

1,5-Diphenylhydantoin의 가수분해에 의한 *N*-Aryl Phenylglycine *O*-Alkyl Esters의 합성

박해선 · 최희전 · 권순경 · 박명숙[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received June 3, 2003; Revised June 13, 2003)

Synthesis of *N*-Aryl Phenylglycine *O*-Alkyl Esters Using Hydrolysis of 1,5-Diphenylhydantoin

Hae-Sun Park, Hee-Jeon Choi, Soon-Kyoung Kwon and Myung-Sook Park[#]

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

Abstract — For the development of new synthetic method for unnatural amino acid esters, *N*-aryl phenylglycine *O*-alkyl esters **4a~i** were synthesized through base-catalyzed hydrolysis of 1,5-diphenylhydantoin **1a~b** and *O*-alkylation in 16~87% yield. An efficient and practical route for final **4a~i** was that the starting materials **1a~b** were heated in dil-methanol for 30 minute using sodium hydroxide or potassium hydroxide and evaporated. In addition, reaction mixture were refluxed for 1 h in DMF. All synthetic process from hydantoin to *N*-aryl phenylglycine *O*-alkyl esters **4a~i** could be carried out in one-pot without isolation of intermediates.

Keywords □ *N*-Aryl phenylglycine *O*-alkyl esters, hydantoin ring opening, unnatural amino acids

새로운 unnatural amino acid를 포함한 small peptide를 의약 시장의 후보물질로 탐색하려는 연구가 활발히 보고되고 있다. 다양한 unnatural amino acid를 합성하기 위해서는 간편한 제조방법의 개발이 필요하다. Fig. 1과 같이 여러 가지 amino acid 구조에 aromatic 고리를 포함하고 있는 unnatural amino acid들이 생리활성물질로 보고되고 있다.¹⁾

Hydantoin 구조는 활성 구조로 널리 알려져 있으며, 이 5원환의 구조적 전환을 통하여 amino acid의 일종인 hydantoic acid를 제조하는 것은 이미 보고되었다.²⁾ 관련 hydantoin을 aqueous 또는 alcoholic alkali로 hydrolysis하는 합성 방법은 α -amino acid

를 얻는 중요한 방법이다.^{3,4)}

Urech에 의해 hydantoin으로부터 처음으로 α -amino acid의 제조가 보고된 이래로 Komatsu, Wheeler, Hoffman 등에 의해서 해당 hydantoin 유도체를 hydrolysis 하여 상업적으로 응용할 수 있는 amino acid를 제조할 수 있게 되었으며, 그 예로는 DL-alanine, DL-methionine, DL-tryptophan, DL-lysine 등과 같은 amino acids를 들 수 있다.⁵⁾ Fig. 2와 같이 중간체인 hydantoic acid는 온화한 조건 하에서 분리 가능하며, hydrolysis의 용이성은 hydantoin 고리에 치환기가 어느 정도 치환되어 있는냐에 달려있다.⁶⁾ 1-위와 5-위의 치환은 hydrolysis를 어렵게 하고, 3-위의 치환은 쉽게 만든다. 즉, 3-위가 치환되지 않았다면 anion의 생성때문에 지속적인 분해 공격을 다소 어렵게 한다고 보고되었다.⁷⁾ 그러나 1,5-위가 둘다 benzene환으로 치환된 hydantoin의 가수분해 반응에 대해서는 보고된 바 없다. 본 연구에서는 1,5-

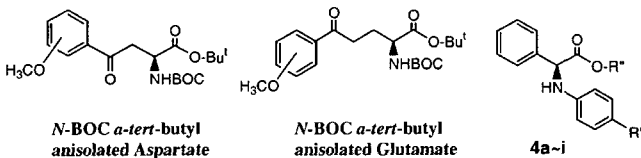


Fig. 1 - Structure of unnatural amino acid including aryl ring.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-0901-8510 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) mspark@center.duksung.ac.kr

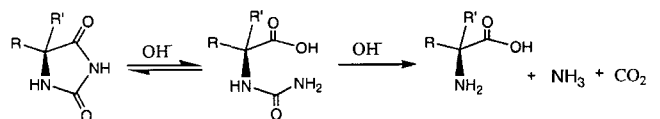


Fig. 2 - Base catalyzed hydrolysis of hydantoin.

diphenylhydantoin 유도체로부터 base catalyzed hydrolysis와 연이은 esterfication을 이용하여 aromatic 고리를 두 개 가지고 있는 새로운 unnatural amino acid 유도체 **4a-i**를 합성하였기에 이를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 분석기기

Phenylacetic acid, NBS는 Aldrich에서 구입하였다. Bruker사의 300MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon 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) ethanol용액으로 확인하였다. GC-MS는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS를 사용하였다.

N-Phenyl Phenylglycine O-Ethoxycarbonylmethyl Ester (4a)

Ethanol 15 ml에 sodium 0.2 g(5 mmol)을 가해 교반하여 sodium ethoxide salt을 만든 후 1,5-diphenylhydantoin 1.26 g(5 mmol)(**1a**)를 가했다. 반응 혼합액에 ethyl chloroacetate 0.52 ml(5.5 mol)를 넣어 46시간 동안 환류시켰다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압 농축한 다음 ethyl acetate 25 ml와 정제수 15 ml를 가해 추출한 후 유기층만 분리했다. 유기층에 다시 정제수 15 ml 및 5% Na₂CO₃ 15 ml를 가해 세척했다. 다시 유기층이 pH 7이 될 때까지 정제수로 세척했다. 유기층을 무수 sodium sulfate(Na₂SO₄)로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 황색의 결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미색의 결정을 얻었다.

Yield : 0.53 g (31.3%), mp 89°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.38. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.54 (d, J=7.5 Hz, 2H, aromatic), 7.38~7.34 (m, 3H, aromatic), 7.13 (t, J=7.5 Hz, 2H, aromatic), 6.73 (t, J=7.2 Hz, 1H, aromatic), 6.59 (d, J=7.3 Hz, 2H, aromatic), 5.21 (s, 1H, CH), 4.64 (q, AB-system, 2H, N-CH₂), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.37 (C=O×2), 145.85, 137.05, 129.26, 128.91, 128.50, 127.46, 118.31, 113.44 (aromatic×2), 61.58, 61.56 (CH, N-CH₂), 60.70 (O-CH₂), 14.00 (CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3416(NH), 2923(CH), 1754 (C=O), 1738(C=O), 1171(CO). GC-MS: m/z 241.2(M+),

182.2(100.0), 183.1(38.5), 77.1(29.1), 104.1(21.5), 313.2(19.4)

N-Phenyl Phenylglycine O-Ethyl Ester (4b)

Methanol 15 ml에 1,5-diphenylhydantoin 1.26 g(5 mmol) (**1a**)를 넣어 교반하면서 triethylamine 0.696 ml(5 mmol) 및 ethyl bromide 0.74 ml(10 mmol)를 넣어 33시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 감압 농축한 다음 ethyl acetate 20 ml와 정제수 15 ml를 넣어 추출한 후 유기층을 분리했다. 유기층에 다시 5% NaHCO₃ 15 ml를 넣어 2번 세척한 후 pH 7이 될 때까지 정제수로 세척했다. 유기층만 분리해서 무수 sodium sulfate(Na₂SO₄)로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 methanol과 methylene chloride의 혼합 용매에서 결정화시켜 황색의 결정을 얻었다. 조결정에 methanol과 methylene chloride를 가해 재결정시켜 미황색의 결정(**4b**)을 얻었다.

Yield : 0.25 g (17.8%), mp 84°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.48. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H, aromatic), 7.35~7.32 (m, 3H, aromatic), 7.12 (t, J=7.8 Hz, 2H, aromatic), 6.69 (t, J=7.2 Hz, 1H, aromatic), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 2H, aromatic), 5.06 (s, 1H, CH), 4.27~4.10 (m, 2H, N-CH₂), 1.22 (q, J=7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.83 (C=O×2), 145.97, 137.69, 129.22, 128.81, 128.21, 127.19, 118.01, 113.37 (aromatic×2), 61.83 (CH), 60.76 (N-CH₂), 14.04 (CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3397(NH), 3027 (aromatic), 2982(CH), 1730(C=O), 1177(CO). GC-MS: m/z 255.1(M+) 182.2(100.0), 77.1(79.9), 183.2(66.0), 104.1(56.9), 255.2(39.6).

N-Phenyl Phenylglycine O-n-Propyl Ester (4c)

정제수 10 ml에 1,5-diphenylhydantoin 0.99 g(3.7 mmol) (**1a**)를 가한 후 정제수 2.5 ml에 NaOH 0.148 g(3.7 mmol)을 녹인 용액을 넣고 가열했다. 반응액을 TLC로 Na salt가 되었는지 확인한 후 감압 농축했다. 반응액을 냉각한 후 DMF 10 ml와 1-bromopropane 0.672 ml(7.4 mmol)를 넣어 1시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 감압 농축한 다음 ethyl acetate 20 ml와 정제수 15 ml를 넣어 유기층만 분리했다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 ethanol에 결정화시켜 미황색의 조결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미색의 결정(**4c**)을 얻었다.

Yield : 0.56 g (48.7%), mp 36°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.48. Recrystn. solvent ethanol. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.50(d, J=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.34~7.31(m, 3H, aromatic), 7.11(t, J=7.8 Hz, 2H, aromatic), 6.69(t, J=7.2 Hz, 1H, aromatic), 6.56(d, J=8.4 Hz, 2H, aromatic), 5.07(s, 1H, CH+NH), 4.12~4.06(m, 2H, O-CH₂), 1.63~1.56(m, 2H, CH₂),

0.82(t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.89 (C=O), 145.97, 137.80, 129.21, 128.78, 128.19, 127.18, 117.99, 113.37(aromatic×2), 67.31(CH), 60.76(O-CH₂), 21.84(CH₂), 10.14(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3400(NH), 3052(aromatic), 2967(CH), 1734(C=O), 1177(CO). GC-MS: m/z 269.2(M+) 182.2(100.0), 77.1(78.2), 183.2(73.9), 104.1(57.3), 269.2(41.2).

N-Phenyl Phenylglycine O-*i*-Propyl Ester (4d)

Ethanol 10 ml에 1,5-diphenylhydantoin 0.99 g(3.96 mmol) (1a)를 가한 후 정제수 2.5 ml에 NaOH 0.158 g(3.96 mmol)을 녹인 용액을 넣고 가열했다. 반응액을 TLC로 Na salt가 되었는지 확인한 후 감압 농축했다. 반응물을 냉각한 후 DMF 10 ml와 2-bromopropane 0.827 ml(7.92 mmol)를 넣어 1시간 동안 환류했다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 감압 농축한 다음 ethyl acetate 20 ml와 정제수 15 ml를 넣어 유기층만 분리했다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조한 후 감압 여과·감압 농축하여 ethanol에 결정화시켜 미황색의 조결정을 얻었다. 조결정에 ethanol을 가해 재결정시켜 미색의 결정(4d)을 얻었다.

Yield : 0.42 g (36.6%), mp 50°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.44. Recrystn. solvent ethanol. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.50(d, $J=7.8$ Hz, 2H, aromatic), 7.34~7.30(m, 3H, aromatic), 7.11(t, $J=7.8$ Hz, 2H, aromatic), 6.69(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.56(d, $J=8.4$ Hz, 2H, aromatic), 5.07~4.99(m, 2H, CH+NH), 1.25(d, $J=7.2$ Hz, 4H, O-CH+CH₂), 1.08(d, $J=6.3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.31(C=O), 145.99, 137.72, 129.20, 128.72, 128.11, 127.11, 117.97, 113.39(aromatic×2), 69.49(CH), 60.86(O-CH₂), 21.76(CH₂), 21.35(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3400(NH), 3053(aromatic), 2981(CH), 1730(C=O), 1104(CO). GC-MS: m/z 269.2(M+) 182.2(100.0), 77.1(35.9), 183.2(35.1), 104.1(25.3), 269.2(18.6).

N-Phenyl Phenylglycine O-*n*-Butyl Ester (4e)

1,5-Diphenylhydantoin 0.99 g(3.96 mmol) (1a) 및 1-chlorobutane 0.827 ml(7.92 mmol)를 사용하여 위 실험방법 4d와 같은 방법으로 실험하였다.

Yield : 0.75 g (61.4%), mp 54°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.57. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, aromatic), 7.35~7.31 (m, 3H, aromatic), 7.12 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, aromatic), 6.69 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.56 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, aromatic), 5.06 (s, 1H, CH), 4.14~4.09 (m, 2H, N-CH₂), 1.57~1.52 (m, 2H, CH₂), 1.28~1.23 (m, 2H, CH₂), 0.85 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.90 (C=O×2), 145.97, 137.77, 129.21, 128.78, 127.18, 127.18, 118.01, 113.39 (aromatic×2), 65.61 (CH), 60.79 (N-

CH₂), 30.43 (CH₂), 18.88 (CH₂), 13.56 (CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3390(NH), 3053(aromatic), 2960(CH), 1728(C=O), 1177(CO). GC-MS: m/z 283.2(M+) 182.2(100.0), 183.2(68.3), 77.1(65.1), 104.1(48.0), 283.2(33.8).

N-Phenyl Phenylglycine O-*n*-Pentyl Ester (4f)

1,5-Diphenylhydantoin 0.99 g(3.96 mmol) (1a) 및 1-bromopentane 0.491 ml(3.96 mmol)를 사용하여 위 실험방법 4d와 같은 방법으로 실험하였다.

Yield : 0.58 g (46.3%), mp 51°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.53. Recrystn. solvent ethanol. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.50(d, $J=8.1$ Hz, 2H, aromatic), 7.35~7.31(m, 3H, aromatic), 7.12(t, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 6.69(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.56(d, $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 5.06(s, 2H, CH+NH), 4.14~4.09(m, 2H, O-CH₂), 1.59~1.54(m, 2H, CH₂), 1.25~1.16(m, 4H, CH₂+CH₂), 0.83(t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.88(C=O), 145.95, 137.78, 129.21, 128.78, 128.20, 127.20, 118.01, 113.40(aromatic×2), 65.86(CH), 60.80(O-CH₂), 28.11(CH₂), 27.77(CH₂), 22.16(CH₂), 13.89(CH₃). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3396(NH), 3029(aromatic), 2957(CH), 1725(C=O), 1179(CO). GC-MS: m/z 297.2(M+) 182.2(100.0), 183.2(39.2), 77.1(32.3), 104.1(24.5), 297.2(19.2).

N-Phenyl Phenylglycine O-Benzyl Ester (4g)

1,5-Diphenylhydantoin 0.99 g(3.96 mmol) (1a) 및 benzyl bromide 0.471 ml(3.96 mmol)를 사용하여 위 실험방법 4d와 같은 방법으로 실험하였다.

Yield : 0.22 g (16.2%), mp 64°C, TLC [n-hexane : ethyl acetate (4:1)] Rf 0.45. Recrystn. solvent ethanol. ¹H NMR (CDCl₃) δ7.49(d, $J=8.1$ Hz, 2H, aromatic), 7.35~7.29(m, 6H, aromatic), 7.19~7.09(m, 4H, aromatic), 6.70(t, $J=7.2$ Hz, 1H, aromatic), 6.56(d, $J=8.1$ Hz, 2H, aromatic), 5.14(q, AB system, 3H, CH+NH+O-CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃) δ171.69 (C=O), 145.88, 137.46, 135.25, 129.24, 128.86, 128.52, 128.33, 128.31, 127.86, 127.28, 118.14, 113.43(aromatic×3), 67.33(CH), 60.85(O-CH₂). FT-IR (NaCl) cm⁻¹ 3401(NH), 3031(aromatic), 1735(C=O), 1171(CO). GC-MS: m/z 317.2 (M+) 182.2(100.0), 77.1(57.9), 183.2(55.2), 104.1(38.9), 91.1 (38.6).

N-*p*-Methoxyphenyl Phenylglycine O-*n*-Propyl Ester (4h)

1-(*p*-Methoxyphenyl)-5-phenylhydantoin 0.43 g(1.52 mmol) (1a) 및 1-bromopropane 0.17 ml(1.82 mmol)를 사용하여 위 실험

함방터 **4d**와 같은 방법으로 실험하였다.

Yield : 0.4 g (87.0%), ¹H NMR (DMSO) δ7.52~7.49 (m, 2H, aromatic), 7.36~7.30 (m, 3H, aromatic), 6.67~6.65 (m, 5H, aromatic), 5.94 (d, J=8.7 Hz, 1H, NH), 5.15 (d, J=8.4 Hz, 1H, CH), 4.00 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, CH₃), 1.49 (q, J=6.9 Hz, 2H, CH₂), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH₃)

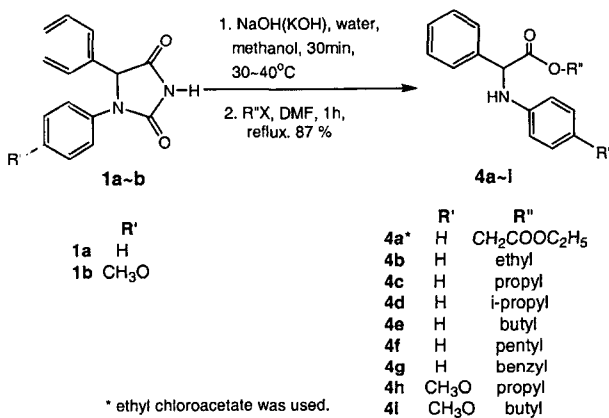
N-(p-Methoxyphenyl) Phenylglycine O-n-Butyl Ester (4i)

1-(p-Methoxyphenyl)-5-phenylhydantoin 0.15 g(0.53 mmol) (**1a**) 및 1-chlorobutane 0.08 ml(0.8 mmol)를 사용하여 위 실험 방법 **4d**와 같은 방법으로 실험하였다.

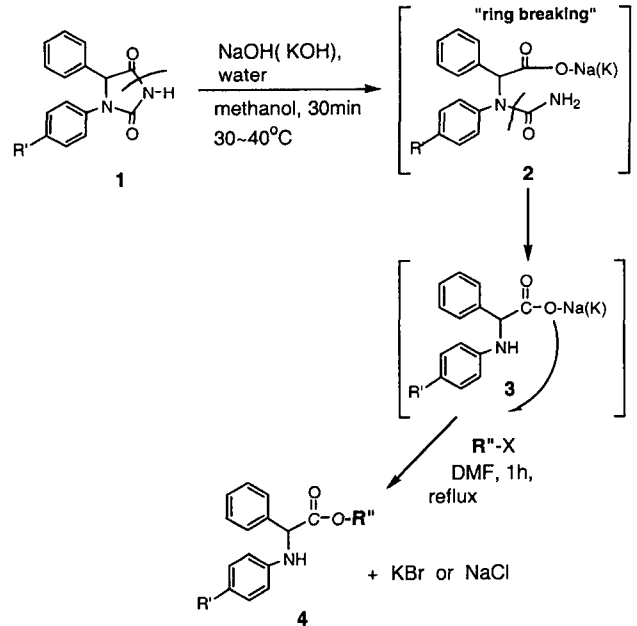
Yield : 0.12 g(75.0%), ¹H NMR (DMSO) δ7.51~7.49 (m, 2H, aromatic), 7.38~7.30 (m, 3H, aromatic), 6.67~6.62 (m, 5H, aromatic), 5.93 (d, J=8.7 Hz, 1H, NH), 5.14 (d, J=8.7 Hz, 1H, CH), 4.04 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, CH₃), 1.46~1.43 (m, 2H, CH₂), 1.16 (q, J=7.2 Hz, 2H, CH₂), 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH₃).

실험결과 및 고찰

본 실험에서는 새로운 unnatural amino acid를 개발하기 위한 중요한 합성 중간체 N-aryl phenylglycine O-alkyl esters **4a-i**를 합성하였다. 최종 목적물은 Scheme 1에서 보는 바와 같이 base-catalyzed hydrolysis와 O-alkylation을 one-pot reaction으로 합성하였다. 출발 화합물인 1,5-diphenylhydantoin **1a-b**를 얻기 위한 핵심적인 합성은 상업적으로 이용 가능한 phenylacetic acid를 출발하여 esterfication, α-bromination, amination 거친 후 hydantoin ring 형성반응을 통해서 완성하였다. 합성한 ester 화합물의 종류로는 다양하게 ethoxy-carbonylmethyl, ethyl, propyl,



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



Scheme 2 – Proposed mechanism for the basic hydrolysis of 1,5-diphenylhydantoin and concomitant O-alkylation.

iso-propyl, butyl, pentyl, benzy[?]를 도입한 ester 들(**4a-g**)이 있다. 또 치환된 두 개의 aromatic 고리 중 한쪽의 α-위치에 para-methoxy기가 도입된 phenyl을 가진 유도체들(**4h, 4i**)도 합성하였다.

Base를 촉매로 한 hydantoin 유도체의 가수분해 반응은 Kloss에 의해 보고된 바 있다.⁶⁾ Scheme 2에서 보는 바와 같이 1,5-diphenylhydantoin 1에서 일차적으로는 환의 3위와 4위 사이의 결합을 끊어 hydantoinic acid salt 2로 전환시키고, 연이어서 1위와 2위 사이의 N-C 결합도 분해시켜 amino acid 유도체 3을 생성시킨다. 이때 사용한 무기염기들은 카르복시산을 카르복시산염으로 전환시키는데 이것은 알킬화제의 존재 하에서 쉽게 알킬화 반응이 일어날 수 있는 좋은 leaving group을 가지고 있다. 출발물질의 소실을 확인한 후 2당량의 alkyl halide와 DMF를 가지고 환류시키면 3의 친핵적 공격을 받아 알킬화 반응은 1시간 이내에 완결되어 최종 ester 4를 얻었다. 일반적으로 hydantoin ring은 염기 조건 하에서 개환하지만 1-위 및 5-위가 치환되어있는 구조에서는 hydrolysis가 어려운 것으로 보고된바 있으나,⁷⁾ 본 실험의 1,5-diphenylhydantoin의 구조는 온화한 조건 하에서도 항상 개환되는 결과를 얻었다.

보통 hydantoin의 hydrolysis에 이용되는 가장 일반적인 alkali는 barium hydroxide이었으나 caustic, ammonium sulfide도 사용되어질 수 있다. 그러나 본 실험에서는 주로 sodium hydroxide 또는 potassium hydroxide를 이용하였으며, 다른 한편으로는 triethylamine과 sodium ethoxide를 사용하여 반응의 추이를 비교하였으나 실험 결과는 대부분 유사하였다. 처음 hydantoin환을

개환하는 단계의 용매로는 화합물에 따라 H₂O, methanol, ethanol을 사용하였다. Ethanol을 사용하였을 때 반응 수율이 비교적 높았는데, 이는 처음 가온 과정에서 온도가 더 높게 올라갈 수 있었기 때문으로 생각한다. 그리고 *N-p*-methoxyphenyl phenylglycine *O*-alkyl esters(4h, 4i)의 합성에서는 triethylamine을 가하고 methylene chloride 용매 하에 실온에서 2시간 쪼름 경과한 다음에 목적물 spot이 나타났다. 이 가수분해 반응은 염기의 염기도에 상관없이 언제나 amino acid까지 분해되었다.

Finkbeiner가 보고한 hydantoin을 이용한 amino acid를 제조하는 방법은 3-위에 phenyl이 도입된 hydantoin을 사용한 것이었다.⁹⁾ 본 실험에서 사용된 hydantoin은 3-위가 치환되지 않은 것들이었으나 가수분해반응은 쉽게 이루어져 계속적인 분해공격으로 최종 amino acid 유도체까지 분해되었다.

최종 목적물들의 확인은 IR과 NMR spectrum을 통해서 보다 명확히 할 수 있었다. IR spectra에서는 3400 cm⁻¹ 부근에서 NH band들이 나타났으며 1730 cm⁻¹ 부근에서 carbonyl이 확인되어졌다. 또한 NMR spectrum에서는 5.9 ppm 부근의 NH peak와 5.1 ppm 부근의 CH peak가 서로 coupling하고 있음이 결합정수와 skew 현상으로 관찰되었다. 또 oxygen에 결합하고 있는 alkyl group의 methylene(CH₂)기의 peak는 4.0 ppm에 나타났으며, 이는 보통 hydantoin 고리의 nitrogen에 결합된 methylene기의 3.5 ppm peak에 비해서 차이가 있는 것이다. 이는 *O*-alkylation에 의해 nitrogen보다 전기 음성도가 강한 oxygen에 결합되어 down shift하였음을 나타내는 것이다.

결론적으로, 본 연구에서는 aromatic 고리를 두 개 가지고 있는 새로운 unnatural amino acid 유도체 4a~i를 diphenylhydantoin의 base-catalyzed hydrolysis와 *O*-alkylation의 간편한 one-pot 방법으로 제조하였다.

감사의 말씀

본 연구는 보건장학회 연구지원 및 한국과학재단 목적기초연구(R04-2002-000-00079-0) 지원으로 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) (a) 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) (b) 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) (c) Miranda, A., Koerber, S.S., Gulas, J., Lahrichi, 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).

- 2) (a) Vizumi, Y., Chibata, I. and Itoh, T. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 176 (1978) (b) Kirk-Othmer : Hydantoin and derivatives, Encyclopedia of Chemical Tech, 3rd Vol. 12, 694 (1980) (c) Kirk-Othmer : Hydantoin, Encyclopedia of Chemical Tech, 2nd Vol. 11, 148 (1966).
- 3) (a) Goodson, L.H., Honigberg, I.L., Lehman, J.J. and Burton, W.H. : Potential growth antagonists. I. hydantoin and substituted glycines, *J. Org. Chem.* **25**, 1920 (1960). (b) Ingold, C.K., Sako, S. and Thorpe, J.F. : The influence of substituents on the formation and stability of heterocyclic compounds. Part I. hydantoin. *J. Chem. Soc.* 1177 (1922).
- 4) Koos, M., Steiner, B., Langer, V., Gyepesova, D. and Durik, M. : Preparation and structure determination of two sugar amino acids via corresponding hydantoin derivatives *Carbohydrate Research* **328**, 115 (2000).
- 5) Ware, E. : The chemistry of the hydantoin. *Chem. Rev.* 438 (1950).
- 6) Blagoeva, I.B., Pojarlieff, I.G. and Dinitrov, V.S. : *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2**, 887 (1978).
- 7) Aspelund, H. and Waselius, P. : *Acta Acad. Abo. Ser. B.* **27**(6), 18 (1967).
- 8) Klosa, J. : Uber das 5-phenylhydantoin, *Arch. Pharm.* **285**, 274 (1952).
- 9) Finkbeiner, H. : The carboxylation of hydantoin. *J. Org. Chem.* **30**, 3414 (1965).