는점이 143~145 °C인 6,6-dibromo-penicillanic acid(2)를 14.4g(수득률 : 80%) 얻었다.

**6,6-Dibromopenicillanic acid 1,1-dioxide(3a)의 합성.** 화합물(2) 6.0g의 용액에 KMnO<sub>4</sub> 59.2g, 인산 18 ml, 물 600 ml로 만든 혼합용액을 서서히 가하였다. 반응용액에 ethyl acetate 50 ml와 HCl 13 ml (6 N)를 가한 다음 유기층을 분리하였다.

분리층을 건조시킨 후 감압농축하여 녹는점이

199~200°C인 노란색 결정화합물 6,6-dibromo penicillanic acid(3a)가 5.63g(수득률 : 86%) 얻어졌으며, 이 화합물(3a)의 IR 및 NMR 결과는 문헌값<sup>3</sup>과 잘 일치하였다.

### 기기 및 장치

EG & G SMDE(PARC model 303A static mercury drop electrode : ohmic drop 보상을 위한 3 전극형)를 polarographic analyzer(PARC model 174A)에 연결시키고 X-Y recorder(PARC model RE-0074)를 사용하여 DC 및 DP 플라로그래프를 기록하였으며, universal programmer(PARC model 175)를 이용하여, cyclic voltammogram을 얻었다.

전기분해에서 potentiostat/galvanostat(PARC model 173)와 digital coulometer를 사용하여 정전위 전기량법으로 환원생성물을 얻었고, 기체크로마토그래피(Shimadzu ATF-14)와 IR(Jasco J-0033), NMR(Varian 60 MHz) 분광기를 이용하여 확인하였다.

### 실험방법

PARC의 3전극형 SMDE system을 사용하여 Ag-AgCl 기준전극과 백금선 대조전극 그리고 적하수는 작업전극을 반응용기에 연결하였다. 증류수에 녹인 DBPA를 0.1 M TEAP 지지전해질의 수용액에 필요한 농도로 희석시키고, 질소기체 분위기에서 플라로그래프와 cyclic voltammogram을 얻었다. 조절전위 전기분해에서는 고인수는 작업전극, 백금선 대조전극, Ag-AgCl 기준전극을 장치하고, electrometer probe로 전위를 일정하게 유지한 다음 synchronous stirring motor로 저어주면서 전기분해하였다. 전기분해 시간에 따라 DC와 DP 플라로그래프를 얻어가면서 전극반응 경과를 추적하였으며, 전해반응이 끝난 용액은 이탈된 bromide를 Mohr법으로 정량하여 상대적으로 생성물의 양을 확인하였다. 또한 전해액을 감압증류하고, 기체크로마토그래피와 분광학적 방법으로 성분을 확인하였다.

### 결과 및 고찰

**전류유형.** 0.1 M TEAP를 지지전해질로 사용한 수용액에서 MBPA와 DBPA의 플라로그래프를 기록하여 그 전형적 DP 플라로그래프를 Fig. 1에 보였다. Fig. 1에서 MBPA의 monobromo기는 -0.48 volts에

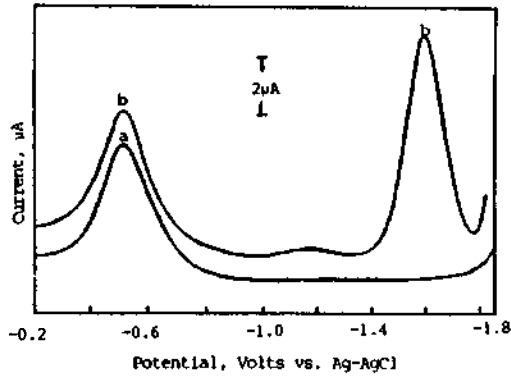


Fig. 1. Typical DP polarograms of (a) 6-bromo-PA, and (b) 6,6-dibromo-PA in 0.1M TEAP solution.

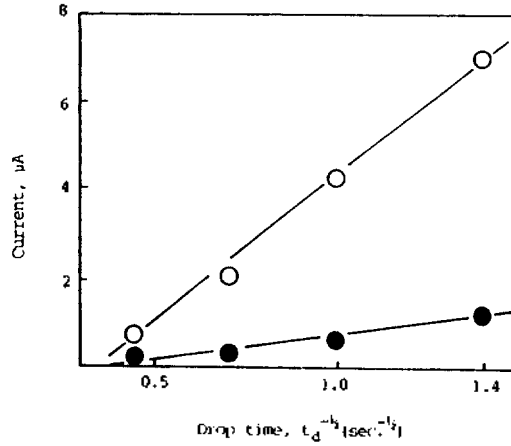


Fig. 3. Variation of limiting current with a drop time. —●— : 1st wave, —○— : 2nd wave.

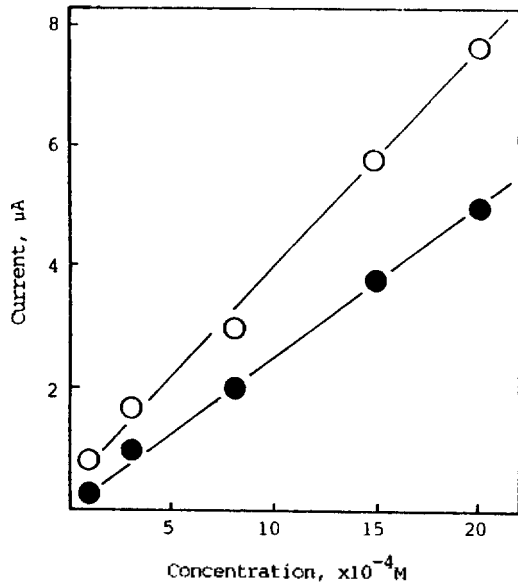


Fig. 2. Concentration dependence on the limiting current of DBPA. —●— : 1st wave, —○— : 2nd wave.

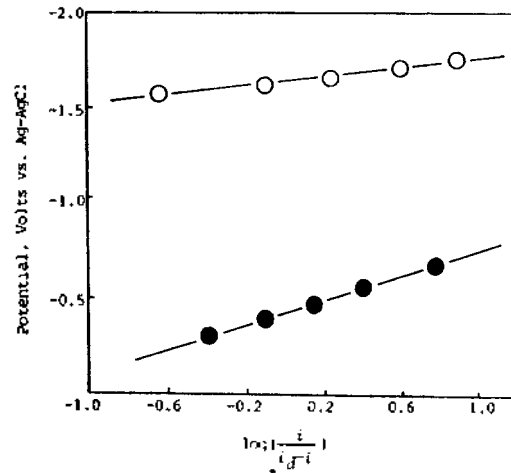


Fig. 4. A plot of  $\log i/i_d - i$  vs. potential for DBPA polarogram. —●— : 1st wave, —○— : 2nd wave.

서 1단계만의 환원파를 보인 반면 DBPA의 dibromo기는  $-0.48$  volts와  $-1.62$  volts에서 2단계 전극 반응으로 진행되었으며, 따라서 DBPA의 dibromo기는 조절전위 전기분해법을 사용하면 단계적으로 전극환원이 가능하였다.

DBPA의 환원파들이 확산전류인지 어떤지를 알기 위하여 반응물의 농도 증가에 따른 변화를 Fig. 2에 나타내었고, 적하시간에 따른 한계전류의 변화는 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 2와 3에서 2단계의 환원 전류는 대비해주는 조건들의 변화에 대하여 Ikovic

식을 따르며 직선비례 관계를 갖는 것으로 보아 확산지배적인 전류인 것을 알 수 있었다.

**가역성 고찰.** 전극반응과정의 가역성 여부를 조사하는 방법은 여러 가지가 있으나 여기에서는 DC 플라로그래<sup>13</sup>와 cyclic voltammogram<sup>14</sup>의 해석을 통하여 고찰하였다.

DBPA의 플라로그래에서 전위변화에 대한  $\log(i/i_d - i)$ 값의 도식결과는 Fig. 4에 보였고, Fig. 4에서 얻어진 기울기와 전자이동수는 조절전위 전기분해법으로 얻어진 전자수와 함께 Table 1에 나타내었다. 일반적으로 전압에 대한  $\log(i/i_d - i)$ 의 관계를 나

타낸 직선의 도표에서 기울기의 값이  $59/n$  mV이거나  $|E_{3/4}-E_{1/4}|$ 의 전위차 값이  $56.4/n$  mV에 가까운 값을 가질 수록 가역성에 가까운 전극반응이고 차이가 커질 수록 비가역적인 전극반응이다. 이 때 완전 비가역과정에서의 기울기 값은  $54.2/\alpha n$  mV이고  $|E_{3/4}-E_{1/4}|$  값은  $51.7/\alpha n$  mV에 적용시킨다<sup>13</sup>. Cyclic voltammogram에서는  $i_{pa}/i_{pc}$  값이 1에 가까워지거나  $|E_p-E_{p/2}|$  값이  $59/n$  mV에 접근하면 가역과정으로 보고,  $|E_p-E_{p/2}|$ 의 전위차 값이  $48/\alpha n$  mV이거나 주사속도 10배 증가에 따라  $E_{pc}$  값이  $-30/\alpha n$  mV 정도 이상 이동되면 비가역과정으로 판별하게 된다<sup>14</sup>.

Table 1에서  $\log(i/i_a-i)$  값의 변화에 대한 전위 변화의 기울기는 1단계에서는 255 mV이고 2단계에서는 130 mV이었다. 이것은 전극반응이 완전 비가역과정으로 진행되는 것을 의미하며 정전위 전기량법으로 전기분해 하면서 얻어진 전자이동수( $n=2$ )를 실제로 전극반응에 관여한 전자수로 볼 때  $\alpha$  값은 약 0.12과 0.23이었다.

DBPA의 전극반응에 대한 전형적 cyclic voltam-

mogram은 Fig. 5에 보였고, Fig. 5에서 얻어진 결과를 Table 2에 나타내었다. Table 2에 나타난 cyclic voltammogram 결과에서  $i_{pc}/v^{1/2}$  값들이 주사속도의 감소에 따라 증가하는 것으로 보아 bromo기의 환원과는 어느 정도의 반응전류가 포함되는 확산전류임을 알 수 있었다. 한편, 1단계와 2단계 모두에서  $i_{pc}$ 에 대응되는  $i_{pa}$ 가 나타나지 않고,  $|E_p-E_{p/2}|$  값은 125 mV와 90 mV 정도되었다. 주사속도가 10배 증가되는데, 따라  $E_{pc}$  값은 약  $100/\alpha n$  mV와  $80/\alpha n$  mV 이상씩 음전위쪽으로 이동되었다. 이상의 결과

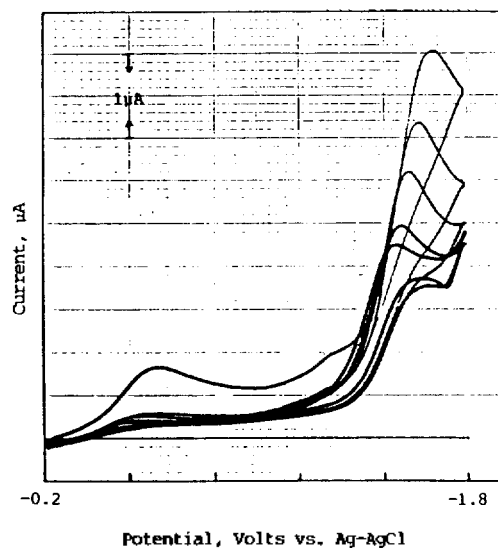


Fig. 5. Cyclic voltammograms of the DBPA in 0.1 M TEAP solution. Sweep rates : 10, 20, 50, 100, and 200 mV/sec.

Table 1. Polarographic data for the reduction of DBPA in 0.1 M TEAP solution

$-E_{1/2}$ Volts vs. Ag-AgCl	Slop (-mV)	$E_{3/4}-E_{1/4}$ (-mV)	Polarographic electron transfer( $\alpha n$ )	Coulometric electron transfer( $n$ )
0.48	255	200	0.23	1.8(2.0)
1.62	130	100	0.45	2.3(2.0)

Table 2. Cyclic voltammogram data for the reduction of DBPA in 0.1 M TEAP solution

Reduction step	Sweep rate (mV/sec)	Peak potential (volts)		Current ( $\mu A$ )		$i_{pc}/v^{1/2}$
		$-E_{pc}$	$-E_{pa}$	$i_{pc}$	$i_{pa}$	
1st wave	200	0.640	—	4.8	—	0.34
	100	0.563	—	3.3	—	0.33
	50	0.542	—	2.6	—	0.36
	20	0.535	—	1.8	—	0.40
	10	0.528	—	1.4	—	0.44
2nd wave	200	1.624	—	30.0	—	2.12
	100	1.606	—	19.0	—	1.90
	50	1.570	—	13.5	—	1.91
	20	1.543	—	12.0	—	2.68
	10	1.516	—	09.0	—	2.85

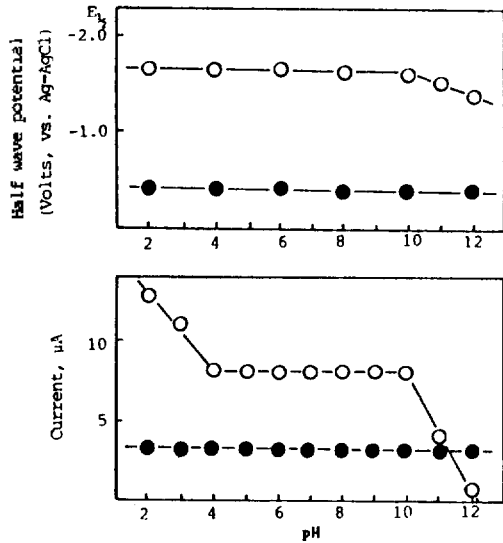


Fig. 6. Effects of pH change on half wave potentials and limiting current of DBPA in 0.1M TEAP solution. -●- : 1st wave. -○- : 2nd wave.

로 보아 DBPA의 1단계와 2단계 전극환원반응은 모두 반응전류가 포함된 완전 비가역과정인 것을 알 수 있었다.

**pH의 영향.** 플라로그래피에서는 pH의 변화에 대한 환원전류와 반파전위의 변화를 관찰함으로써 반응과정을 쉽게 예측할 수 있다. 본 실험에서는 Robinson<sup>15</sup>의 방법에 따라 제조한 완충용액을 사용하여 pH 2에서 11까지 변화시키면서 DC polarogram을 얻었으며, pH에 따른 파형의 변화와 반파전위의 변화모양을 Fig. 6에 나타내었다. 1단계 환원파의 반파전위와 환원전류의 세기는 pH 변화에 전체적으로 무관하지만 2단계 환원파의 반파전위는 pH 10 이상의 알칼리 용액에서 양전위 이동하며 환원전류의 세기는 pH 4 이하의 산성용액에서 증가하고 pH 10 이상의 알칼리 용액에서 급격히 감소하였다. Zuman<sup>16</sup>의 이론에 따라 이들 결과와 Table 2의 cyclic voltammogram 내용을 비교한 결과 DBPA 분자의 6-위치 bromo기들은 1단계에서 2개의 전자기동 후에 양성자이동이 되는 EC 반응기구에 의해 한 원자가 이탈되고 2단계에서는 pH < 4 범위에서는 반파전위가 변함 없으면서도 환원전류가 크게 증가 되는 것으로 보아 일부 양성자화된 분자가 같은 전위에서 경쟁적으로 환원되지만, 4 < pH < 10의 범

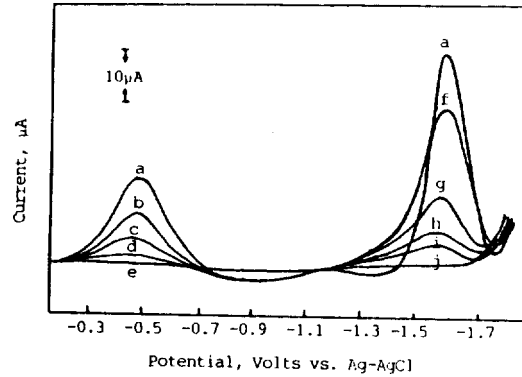


Fig. 7. Variation of DP polarogram on the electrolyzed DBPA in 0.1M TEAP solution. (a) before electrolysis (b) for 2 min. (c) for 5 min. (d) for 10 min. (e) after electrolysis (for 20 min) at -1.20 volts; (f) for 30 sec. (g) for 2 min. (h) for 10 min. (j) after electrolysis at -1.75 volts.

위에서는 양성자의 영향이 적어지고 1단계에서와 같이 전자기동이 먼저 일어나며 나머지 brom 한 원자가 마저 이탈되는 것을 알았다.

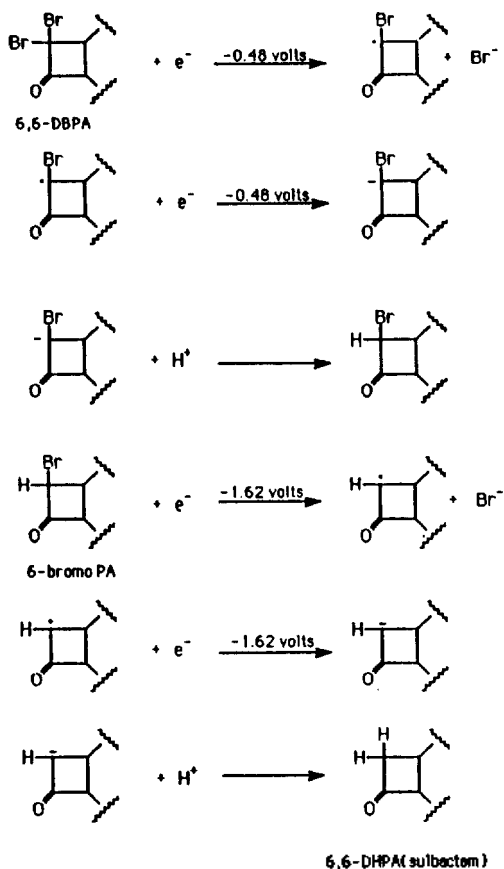
**선택적 조절전위 전기분해.** 전기화학반응에 관여한 전자수를 아는 방법에는 DC 플라로그래피로부터 전위에 대해 전류값의 변화를 도식한 기술기로부터 쉽게 구할 수 있으나 (Table 1), 이 방법은 비가역적 반응이나 여러 전자가 이동하는 전극반응에는 잘 맞지 않는 단점이 있어서 복잡한 전극반응에는 주로 조절전위 전기분해를 행하고 그 결과로 얻어지는 전기량으로부터 전자를 구하는 방법이 보다 합리적이다. 본 실험에서는 Fig. 1에 나타낸 DBPA의 플라로그래피로부터 bromo기가 충분히 환원된다고 생각되는 전위로서 1단계에서 -1.20 volts, 2단계에서는 -1.75 volts를 각각 택하여 전위를 조절하고 고인수는 작업전극 상에서 synchronous motor로 저어주면서 전기분해 하였다.

Logarithmic digital coulometer와 X-Y 기록기로 전해과정을 추적하면서 (Fig. 7) 전극반응이 완결될 때까지 2시간 이상 행하였으며, 이 때 얻어지는 전기량으로부터 계산된 전극반응 전자수 ( $n=2$ )는 Table 1에 나타내었다. 전기분해 시작 즉시 환원파가 낮아지기 시작하여 약 20분 이후에는 -1.20 volts 이전의 음전위 영역에서는 환원파가 완전히 사라지는 것으로서 1단계의 bromo기가 환원되어 가는 과

정을 확인하였다. 같은 방법으로  $-1.75$  volts로 다시 조절하여 전기분해하여 2단계의 bromo기가 환원되는 것을 확인하였다.

**생성물의 확인 및 반응기구.** 1단계 전기분해된 용액과 2단계 전기분해된 용액을 각각 일부씩 취하여  $\text{AgNO}_3$  표준용액과  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  수용액 지시약을 사용하는 Mohr 적정법으로 브롬이온이 단계마다 하나씩 정량적으로 이탈된 것을 알았으며, 전기분해에 따라 전류감소를 비교하여 반응이 99% 이상 진행된 것을 확인하였다. 나머지 용액은 여과하고 chloroform 층으로 분리하여 증류수로 씻었다. 무수 magnesium sulfate로 건조하고 감압 농축시킨 후 silica gel chromatography로 분리하여 IR과  $^1\text{H-NMR}$  방법으로 분석하였다.

IR(KBr) :  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3600 \sim 2500$  (carboxylic



Scheme 2. Electrochemical mechanism on the step-wise debromination of DBPA (3a).

acid), 1785 ( $\beta$ -lactam strained ring carbonyl), 1750 (ester carbonyl) 1320 ( $-\text{SO}_2-$ , sulfone)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO) :  $\delta(\text{ppm}) = 5.15$  (1H, d, 5-H), 4.26 (1H, s, 3-H), 3.64 (1H, d, 6 $\alpha$ -H), 3.24 (1H, d, 6 $\beta$ -H), 1.48 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

전기화학적 방법을 이용한 이 결과는  $\beta$ -lactam 고리를 그대로 둔 채 탄소 6-위치의 bromo기를 전위조절에 의해 단계적으로 제거하므로서 sulbactam 이나 penam 유도체들의 탄소 6-위치 표지화합물을 입체선택 혹은 위치선택적으로 합성하는데 매우 유효할 것으로 보인다. 전위조절에 따른 DBPA의 탄소 6-위치 bromo기의 전극수소화 반응기구는 반과전위와 전류가 모두 일정한  $4 < \text{pH} < 10$  영역에서의 전극반응을 더 일반적으로 보고 Scheme 2와 같이 비가역 2전자반응 후에 양성자 이동이 따르는 전자이동-화학반응-전자이동-화학반응 (E.C.E.C.) 과정으로 6-bromo-PA를 거쳐 sulbactam (penicillanic acid 1,1-dioxide : DHPA)이 생성되는 것으로 제한하였다.

본 연구는 1989년도 문교부 기초과학육성 연구비의 지원에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

#### 인용문헌

1. R. B. Morin and M. Gorman, "Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics", Vol. 3. Chap. 3, Academic press New York (1982).
2. T. T. Howarth, A. G. Brown, and T. T. King, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 266 (1976).
3. (a) M. J. Loosemore and R. F. Pratt, *J. Org. Chem.*, 43, 3611 (1978); (b) J. A. Aimetti, E. S. Hamanakh, D. A. Johnson, and M. S. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, 20, 4631 (1979).
4. (a) R. A. Volkmann, R. D. Carroll, R. B. Drolet, M. S. Elliott, and B. S. Moore, *J. Org. Chem.*, 47, 3344 (1982); (b) J. P. Clayton, *J. Chem. Soc. C.*, 2123 (1969).
5. R. G. Micetich, S. Yamabe, S. Ueda, N. Ishida, and T. Ishizawa, *Eur. Pat.*, 92948 (1983).
6. D. I. John, N. D. Tyrrell, and E. J. Thomns, *Tetrahedron*, 39, 2497 (1983).
7. D. D. Pirie and P. D. Weeks, *US Patent*, 4468351

- (1984).
8. J. C. Kapur and H. P. Fasel, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3875(1985).
  9. R. G. Micetich, S. N. Maiti, M. Tanaka, and K. Ogawa, *J. Org. Chem.*, **51**, 853(1986).
  10. E. L. Setti, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **54**, 2233(1989).
  11. (a) T. Osa, T. Shono, and K. Honda, ed., "Electro Organic Chemistry", Kagaku Dojin, Japan, (1980) ; (b) D. K. Kyriacou and D. K. Jannakoudabis, "Electrocatalysis for Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New York(1986).
  12. (a) J. J. Lingane "Electroanalytical Chemistry", 2nd Ed., Interscience, New York, (1984) ; (b) L. Meites, "Polarographic Techniques", 2nd ed., Interscience, New York(1965).
  13. A. J. Bard and R. Faulkner, "Electrochemical Methods", p. 160, 170. John-Wiley, New York(1980)
  14. (a) R. S. Nicholson and I. Shain, *Anal. Chem.*, **36**, 706(1964) ; (b) L. M. Peter, D. Pletcher, J. Robinson, R. Greef, and R. Peat, "Instrumental methods in Electrochemistry", Chap. 6. John Wiley, New York(1985).
  15. R. C. Weast, "CRC Handbook of Chemistry and Physics" 68th ed., P. D-145, CRC press, Boca Raton(1987).
  16. P. Zuman, "The Elucidation of Organic Electrode Processes", Academic Press, New York(1969).