

## Bromo-acivicin 유도체 및 동족체의 합성

南恭實\* · 李潤榮† · 具洋謙\*\*

서울대학교 자연과학대학 화학과

\*\*서울대학교 약학대학 약학과

(1990. 11. 12 접수)

## Syntheses of Bromo-acivicin Derivative and its Homologues

Gong Sil Nam\*, Youn Young Lee†, and Yang Mo Goo\*\*

Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

\*\*Department of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received November 12, 1990)

**요 약.** Vinylglycine 유도체(13) 또는 allylglycine 유도체(9,12)와 bromonitrile oxide(5)와의 1,3-이중극성 고리화 첨가반응으로 bromo-acivicin 유도체(17) 또는 bromo-acivicin 동족체(15,16,8)를 합성하였다.

**ABSTRACT.** Bromo-acivicin derivative(17) and its homologs(15, 16, 8) were synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition of vinyl glycine derivative(13) and allylglycine derivatives(9,12), respectively, with bromonitrile oxide(5).

### 서 론

항암물질인 acivicin(1)은 *Streptomyces sviveus*의 발효액에서 분리된 이래로<sup>1</sup> 그 합성이 많은 연구자들의 관심의 대상이 되어왔다<sup>2</sup>. 화합물 1의 합성 가운데에서 가장 직접적이고도 간편한 합성은 Wade와 공동연구자들의 방법으로서, *N*-phthalimido-1-vinylglycin(2)과 chloronitrile oxide(3)의 1,3-이중극성 고리화 첨가반응으로 3-chloroisoxazoline 고리를 구성하는 방법이다.

Hagedorn과 공동연구자들은<sup>3</sup> 같은 방법을 사용하여 vinylglycine(4)과 bromonitrile oxide(5)로부터 자연계에 존재하지 않는 브로모 유사체인 bromo-acivicin(6)을 합성하였으며 이 화합물도 acivicin(1)과 마찬가지로 항암성을 갖고 있음이 알려져 있다<sup>3</sup>. Vyas와 공동연구자들은<sup>4</sup> vinylglycine 합성단위체 7과 bromonitrile oxide의 1,3-이중극성 고리화 첨가반응으로 3-bromoisoxazoline 고리를 구성하고 산화와 가수분해과정을 거쳐서 bromo-acivicin(6)을

합성하였다.

우리는 bromo-acivicin 동족체(8)가 acivicin이나 bromo-acivicin과 같은 생물학적 활성을 갖는지를 조사하기 위해서 allylglycine 유도체(9)와 bromonitrile oxide와의 1,3-이중극성 고리화 첨가반응으로 화합물 8의 합성을 시도하였다. 이와 병행하여 vinylglycine 유도체와 bromonitrile oxide와의 1,3-이중극성 고리화 첨가반응에 의한 새로운 bromo-acivicin 유도체의 합성도 함께 시도하였다.

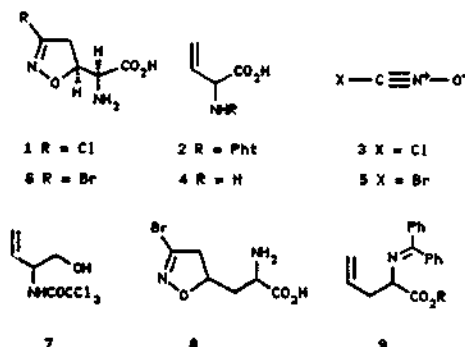


Fig. 1.

\*현주소 : 한국과학기술연구원 유기화학부

## 결과 및 고찰

Bromo-acivicin 동족체를 합성하는데 필요한 친쌍극자체(dipolarophile)인 allylglycine 유도체들은 아미노기와 카복시기가 보호된 glycine 유도체에 염기 존재하에서 allyl bromide를 반응시켜 합성하였다. Stork등<sup>5</sup>은 benzylideneglycine ethyl ester에 LDA나 *t*-BuOK 존재하에서 alkyl halides와 반응시켜 alkyl- 또는 dialkylbenzylideneglycine ethyl ester를 합성하였다. 이 방법에서 염기로서 *t*-BuOK 보다는 LDA를 사용하면 생성물의 수득률이 높다고 보고하였다.

우리는 염기로서 LDA를 사용하여 ethyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate(**10a**)<sup>6</sup>, benzyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate(**10b**)<sup>6</sup> 또는 *N*-(diphenylmethylene)aminoacetonitrile(**11**)<sup>6</sup>과 allyl bromide를 반응시켜 ethyl *N*-(diphenylmethylene)- $\alpha$ -allylglycinate(**9a**), benzyl *N*-(diphenylmethylene)- $\alpha$ -allylglycinate(**9b**) 또는 *N*-(diphenylmethylene)-amino- $\alpha$ -allylacetonitrile(**12**)을 각각 96%, 30% 및 90%의 수득률로 합성하였다. 즉, 1.5 당량의 diisopropylamine을 THF에 녹이고 여기에 1.5 당량의 BuLi을 천천히 가하면서 반응시켜 LDA 용액을 만들었다. 이 용액에 화합물 **10a**를 THF에 녹인 용액을 가하면 glycinate 음이온이 생성되어 용액이 붉은 색깔을 띤다. 이어서 allyl bromide를 가하고 반응시켰으나 반응이 매우 느렸다. 조용매로 소량의 HMPA를 가한 결과 반응이 빠르게 일어났으며 2 시간 동안 반응시켜 생성물(**9a**)을 얻었다. 생성물은

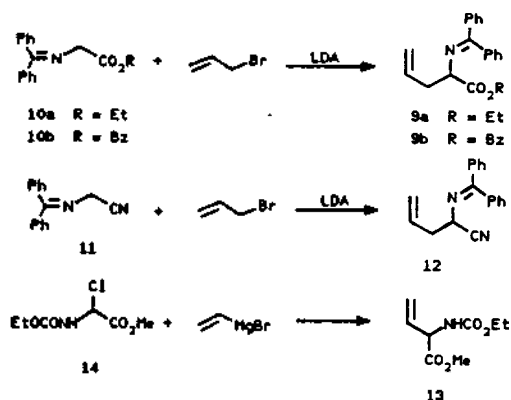
ethyl acetate-hexane(1 : 10)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하였다. 같은 방법으로 화합물 **10b** 또는 **11**로부터 화합물 **9b** 또는 **12**를 합성하였으며 생성물들은 ethyl acetate-hexane(1 : 4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하였다.

Bromo-acivicin 유도체를 합성하는데 필요한 친쌍극자체인 methyl *N*-ethoxycarbonyl- $\alpha$ -vinylglycinate(**13**)는 methyl *N*-ethoxycarbonyl- $\alpha$ -chloroglycinate(**14**)에<sup>7</sup> vinylmagnesium bromide를 반응시켜 합성하였다. 즉, THF에 화합물 **14**를 녹이고 여기에 마그네슘과 vinyl bromide를 반응시켜 얻은 vinylmagnesium bromide의 THF 용액을 천천히 가하면서 2시간 동안 반응시켰다. 생성물은 ethyl acetate-hexane(1 : 4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하였다.

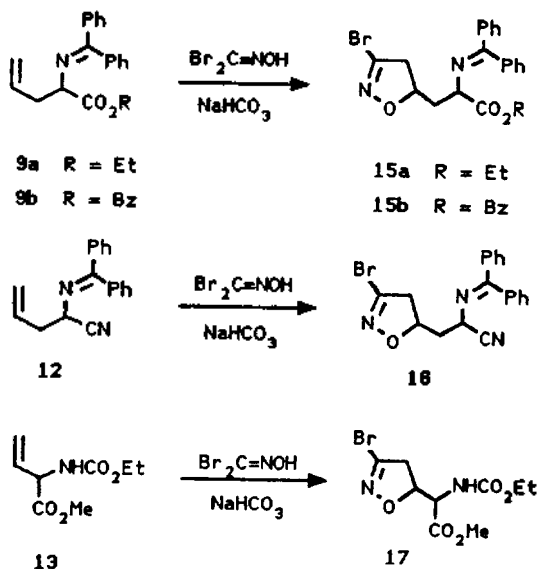
Bromo-acivicin 동족체인 ethyl  $\alpha$ -*N*-(diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionate(**15a**), benzyl  $\alpha$ -*N*-(diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionate(**15b**) 및  $\alpha$ -*N*-(diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionitrile(**16**)은 NaHCO<sub>3</sub> 존재하에 allylglycine 유도체(**9a**, **9b** 및 **12**)와 bromonitrile oxide의 전구물질인 dibromoformaldoxime을 반응시켜 합성하였다.

Ethyl ether에 소량의 물을 첨가한 혼합용매에 allylglycine 유도체(**9a**, **9b** 또는 **12**)와 3 당량의 NaHCO<sub>3</sub>를 녹이고 여기에 3 당량의 dibromoformaldoxime 수용액을 천천히 가하면서 실온에서 12~24 시간 동안 반응시켰다. 생성물(**15a**, **15b** 또는 **16**)은 ethyl acetate-hexane(1 : 4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하였다. 생성물 **15a**는 ethyl ether를 가하여 결정화하여 흰색의 고체로 얻었으며 안정하다. 그러나 생성물 **15b** 및 **16**은 액체로 얻어지는데 실온에서 1주일 안에 분해된다.

Bromo-acivicin 유도체인 methyl  $\alpha$ -*N*-(ethoxycarbonyl)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazoleacetate(**17**)는 NaHCO<sub>3</sub> 존재하에 화합물 **13**과 dibromoformaldoxime을 반응시켜 합성하였다. 즉 ethyl acetate에 소량의 물을 첨가한 혼합용매에 화합물 **13**과 3당량의 dibromoformaldoxime의 수용액을



Scheme 1

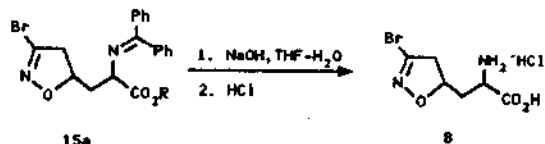


Scheme 2

가한 다음 2시간 동안 환류하여 반응시켰다. 생성물 (17)은 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피로 분리하였다. NMR 스펙트럼의 분석결과 화합물 15a, 16 및 17은 2개의 이성질체의 혼합물임이 관찰되었으며 화합물 15b는 3개의 이성질체의 혼합물임이 관찰되었다. 그러나 이들을 분리하기가 어려웠다.

Bromo-acivicin 동족체 15a의 보호된 아미노기와 카르복시기를 제거하여 free amino acid인  $\alpha$ -amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionic acid(8)를 얻고자 하였다. 화합물 15a를 염산으로 가수분해하여 아미노 보호기를 제거한 후 이어서 NaOH로 카르복시 보호기인 에스테르기를 가수분해하는 방법과 15a를 과량의 염산과 함께 환류하여 두 보호기를 동시에 제거하는 방법을 시행한 결과 보호기 제거에 성공하지 못하였다.

그러나 화합물 15a를 NaOH로 가수분해하여 두 보호기를 동시에 제거하여 free amino acid 8을 얻을 수 있었다. 즉 THF에 소량의 물을 첨가한 혼합용매에 화합물 15a와 NaOH를 녹이고 실온에서 24시간 반응시켜 가수분해 시키고 THF를 제거한 후 수용액을 염산으로 산성화하여 화합물 8의 hydrochloride를 82%의 수득물로 얻었다.



Scheme 3

### 실 험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 782 Spectrometer로,  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 Varian EM-360(60 MHz) 및 Bruker AC 80 (80 MHz) Spectrometer로부터 얻었다. 녹는점은 Electrothermal사의 Dital melting point apparatus로 측정하였으며, 보정은 하지 않았다.

TLC용 흡착제는 Merck사 제품인 Art 5715 DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 및 Art 5554 DC-Fluofolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>를 사용하였다. 판크로마토그래피용 흡착제는 Merck사 제품인 Art 7734 Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM)을 사용하였다.

THF와 ethyl ether는 benzophenone과 나트륨과 함께, methylene chloride는 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>와 함께 환류한 후 증류하여 사용하였다. 그 밖의 시약과 유기용매는 1급 시약을 정제하지 않고 사용하였으며 증류수는 KMnO<sub>4</sub>를 가하여 2차 증류한 것을 사용하였다.

**Ethyl *N*-(diphenylmethylene)- $\alpha$ -allylglycinate(9a).** Diisopropylamine(0.79 ml, 5.6 mmol)을 THF(50 ml)에 녹인 다음 질소기류하에서 1.6 M butyllithium(3.5 ml, 5.6 mmol)을 가하였다. Dry ice-acetone 용기에서 1시간 동안 저어주었다. 여기에 ethyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate (1.0g, 3.7 mmol)을 THF(10 ml)에 녹인 용액을 가하고 소량의 hexamethylphosphoramide를 넣어 주었다. 30분간 저어 준 뒤 allyl bromide(0.35 ml, 3.7 mmol)를 가하고 2시간 동안 더 저어 주었다. 반응 혼합물을 methylene chloride(3×10 ml)로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 노란 기름을 얻었다. 이것을 ethyl acetate-hexane(1:10)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.42$ (ethyl acetate-hexane=1:10)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 수득물, 1.1g(96%) :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.25(t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 2.60

(t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.15(t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 4.20(q,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.95(dd,  $J=14.0$  and 2.0 Hz, 1H), 5.03(dd,  $J=17.0$  and 2.0 Hz, 1H), 5.72(ddd,  $J=17.0$ , 14.0 and 6.7 Hz, 1H), 7.50(m, 10H); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1740(C=O), 1648(C=C), 1620(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Benzyl *N*-(diphenylmethylene)- $\alpha$ -allylglycinate(9b).** Benzyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate (6.0g, 18 mmol), allyl bromide(1.58 ml, 18 mmol), diisopropylamine(3.82 ml, 27 mmol) 및 butyllithium(1.6 M, 16.9 ml, 27 mmol)을 사용하여 위와 같은 방법으로 합성하였다(반응시간, 12시간). 반응혼합물을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.85$ (ethyl acetate-hexane=1:4)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 수득물, 1.8g(30%);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  2.68(ddt,  $J=7.0$ , 6.1 and 1.0 Hz, 2H), 4.17(t,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.95(dq,  $J=9.4$  and 1.0 Hz, 1H), 5.05(dq,  $J=17.3$  and 1.0 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 5.71(ddd,  $J=17.3$ , 9.42 and 6.70 Hz, 1H), 7.3(m, 15H); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1745(C=O), 1645(C=C), 1625(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$\alpha$ -Allyl-*N*-(diphenylmethylene)aminoacetonitrile (12).** *N*-(diphenylmethylene)aminoacetonitrile (5.5g, 22.5 mmol), allyl bromide(2.0 ml, 22.5 mmol), diisopropylamine(4.8 ml, 34 mmol) 및 butyllithium(1.6 M, 21.3 ml, 34 mmol)을 사용하여 위와 같은 방법으로 합성하였다(반응시간, 12시간). 반응혼합물을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.52$ (ethyl acetate-hexane=1:4)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 수득물, 5.3g(90%);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  2.67(t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 4.30(t,  $J=7.0$  Hz, 1H), 5.10(dd,  $J=14.0$  and 2.0 Hz, 1H), 5.15(dd,  $J=18.0$  and 2.0 Hz, 1H), 5.90(ddd,  $J=18.0$ , 14.0 and 6.0 Hz, 1H), 9.5(m, 10H); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 2220(C $\equiv$ N), 1648(C=C), 1620(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl *N*-ethoxycarbonyl- $\alpha$ -vinylglycinate(13).** THF(100 ml)에 magnesium(0.24g, 10 mmol)을 가한 다음 4 M vinyl bromide의 THF용액(2.5 ml, 10 mmol)를 주사기로 천천히 가하였다. 소량의 요오드를 넣어주고 반응용액을 데워 주었더니 자발적으로 환류가 되면서 진한 녹색의 vinylmagnesium

bromide 용액이 생성되었다. Dry ice-acetone 용기에서 methyl *N*-ethoxycarbonyl- $\alpha$ -chloroglycinate (3.7g, 18 mmol)을 THF(50 ml)에 녹여서, 100 ml 등근바닥 플라스크에 넣고 1.8 M vinyl magnesium bromide 용액(22.2 ml)을 가한 후 3시간 동안 저어주었다. 반응용액에 1 N citric acid를 넣어서 반응을 중지시키고 ethyl ether(3 $\times$ 20 ml)로 추출한 다음 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 노란 액체를 얻었다. 이것을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.28$ (ethyl acetate-hexane=1:4)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 수득물, 0.67g(19%);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.26(t,  $J=4.7$  Hz, 3H), 3.77(s, 3H), 4.16(q,  $J=4.7$  Hz, 2H), 4.88(br dd,  $J=6.79$  and 5.2 Hz, 1H), 4.93(brd,  $J=6.79$  Hz, 1H), 5.26(dt,  $J=10.0$  and 1.61 Hz, 1H), 5.38(dt,  $J=16.9$  and 1.61 Hz, 1H), 5.92(ddd,  $J=16.9$ , 10.0 and 5.2 Hz, 1H); IR(Neat) 3330(NH), 1730(C=O), 1650(C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Ethyl  $\alpha$ -*N*-(diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionate(15a).** Ethyl *N*-(diphenylmethylene)- $\alpha$ -allylglycinate(1.1g, 3.6 mmol)을 ethyl ether(5 ml)에 녹인 다음 탄산 나트륨(0.38g, 3.6 mmol)과 소량의 물을 가하였다. Dibromoformaldoxime(0.72g, 3.6 mmol)을 물에 녹인 용액을 적하깔대기를 통하여 가하고 상온에서 12시간 동안 저어주었다. 반응용액을 ethyl ether(3 $\times$ 10 ml)로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 날려 보내어 노란 액체를 얻었다. 이것을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.47$ (ethyl acetate-hexane=1:4)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 여기에 ethyl ether를 가하여 하얀 고체를 얻었다. 수득물, 0.42g(29%); 녹는점 102~103  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  A 이성질체, 1.24(t,  $J=5.6$  Hz, 3H), 2.23(dd,  $J=12.0$  and 6.0 Hz, 1H), 2.33(t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 2.84(dd,  $J=12.0$  and 6.0 Hz, 1H), 4.15(t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 4.23(t,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.75(tt,  $J=6.0$  and 5.0 Hz, 1H), 7.30(m, 10H); B 이성질체, 1.24(t,  $J=5.6$  Hz, 3H), 2.23(dd,  $J=12.0$  and 6.0 Hz, 1H), 2.28(t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 2.84(dd,  $J=$

12.0 and 6.0 Hz, 1H), 4.15(t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 4.20(t,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.75(tt,  $J=6.0$  and 5.0 Hz, 1H), 7.30(m, 10H); IR(KBr) 1740(C=O), 1625(C=N), 1578(Br-C=N), 1380(N-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Benzyl  $\alpha$ -N-(diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionate(15b).** Benzyl *N*-(diphenylmethylene) $\alpha$ -allylglycinate(0.5g, 1.4 mmol), dibromoformaldoxime(0.82g, 4.1 mmol) 및  $\text{NaHCO}_3$ (0.43g, 4.1 mmol)을 사용하여 위와 같은 방법으로 합성하였다. 반응혼합물을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판 크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.4$ (ethyl acetate-hexane=1:4)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 수득물, 0.25g(39%);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  A 이성질체, 2.35(t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.83(dd,  $J=17.0$  and 8.6 Hz, 1H), 3.28(dd,  $J=17.0$  and 8.6 Hz, 1H), 4.29(t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.61~4.90(m, 1H), 5.12(s, 2H), 7.3(m, 15H); B 이성질체, 2.34(t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.83(dd,  $J=17.0$  and 8.6 Hz, 1H), 3.28(dd,  $J=17.0$  and 8.6 Hz, 1H), 4.29(t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.61~4.90(m, 1H), 5.14(s, 2H), 7.3(m, 15H); C 이성질체, 2.31(t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.83(dd,  $J=17.0$  and 8.6 Hz, 1H), 3.28(dd,  $J=17.0$  and 8.6 Hz, 1H), 4.36(t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.61~4.90(m, 1H), 5.15(s, 2H), 7.3(m, 15H); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1740(C=O), 1625(C=N), 1576(Br-C=N), 1380(N-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$\alpha$ -N-(Diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionitrile(16).** *N*-(diphenylmethylene)amino- $\alpha$ -allylacetonitrile(1.04g, 4.0 mmol), dibromoformaldoxime(0.81g, 4.0 mmol) 및  $\text{NaHCO}_3$ (0.42g, 4.0 mmol)을 사용하여 위와 같은 방법으로 합성하였다(반응시간, 24시간). 반응혼합물을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판 크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.4$ (ethyl acetate-hexane=1:4)인 주생성물(노란 액체)을 얻었다. 수득물, 0.6g(42%);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  A 이성질체, 2.27(t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.93(ddd,  $J=17.0$ , 10.0 and 3.0 Hz, 1H), 3.37(dd,  $J=17.0$  and 10.0 Hz, 1H), 4.45(t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.83(tt,  $J=10.0$  and 6.0 Hz, 1H), 7.3(m, 10H); B 이성질체, 2.28(t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.93(ddd,  $J=17.0$ ,

10.0 and 3.0 Hz, 1H), 3.37(dd,  $J=17.0$  and 10.0 Hz, 1H), 4.55(t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.83(tt,  $J=10.0$  and 6.0 Hz, 1H), 7.3(m, 10H); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 2220(C $\equiv$ N), 1620(C=N), 1578(Br-C=N), 1448(N-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Methyl  $\alpha$ -N-(ethoxycarbonyl)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazoleacetate(17).** Ethyl acetate(100 ml)와 소량의 물의 혼합물에 methyl *N*-ethoxycarbonyl- $\alpha$ -vinylglycinate(0.2g, 1 mmol)과 탄산 수산화 나트륨(0.25g, 3 mmol)을 녹이고, dibromoformaldoxime(0.6g, 3 mmol)을 소량의 물에 녹인 용액을 적하깔대기를 통하여 천천히 가하였다. 이것을 2시간 동안 환류시켰다. 반응용액을 methylene chloride(3  $\times$  30 ml)로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 노란 액체를 얻었다. 이것을 ethyl acetate-hexane(1:4)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판 크로마토그래피로 분리하여  $R_f=0.1$ (ethyl acetate-hexane=1:1)인 주생성물(하얀 고체)을 얻었다. 수득물, 0.24g(81%); 녹는점, 82.8~83.4 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  A 이성질체, 1.28(t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 3.18(ddd,  $J=17.5$ , 8.0 and 2.2 Hz, 1H), 3.41(dd,  $J=17.5$  and 8.0 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 4.17(q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.56(ddd,  $J=9.5$ , 8.0 and 2.2 Hz, 1H), 5.30(ddd,  $J=9.5$ , 8.0 and 2.2 Hz, 1H), 5.43(br d,  $J=8.0$  Hz, 1H); B 이성질체, 1.26(t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 3.18(ddd,  $J=17.5$ , 8.0 and 2.2 Hz, 1H), 3.41(dd,  $J=17.5$  and 8.0 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 4.15(q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.50(dd,  $J=12.2$  and 8.0 Hz, 1H), 4.95(ddd,  $J=9.5$ , 8.0 and 3.8 Hz, 1H), 5.65(br d,  $J=8.0$  Hz, 1H); IR(Neat) 3320(NH), 1730(C=O), 1585(C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$\alpha$ -Amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionic acid hydrochloride(8).** THF(10 ml)에 소량의 물을 첨가한 혼합용매에 ethyl  $\alpha$ -N-(diphenylmethylene)amino-3-bromo-4,5-dihydro-5-isoxazolepropionate(100 mg, 0.25 mmol)과 수산화 나트륨(10 mg, 0.25 mmol)을 녹인 다음 상온에서 24시간 동안 저어주었다. THF를 제거하고 남은 수용액에 염산을 가하여 pH가 2가 되도록 맞추었다. 이 용액을 methylene chloride로 씻고 물을 제거하여 연한 노란색의 고체를 얻었다. 이것을 absolute ethanol에 녹여서 무기염을 거르고 용매를 제거하여 연한 노란색의

고체를 얻었다. 수득물, 50 mg(82%) :  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$  2.36(t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.05(dd,  $J=17.0$  and 7.0 Hz, 1H), 3.61(dd,  $J=17.0$  and 7.0 Hz, 1H), 4.20(t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 5.0(m, 1H) ; IR(KBr) 3500~3000 (NH, OH), 1750(C=O), 1578(Br-C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

본 연구는 1989년도 문교부 기초과학육성연구비의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 대하여 사의를 표합니다.

#### 인 용 문 헌

1. D. G. Martin, D. J. Duchamp, and C. G. Chidester, *Tetrahedron Lett.*, 2549 (1973).
2. (a) R. C. Kelly, I. Schletter, S. J. Stein, and W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1054 (1979); (b) J. E. Baldwin, L. I. Kruse, and J. K. Cha, *ibid.*, **103**, 942 (1981); (c) R. B. Silverman and M. W. Holladay, *ibid.*, **103**, 7357 (1981); (d) P. A. Wade, M. K. Pillay, and S. M. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 4563 (1982); (e) R. V. Stevens and R. P. Polniaszek, *Tetrahedron*, **39**, 743 (1983).
3. A. A. Hagedorn, B. J. Miller, and J. O. Nagy, *Tetrahedron Lett.*, 229 (1980).
4. D. M. Vyas, Y. Chiang, and T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, 487 (1984).
5. G. Stork, Y. Ambrose, W. Leong, and A. M. Touzin, *J. Org. Chem.*, **41**, 3493 (1976).
6. M. J. O'Donnell and R. L. Polt, *J. Org. Chem.*, **47**, 2663 (1982).
7. T. Moriwake, S. Hamano, S. Saito, and S. Torii, *Chem. Lett.*, 2085 (1987).