

## N-히드록시- $\alpha$ -아미노산 에스테르의 합성

徐敏孝 · 王漢哲 · 李潤榮\* · 具洋讓†

서울대학교 자연과학대학 화학과

†서울대학교 약학대학 약학과

(1993. 6. 25 접수)

## Synthesis of *N*-Hydroxy- $\alpha$ -Amino Acid Esters

Min Hyo Seo, Han Cheol Wang, 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 June 25, 1993)

**요 약.** *N*-Arylmethylideneglycine *N*-oxide alkyl esters(1)를 THF 용매내에서 lithium hexamethyldisilazide로 처리한 다음 할로젠화 알킬과 반응시켜 알킬화하고 이를 히드록실아민으로 분해시켜 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid esters(7)를 합성하였다.

**ABSTRACT.** *N*-Arylmethylideneglycine *N*-oxide alkyl esters(1) were alkylated with alkyl halides in THF using lithium hexamethyldisilazide as a base, followed by hydroxylaminolysis to give *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid esters(7).

### 서 론

*N*-Hydroxy- $\alpha$ -amino acid 유도체들은 생체의 대사물질로서 자연계에 널리 분포되어 있으며<sup>1</sup>, 이 가운데에는 생리활성을 가진 물질들이 포함되어 있다<sup>2</sup>. 또한 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid 유도체들은 생체내에서 일어나는 아미노산 대사과정과 생합성 과정의 중간물질로 추정되고 있다<sup>3</sup>. 이와 같은 중요성 때문에 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid를 합성하는 여러 방법들이 개발되고 있다.

*N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid를 합성하는 방법으로는 aldoxime에 HCN을 첨가반응시켜 얻어지는 nitrile을 가수분해하는 방법<sup>4</sup>,  $\alpha$ -halocarboxylic acid의 할로젠을 hydroxylamine으로 치환하는 방법<sup>5</sup>,  $\alpha$ -nitrocarboxylic acid 유도체의 니트로기를 히드록시아미노기로 환원하는 방법<sup>6</sup> 등이 있다. 이 밖에도  $\alpha$ -amino acid ester의 아미노기를 여러 단계를 거쳐서 *N*-히드록시아미노기로 산화하는 방법<sup>7</sup>,  $\alpha$ -(*N*-hydroxy)iminocarboxylic acid 유도체를 환원하는 방법<sup>8</sup>,  $\alpha$ -hydroxy acid ester의 triflate를 hydroxylamine

으로 치환하는 방법<sup>9</sup> 등이 알려져 있다. 그러나 이 방법들은 수득률이 낮을 뿐만 아니라 적용에 한계성이 있어 실질적으로 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid를 합성하는 좋은 방법이 되지 못하고 있다.

*N*-Hydroxyglycine은  $\alpha$ -chloroacetic acid에 *anti*-benzaloxime을 반응시켜 얻어지는 nitronne 유도체를 가수분해하여 최초로 합성되었다<sup>9</sup>. E. Buehler 등은<sup>10</sup>  $\alpha$ -bromocarboxylate로부터 같은 방법을 사용하여 몇 가지 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid를 합성하였으나 대체적으로 그 수득률이 낮았다. T. Polonski 등은<sup>11</sup> 같은 방법으로 얻은 nitronne 유도체를 hydroxylamine으로 처리하여 좋은 수득률로 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid ester와 oxime으로 분해시키는 방법을 보고하였다.

우리는 carbapenem의 합성에 필요한 *N*-carbethoxymethyl-C-alkylnitronnes를 합성하는 과정에서 *N*-hydroxyglycine ethyl ester에 aldehydes를 축합시켜, *N*-carbethoxymethyl-C-alkyl(또는 aryl)nitronnes를 좋은 수득률로 얻었다<sup>12</sup>.

*N*-Hydroxyglycine의  $\alpha$ -탄소에 대한 알킬화반응은 아직 보고된 것이 없다. *N*-hydroxyglycine의  $\alpha$ -탄소를 알킬화하려면 카르복시기와 함께 NH기와 OH기를 동시에 보호하여야 하는데, 이러한 목적에 가장 적합한 화합물로는 *N*-alkoxycarbonylmethyl-nitrone으로 생각되었다. 더우기 이 화합물의 메틸렌수소는 인접한 이미니오기의 영향으로 산도가 증가되므로 염기로 처리하면 음이온이 쉽게 형성되는 잇점이 있다. 따라서 nitrone 중에서  $\alpha$ -수소가 없는 *C*-arylnitrone인 *N*-arylmethylidene-glycine *N*-oxide alkyl ester를 출발물질로 사용하여  $\alpha$ -탄소에 알킬화한 다음 hydroxylamine으로 분해하면 다양한 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid esters를 합성할 수 있으리라 생각되었다. 본 논문에서는 이에 대한 결과를 보고하고자 한다.

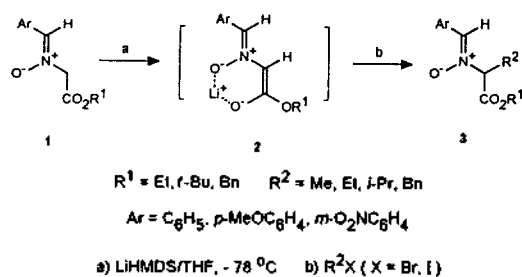
### 결과 및 고찰

*N*-Hydroxy- $\alpha$ -amino acid ester의 합성은 *N*-arylmethylidene-glycine *N*-oxide의 ethyl<sup>12</sup>, *t*-butyl<sup>11</sup>, benzy<sup>11</sup> ester로부터 이루어졌다.  $-78^{\circ}\text{C}$ 의 THF에 *N*-arylmethylidene-glycine *N*-oxide alkyl ester(1)를 녹이고 1당량의 lithium hexamethyldisilazide(LiHMDS)로 처리한 후 alkyl bromide를 반응시켰을 때 알킬화된 생성물이 10~20%의 수득물로 얻어졌다. Alkyl iodide를 반응시킨 경우에는 알킬화된 생성물이 40~60%의 수득물로 얻어졌다. 그러나 반응 용액에 HMPA를 가하였을 때에는 alkyl iodide가 카르보음이온과 효율적으로 반응하여 생성물의 수득률이 80~90%로 증가하였다. 동일한 조건하에서

Table 1. *N*-Arylmethylidene( $\alpha$ -alkyl)glycine *N*-oxide alkyl esters

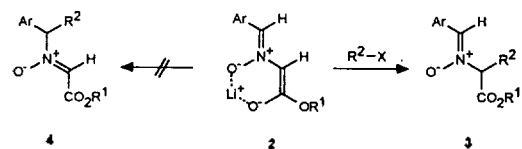
	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yields(%)
3a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bn	Me	80
3b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>t</i> -Bu	Me	86
3c	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	Me	78
3d	<i>m</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	Me	83
3e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bn	Bn	71
3f	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bn	<i>i</i> -Pr	79
3g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>t</i> -Bu	Et	84
3h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Bn	Et	82

alkyl bromide를 반응시켰을 때에는 생성물의 수득률이 20% 수준에 머물렀으나, 반응성이 큰 benzyl bromide나 allyl bromide를 반응시켰을 때에는 생성물의 수득률은 80~90%였다. LiHMDS 대신에 LDA, NaHMDS 등을 사용하여도 생성물의 수득률에는 큰 변화가 없었다. *N*-Arylmethylidene-glycine *N*-oxide alkyl ester(1)에서 알킬기가 바뀌어도 생성물의 수득률에는 큰 영향이 나타나지 않았다. 합성된 알킬화 생성물의 수득률은 Table 1과 같다.



Scheme 1.

*N*-Arylmethylidene-glycine *N*-oxide alkyl ester의 엔올 음이온(2)에서 친핵성 중심은  $\alpha$  위치 뿐만 아니라 벤질 위치에도 존재하므로 알킬화반응이  $\alpha$  위치에서 일어나면 생성물 3이 벤질 위치에서 일어나면 생성물 4가 얻어질 수 있다. 그러나 실제로는 모두  $\alpha$  위치에만 알킬화된 생성물 3이 얻어지고 벤질 위치에 알킬화된 생성물 4는 전혀 얻어지지 않았다.



Scheme 2.

Table 2. *N*-Benzylidene( $\alpha,\alpha$ -dialkyl)glycine *N*-oxide alkyl esters

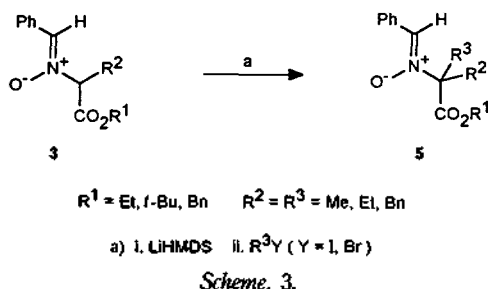
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yields (%)
5a	<i>t</i> -Bu	Me	Me	76
5b	Bn	Me	Me	81
5c	<i>t</i> -Bu	Me	Et	72
5d	Bn	Et	Bn	60
5e	Bn	Bn	Me	78

Table 3. N-Hydroxy- $\alpha$ -amino acid esters

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yields (%)
7a	Bn	H	Me	86
7b	<i>t</i> -Bu	H	Me	87
7c	Et	H	Me	89 <sup>a</sup> (91 <sup>b</sup> )
7d	<i>t</i> -Bu	H	Et	88
7e	Bn	H	Et	88
7f	Bn	H	Bn	92
7g	<i>t</i> -Bu	Me	Me	92
7h	Bn	Me	Me	95
7i	<i>t</i> -Bu	Et	Me	96
7j	Bn	Me	Bn	91

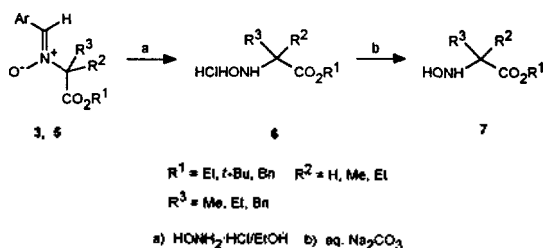
<sup>a</sup>Yield of product from *N*-(*m*-nitrophenylmethylidene)-alanine ethyl ester *N*-oxide, <sup>b</sup>Yield of product from *N*-(*p*-methoxyphenylmethylidene)alanine ester *N*-oxide.

$\alpha$ -Monoalkylated *N*-arylmethylidene-glycine *N*-oxide alkyl ester(3)에 다시 1당량의 염기를 처리하여  $\alpha$ -탄소에 음이온을 만들고 모노알킬화반응과 같은 조건에서 1당량의 alkyl iodides와 반응시켜  $\alpha$ ,  $\alpha$ -dialkylated *N*-arylmethylidene- $\alpha$ -amino acid *N*-oxide alkyl ester(5)를 70~85%의 수득률로 합성하였다. 합성된  $\alpha$ , $\alpha$ -디알킬화 생성물의 수득률은 Table 2와 같다.



*N*-Arylmethylidene- $\alpha$ -amino acid ester *N*-oxide를 산으로 가수분해하거나 hydroxylamine으로 분해시키면 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid ester가 얻어진다. 산가수분해 방법에서는 이 화합물을 진한 염산에 녹여 100°C 정도로 가열하여야 하는데 이 반응조건에서는 화합물이 분해되어 수득률이 감소되었다. 따라서 우리는 히드록실아민으로 분해하는 T. Polonski 등의 방법을<sup>9</sup> 수정하여 사용하였다. 즉 *N*-Arylmethylidene- $\alpha$ -amino acid ester *N*-oxide(3, 5)를 무수 에탄올에 녹여 1.1 당량의 hydroxylammonium

chloride를 가하고 환류하여 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid ester(7)를 80~90%의 수득률로 얻었다. 합성된 *N*-hydroxy- $\alpha$ -amino acid ester의 수득률은 Table 3과 같다.



실 험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735-B IR 분광광도계와 Jasco J-0068 FT IT 분광광도계를 사용하여 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 Varian EM-360(60 MHz) 및 Bruker AC 80(80 MHz) NMR 분광계를 사용하여 얻었으며, 내부 표준물질은 tetramethylsilane(TMS)를 사용하였고 화학적 이동은  $\delta$ (ppm) 단위로 나타내었다. 녹는점은 Electrothermal사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다.

Tlc판은 Merck사 제품인 Art 5715 DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 및 Art 5554 DC-Alufolien 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 sodium을 가하여 증류하여 사용하였으며, 그 밖의 유기용매는 1급시약을 재증류하여 사용하였다. 반응용 시약은 Aldrich사 제품과 Merck사 제품을 사용하였다.

*N*-Benzylidenealanine *N*-oxide benzyl ester(3a)

*N*-Benzylidene-glycine *N*-oxide benzyl ester(0.27 g, 1.0 mmol)를 THF(5.0 ml)에 녹인 다음 HMPA (0.2 ml)를 가하였다. 질소기체를 흘려주어 반응용기 속의 공기를 완전히 제거하고 고무마개로 밀봉한 후 질소를 채운 고무풍선을 설치하였다. 반응용기를 -78°C 드라이아이스-아세톤 냉각조에 설치하고 잘 저어 주었다. 여기에 LiHMDS의 THF 용액(1M, 1.1 ml, 1.1 mmol)을 주사기로 한 번에 가하였다. 같은

온도에서 이 용액을 30분 동안 더 저어준 다음 여기에 methyl iodide(0.17 g, 1.2 mmol)을 가하였다. 이 용액을 10분간 더 저어준 다음 온도를 1시간에 걸쳐 서서히 실온까지 올렸다. 반응용액에 포화 염화 암모늄 수용액(2 ml)을 가하고 이 용액을 아세트산 에틸(10 ml×2)로 추출하였다. 추출액을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 용매를 날려보낸 후 옅은 노란색의 액체를 얻었다. 이것을 헥산-아세트산 에틸(1:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피를 실시하여 백색의 고체를 얻었다. 이 고체를 에테르에서 재결정하여 백색의 침상 결정을 얻었다. 수득물, 0.23 g(80%); mp. 84°C(문헌치 85~86°C)<sup>9</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.77(d, 3H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.79(q, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 5.21(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.30~7.45(m, 9H, N=CN, Ar), 8.18~8.32(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3100~2890, 1745, 1580, 1565, 1450, 1325, 1287, 1205, 1145, 1118, 1030, 960, 910, 830, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Benzylidenealanine *N*-oxide *t*-butyl ester(3b)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.24 g, 1.0 mmol)와 methyl iodide(0.17 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 생성물을 헥산-아세트산 에틸(1:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 백색의 고체를 얻었다. 이것을 에테르에서 재결정하여 백색의 침상 고체를 얻었다. 수득물, 0.21 g(86%); mp. 118°C(문헌치 118°C)<sup>9</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.76(d, 3H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.80(q, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 7.29~7.45(m, 4 H, N=CH, Ar), 8.18~8.32(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3100~2860, 1735, 1580, 1560, 1450, 1370, 1335, 1290, 1240, 1150, 1085, 1020, 920, 900, 845, 750, 692 cm<sup>-1</sup>.

***N*-(*p*-Methoxyphenylmethylidene)alanine *N*-oxide ethyl ester(3c)**

*N*-(*p*-Methoxyphenylmethylidene)alanine *N*-oxide ethyl ester(0.24 g, 1.0 mmol)와 methyl iodide(0.1 ml, 1.6 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.20 g(78%); mp. 119~120°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28(t, 3H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.79(d, 3H, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.89(s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 4.30(q, 2H, *J*=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.82(q, 1H, *J*=7.2 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 7.04(d, 2H, *J*=9.0 Hz, Ar), 7.55(s, 1H, N=CH), 8.39(d, 2H, *J*=9.0 Hz, Ar); IR(KBr) 3020~2900, 1740, 1600, 1580, 1560, 1500, 1460, 1370~1080, 1030, 860, 550, 530 cm<sup>-1</sup>.

***N*-(*m*-Nitrophenylmethylidene)alanine *N*-oxide ethyl ester(3d)**

*N*-(*m*-Nitrophenylmethylidene)glycine *N*-oxide ethyl ester(0.25 g, 1.0 mmol)와 methyl iodide(0.1 ml, 1.6 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.22 g(83%); mp. 113~114°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31(t, 3H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.84(d, 3H, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.36(q, 2H, *J*=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.96(q, 1H, *J*=7.2 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 7.40~7.90(m, 2H, N=CH, Ar), 8.38(d, 1H, *J*=9.0 Hz, Ar), 8.73(d, 1H, *J*=9.0 Hz, Ar), 9.30(s, 1H, Ar); IR(KBr) 3100~2900, 1730, 1580, 1565, 1530, 1360, 1300~1000, 740, 685 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Benzylidenephénylalanine *N*-oxide benzyl ester(3e)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide benzyl ester(0.27 g, 1.0 mmol)와 benzyl bromide(0.19 g, 1.1 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 생성물을 헥산-아세트산 에틸(2:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 백색의 고체를 얻었다. 수득물, 0.26 g(71%); mp. 107°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.32(dd, 1H, *J*=14.67 Hz, *J*=5.0 Hz, CHPh), 3.72(dd, 1H, *J*=14.67 Hz, *J*=9.57 Hz, CHPh), 4.72(dd, 1H, *J*=9.52 Hz, *J*=5.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 5.25(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.21(s, 5H, Ar), 7.30(s, 5H, Ar), 7.07~7.42(m, 4H, N=CH, Ar), 8.07~8.19(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3030, 1740, 1580, 1565, 1450, 1290, 1200, 1175, 1130, 1050, 970, 750, 700, 686 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Benzylidene( $\alpha$ -isopropyl)glycine *N*-oxide benzyl ester(3f)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide benzyl ester(0.27 g, 1.0 mmol)와 isopropyl iodide(0.20 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 생성물을 헥산-아세트산 에틸(2:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로

분리하여 백색의 고체를 얻었다. 수득물, 0.25 g(79%);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  1.10(d, 6H,  $J=7.0$  Hz,  $2\text{CH}_3$ ), 2.21(m, 1H, CH), 4.58(d, 1H,  $J=6.8$  Hz,  $\text{NCHCO}_2$ ), 5.31(s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.45(s, 5H, Ph), 7.33~7.64(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar), 8.40(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3100~2960, 1735, 1580, 1565, 1290, 1175, 1050, 970, 750, 700,  $686\text{ cm}^{-1}$ .

**N-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)glycine N-oxide *t*-butyl ester(3g)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.24 g, 1.0 mmol)와 ethyl iodide(0.19 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 생성물을 헥산-아세트산 에틸(3:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 백색의 고체를 얻었다. 수득물, 0.22 g(84%); mp.  $92.4^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.02(t, 3H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.51(s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.18(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.46(dd, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $J=9.0$  Hz,  $\text{NCHCO}_2$ ), 7.57(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar), 8.34(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3060~2880, 1725, 1580, 1450, 1285, 1215, 1150, 1090, 915, 760, 705,  $694\text{ cm}^{-1}$ .

**N-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)glycine N-oxide benzyl ester(3h)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide benzyl ester(0.27 g, 1.0 mmol)와 ethyl iodide(0.19 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 생성물을 헥산-아세트산 에틸(2:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 백색의 고체를 얻었다. 수득물, 0.24 g(82%); mp.  $84^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.02(t, 3H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.23(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.58(dd, 1H,  $J=6.0$  Hz,  $J=9.0$  Hz,  $\text{NCHCO}_2$ ), 5.31(s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.45(s, 5H, Ph), 7.33~7.62(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar), 8.40(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3100~2880, 1735, 1580, 1500~1300, 1200, 760, 700,  $690\text{ cm}^{-1}$ .

**N-Benzylidene( $\alpha$ -methyl)alanine N-oxide *t*-butyl ester(5a)**

*N*-Benzylidenealanine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.25 g, 1.0 mmol)와 methyl iodide(0.17 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.20 g(76%); mp.  $107.5^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.52(s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.82(s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 7.58(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar), 8.40(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3080~2900, 1735, 1580, 1565, 1445, 1370, 1250, 1145, 1100, 845, 755,  $690\text{ cm}^{-1}$ .

**N-Benzylidene( $\alpha$ -methyl)alanine N-oxide benzyl ester(5b)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide benzyl ester(0.27 g, 1.0 mmol)와 methyl iodide(0.17 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.24 g(81%); mp.  $98^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.83(s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 5.32(s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.45(s, 5H, Ph), 7.33~7.62(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar), 8.40(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3080~2860, 1730, 1580, 1565, 1440, 1370, 1250, 1140, 845, 760, 700,  $690\text{ cm}^{-1}$ .

**N-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)alanine N-oxide *t*-butyl ester(5c)**

*N*-Benzylideneglycine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.25 g, 1.0 mmol)와 ethyl iodide(0.19 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.20 g(72%); mp.  $73^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.92(t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.46(s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.68(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.7(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32~7.44(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar), 8.16~8.29(m, 2H, Ar); IR(KBr) 3100~2880, 1735, 1580, 1565, 1442, 1368, 1250, 1045, 1100, 918, 845, 755,  $690\text{ cm}^{-1}$ .

**N-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)phenylalanine N-oxide benzyl ester(5d)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)glycine *N*-oxide benzyl ester(0.30 g, 1.0 mmol)와 benzyl bromide(0.19 g, 1.1 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 생성물을 헥산-아세트산 에틸(3:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 백색의 고체를 얻었다. 수득물, 0.23 g(60%); mp.  $126^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.94(t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.18(q, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.32(d, 1H,  $J=14.67$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 3.72(d, 1H,  $J=14.67$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 5.32(s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.21(s, 5H, Ph), 7.30(s, 5H, Ph), 7.07~7.42(m, 4H,  $\text{N=CH}$ , Ar); IR(KBr) 3080~2900, 1735, 1580, 1560, 1450, 1290, 1200, 1175, 1130, 1050, 970, 750, 700,  $690\text{ cm}^{-1}$ .

***N*-Benzylidene( $\alpha$ -methyl)phenylalanine *N*-oxide benzyl ester(5e)**

*N*-Benzylidenephénylalanine *N*-oxide benzyl ester(0.36 g, 1.0 mmol)와 methyl iodide(0.17 g, 1.2 mmol)를 사용하여 3a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.29 g(78%); mp. 99°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.67(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.32(d, 1H, *J*=15 Hz, CHPh), 3.72(d, 1H, *J*=15 Hz, CHPh), 5.30(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.22(s, 5H, Ph), 7.31(s, 5H, Ph), 7.00~7.45(m, 4H, N=CH, Ar); IR(KBr) 2100~2880, 1730, 1580, 1565, 1450, 1200, 1175, 1130, 1100, 970, 750, 700, 690 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Hydroxyalanine benzyl ester(7a)**

*N*-Benzylidenealanine *N*-oxide benzyl ester(0.28 g, 1.0 mmol)를 에탄올(5 ml)에 녹인 다음 hydroxylammonium chloride(0.075 g, 1.10 mmol)를 가하고 20분 동안 환류하였다. 용매를 제거한 다음 증류수(5 ml)와 에테르(5 ml)를 가하고 맑은 용액이 되도록 잘 저어주었다. 에테르층을 분리하고 물층에 다시 에테르(5 ml)를 가하여서 추출하였다. 물층을 분리하여 고체 탄산 나트륨을 소량씩 가하여 용액의 pH가 9~10이 되도록 하였다. 물층을 아세트산 에틸(5 ml×2)로 추출하였다. 이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 날려보내어 무색의 고체를 얻었다. 수득률, 0.16 g(86%); mp. 66°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36(d, 3H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.74(q, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 5.32(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.40(brs, 2H, NHOH), 7.50(s, 5H, Ph); IR(KBr) 3500~2600, 1735, 1600, 1450, 1380, 1200, 1150, 910, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Hydroxyalanine *t*-butyl ester(7b)**

*N*-Benzylidenealanine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.25 g, 1.0 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.075 g, 1.10 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.14 g(87%); mp. 70°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35(d, 3H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.52(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.74(q, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 6.53(brs, 2H, NHOH); IR(KBr) 3500~2600, 1730, 1450, 1385, 1260, 1210, 1150, 1100, 910 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Hydroxyalanine ethyl ester(7c)**

**방법 1.** *N*-(*m*-Nitro)phenylmethylidenealanine

*N*-oxide ethyl ester(0.12 g, 0.45 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.035 g, 0.50 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.053 g(89%).

**방법 2.** *N*-(*p*-methoxy)phenylmethylidenealanine *N*-oxide ethyl ester(0.15 g, 0.43 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.032 g, 0.46 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.052 g(91%); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17~1.43(m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.74(q, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 4.26(q, 2H, *J*=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.53(brs, 2H, NHOH); IR(KBr) 3400, 3260, 2980, 1735, 1450, 1375, 1210, 1100, 1020 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Hydroxy( $\alpha$ -ethyl)glycine *t*-butyl ester(7d)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)glycine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.18 g, 0.68 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.049 g, 0.70 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.11 g(88%); mp. 59~60.8°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.97(t, 3H, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.52(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43~1.85(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55(t, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 6.40(brs, 2H, NHOH); IR(KBr) 3500~2500, 3260, 1735, 1450, 1385, 1360, 1260, 1215, 1150, 1110, 1030, 910 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Hydroxy( $\alpha$ -ethyl)glycine benzyl ester(7e)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)glycine *N*-oxide benzyl ester(0.30 g, 1.00 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.075 g, 1.10 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.18 g(88%); mp. 39~40°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.96(t, 3H, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.62(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73(t, 1H, *J*=7.0 Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 5.35(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.33~6.33(brs, 2H, NHOH), 7.53(s, 5H, Ph); IR(KBr) 3500~2700, 1730, 1600, 1450, 1385, 1360, 1250, 1150, 1030, 915, 740, 700 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Hydroxyphenylalanine benzyl ester(7f)**

*N*-Benzylidenephénylalanine *N*-oxide benzyl ester(0.36 g, 1.00 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.075 g, 1.10 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 0.25 g(92%); mp. 79~82°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.00(d, 1H, *J*=8.0 Hz,

3-H), 3.01(d, 1H,  $J=7.0$  Hz, 3-H), 4.05(dd, 1H,  $J=8.0$  Hz,  $J=7.0$  Hz, NCHCO<sub>2</sub>), 5.28(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.40(brs, 2H, NHOH), 7.37(s, 5H, Ph), 7.48(s, 5H, Ph); IR(KBr) 3500~2700, 3250, 1740, 1600, 1450, 1210, 1185, 1080, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

**N-Hydroxy( $\alpha$ -methyl)alanine *t*-butyl ester(7g)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -methyl)alanine *t*-butyl ester (0.15 g, 0.57 mmol)와 hydroxylammonium chloride (0.042 g, 0.62 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.092 g(92%); mp. 75~76.8°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.48(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.40(brs, 2H, NHOH); IR (KBr) 3500~2600, 1730, 1460, 1365, 1290, 1250, 1150, 1060, 1005, 980, 925, 885, 855, 755 cm<sup>-1</sup>.

**N-Hydroxy( $\alpha$ -methyl)alanine benzyl ester(7h)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -methyl)alanine *N*-oxide benzyl ester(0.30 g, 1.00 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.075 g, 1.10 mmol)을 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.20 g(95%); mp. 78~80°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 5.32(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.40(brs, 2H, NHOH), 7.50(s, 5H, Ph); IR(KBr) 3500~2650, 1735, 1600, 1450, 1365, 1250, 1150, 980, 755, 700 cm<sup>-1</sup>.

**N-Hydroxy( $\alpha$ -ethyl)alanine *t*-butyl ester(7i)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -ethyl)alanine *N*-oxide *t*-butyl ester(0.12 g, 0.43 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.031 g, 0.45 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.078 g(96%); mp. 61~63°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.91(t, 3H,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.35(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33~1.87(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.43(brs, 2H, NHOH); IR (KBr) 3500~3080, 2960, 1725, 1365, 1250, 1145, 1075, 990 cm<sup>-1</sup>.

**N-Hydroxy( $\alpha$ -methyl)phenylalanine benzyl ester(7j)**

*N*-Benzylidene( $\alpha$ -methyl)phenylalanine *N*-oxide benzyl ester(0.37 g, 1.00 mmol)와 hydroxylammonium chloride(0.075 g, 1.10 mmol)를 사용하여 7a의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득물, 0.26 g(91%); mp. 78~79.5°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.00(dd, 2H,  $J=14.5$  Hz,  $J=6.5$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 5.30(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.23(brs, 2H, NHOH), 7.35(s, 5H, Ph),

7.48(s, 5H, Ph); IR(KBr) 3500~2700, 1740, 1600, 1450, 1210, 1185, 1080, 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

이 논문은 1992년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비와 1993년도 교육부 기초과학육성연구비(과제번호 BSRI-93-315)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 대하여 사의를 표합니다.

### 인 용 문 헌

- (a) A. J. Birch, R. A. Massy-Westrop, and R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.*, 3717 (1956); (b) N. Shinmon, M. P. Cava, and R. F. C. Brown, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1020 (1980); (c) E. A. Kaczka, C. O. Gitterman, E. L. Dulaney, and K. Folkers, *Biochemistry*, **1**, 340 (1962).
- (a) H. T. Shigeura, *J. Biol. Chem.*, **238**, 3999 (1963); (b) J. H. Wiesburger, and E. K. Wiesburger, *Pharmacol. Rev.*, **25**, 1 (1973); (c) M. Maehr, *Pure Appl. Chem.*, **28**, 603 (1971); (d) J. B. Neilands, *Science*, **150**, 1443 (1967); (e) W. Ketter-Schierlein, V. Prelog, and H. Zahner, *Forschr. Chem. Org. Naturstoffe*, **22**, 279 (1964).
- (a) H. C. J. Ottenheijm and J. D. M. Herscheld, *Chem. Rev.*, **80**, 697 (1986); (b) R. W. Feenstra, E. H. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, and H. C. J. Ottenheijm, *Tetrahedron*, **44**, 5583 (1988); (c) A. I. Scott, S. E. Yoo, S.-K. Chung, and J. A. Lacadle, *Tetrahedron Lett.*, 1137 (1976); (d) U. Schmidt, *Pure Appl. Chem.*, **49**, 163 (1977).
- (a) L. Neelakantan and W. Hartung, *J. Org. Chem.*, **23**, 964 (1958); (b) E. F. J. Dugnsee and J. P. Hennekens, *Rec. Trav. Chim.*, **84**, 1442 (1985).
- (a) A. H. Cook and C. A. Slater, *J. Chem. Soc.*, 4130 (1956); (b) G. C. Lancini, A. Diena, and E. Lazzari, *Tetrahedron Lett.*, 1769 (1966); (c) R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, and H. C. J. Ottenheijm, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1215 (1987).
- (a) J. B. Neilands and P. Azari, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 190 (1963); (b) S. Rogers, and J. B. Neilands, *Biochemistry*, **2**, 6 (1963).
- T. Polonski and A. Chimiak, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2453 (1974).
- A. Ahmad, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1819 (1974).

9. (a) A. Hantzsch and W. Wild, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **289**, 285 (1986); (b) C. D. Hurd and J. M. Longfellow, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2395 (1951).
10. E. Buehler and G. B. Brown, *J. Org. Chem.*, **32**, 265 (1967).
11. T. Polonski and A. Chimiak, *J. Org. Chem.*, **41**, 2092 (1976).
12. M. H. Seo, H. C. Wang, Y. Y. Lee, Y. M. Goo, and K. Kim, unpublished results.