

화학합성법에 의한 아미노산의 합성

손 태 일

중앙대학교 산업대학 생물공학과
(1993년 5월 31일 접수)

Preparation of Amino Acid by Chemical Synthetic Methods

Tae-II Son

Dept. of Biotechnology, Studies of Industry,
Chung Ang University, Ansung, Kyunggi-Do 456-830, Korea
(Received May 31, 1993)

요 약 : 아미노산공업은 추출법으로부터 합성법, 발효법으로 발전되어 왔다. 현재 일부의 아미노산(L-cytine, L-tyrosine 등)은 추출법으로 제조하고 있지만 대부분의 아미노산은 합성법, 발효법에 의해서 생산되고 있다. 이중 합성법은 유독의 시안화수소를 이용하며, 산 및 알칼리에 의한 가수분해과정에서 다량의 공업폐수가 발생한다. 이러한 관점에서 환경에 미치는 영향을 고려하여 개량된 새로운 합성법이 요구되고 있다. 본 총설에서는 근년에 주목받고 있는 phenyl alanine의 새로운 합성법에 대해서 소개하고 보다 특수한 아미노산을 합성하기 위해서 전구체인 α -케토산 유도체의 합성법에 대해서 최근의 연구결과를 소개한다.

Abstract: The industry of amino acids has developed for the synthetic methods, zymotechnics from the methods of extraction. In the present, part of amino acids (L-cystine, L-tyrosine, etc.) is manufactured by the methods of extraction, but most of amino acids is produced by synthetic methods, zymotechnics. Among the methods, the synthetic methods use of cyanic acid, which generate a large of waste water by acid or alkali in hydrolysis. In this point of view, improved new synthetic methods are demanded for being the influence of environment. This article introduces new synthetic methods of phenyl alanine, further more, the recent of research results are introduced to prepare the derivative α -keto acids of precursor for preparing more than particular amino acids.

1. 서 론

α -아미노산은 생물에 있어서 대단히 주요한 영양소인 단백질의 구성요소이며 생명활동상 중요한 물질의 하나이다.

우리들은 이 아미노산을 체내에서 합성하기도 하며 외부로부터 섭취한 단백질을 분해하여 얻고 있다. 그러나 필요한 아미노산을 골고루 섭취하는데에는 한계가 있으며 선택적으로 섭취할 필요가 있다.

19세기 이전 아미노산은 주로 대두와 옥수수 등에 존재하는 단백질의 가수분해물을 추출하는 것에 의해서 얻어졌다. 1908년에 K. Ikeda는 다시마의 맛있는 성분이 글루타민산인 것을 발견했다¹⁾. 그리하여 1909년에는 공업적으로 L-글루타민산나트륨을 Ajinomoto 사(일본)에 의해서 합성되어져 아미노산공업(글루타민산나트륨공업)은 비약적으로 발전하게 되었다.

한편 1948년에 미국에서는 돼지와 닭 등의 배합사료중에 부족한 methionine의 화학합성법이 공업화되

있다. 또 배합사료중의 대두이외의 곡류에는 L-lysine이 부족하여 1958년에는 발효법에 의해서 L-lysine을 제조하기 시작했다.

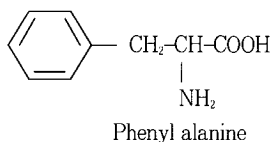
이와 같이 아미노산공업은 추출법으로부터 합성법, 발효법으로 발전하게 되었으며, 현재 일부의 아미노산(L-cystine, L-tyrosine 등)은 추출법으로 제조하고 있지만 대부분의 아미노산은 합성법 또는 발효법에 의해서 생산되고 있다²⁾. 이중 합성법의 주류는 현재 Strecker법과 그 개량법인 Bucherer법이지만 이들 방법은 유독의 시안화수소를 이용하며 또 산 및 알칼리에 의한 가수분해과정으로부터 다량의 공업폐수가 발생한다.

이러한 관점에서 환경에 미치는 영향도 적지 않기 때문에 개량된 새로운 합성법이 요구되고 있다. 본 총설에서는 최근에 주목받고있는 phenyl alanine의 새로운 합성법에 대해서 최근의 연구를 소개하고 또 보다 특수한 아미노산을 합성하기 위해서 전구체인 α -케토산 유도체의 합성에 대해서 기술하고자 한다.

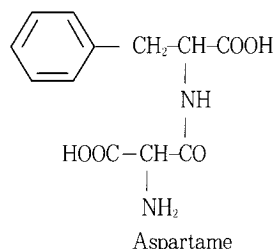
2. Phenyl alanine의 합성

2.1. Phenyl alanine의 유효성

L-phenyl alanine은 단백질중의 함량이 적기 때문에 추출법에 의한 제조는 공업적으로 중요하지 않았다. 또 합성법에 대해서도 특별히 좋은 방법이 없었다. L-phenyl alanine은 1970년대 이전에는 수혈용으로서 연간 150톤 정도의 수요밖에 없었지만 최근 인공감미료(Aspartame)의 원료로서 각광을 받게 되었다. 이 Aspartame은 설탕의 200배의 단맛을 가진 인공감미료이며 그 구조는 L-phenyl alanine methyl ester와 L-asparagin산으로 된 dipeptide이다.



또 발암성물질인 Saccharin과 Cyclo 등에 대체될 수 있는 새로운 인공감미료로서 주목받고 있다. Aspartame은 1983년 7월 미국 식품의약품국(FDA)으로부터 식품첨가물로서 인가되었다. Ajinomoto사(일본)는 1984년부터 sugarless감미료로서 판매하고 있다. 단맛은 설탕에 가까우며 칼로리는 설탕의 1/60이지만 제조원가가 설탕의 4~5배이기 때문에 보다



저렴한 제조법의 개발이 기대되고 있다.

지금까지 Aspartame은 화학합성법(Ajinomoto社; 일본), 효소법(相模中研; 일본)으로 제조하고 있지만 최근 일본의 東洋造達는 Aspartame합성균을 발견하여 이 균의 배양에 의한 제조법을 개발하여 업계에 진출했다. 이상과 같이 주목되고 있는 phenyl alanine의 화학 합성법에 대해서 기술한다.

2.2. Phenyl alanine의 합성

phenyl alanine은 종래에는 여러 경로의 유기합성법에 의해서 합성되어 왔지만 최근 전이금속착물 촉매와 일산화탄소에 의한 합성법이 개발되었다. 이 주요한 합성법을 Fig. 1에 나타내었다³⁾. 이하 각각의 반응에 대해서 해설한다.

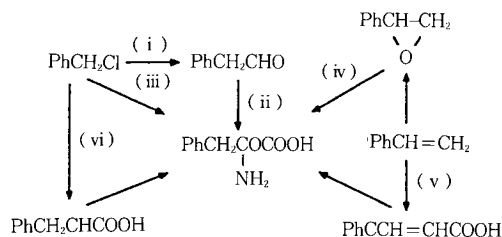
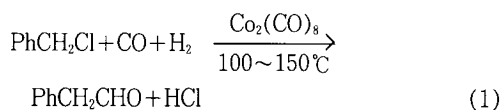


Fig. 1. 전이금속착물 촉매와 일산화탄소에 의한 Phenyl alanine의 합성법.

2.2.1. Phenyl acetaldehyde를 경유하는 방법(경로 I, II)

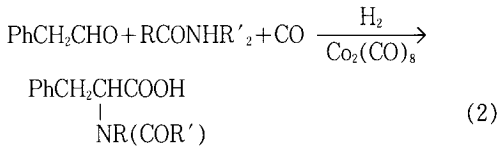
Benzyl chloride를 코발트촉매 존재하에서 일산화탄소 및 수소와 반응시키면 히드로카르보닐화 된 phenyl acetaldehyde가 생성된다⁴⁾ (식 1).



이 반응에서는 용매로서 methanol을 이용하고 있다. 식 1의 CO와 H₂의 가스조성비를 변화시키면 CO/

H₂=1에서는 phenyl acetaldehyde가 85% 얻어지며 CO/H₂=8로 하면 페닐초산메틸이 88% 얻어진다. 이 반응은 반응이 진행될과 동시에 강산성을 나타내며 acetal 등의 부산물이 생성되지만 탄화수소용매와 Ca(OH)₂를 사용함으로써 부반응을 제어할 수 있다.

phenyl acetaldehyde는 Strecker법에 의해서도 phenyl alanine으로 변환시킬 수 있지만 식 1과같이 코발트촉매와 CO, H₂를 넣고 amide와 반응시키면 N-acetyl-phenyl alanine이 얻어진다⁵⁾ (식 2).



이 카르보닐화반응(식 2)은 Wakamatsu반응이라고 하며 최근에 이 반응기구가 밝혀졌다⁶⁾. 이 반응은 phenyl acetaldehyde 뿐만 아니라 일반적인 aldehyde에 응용할 수 있는 점에서 흥미롭다. 밝혀진 반응기구를 Fig. 2에 나타내었다.

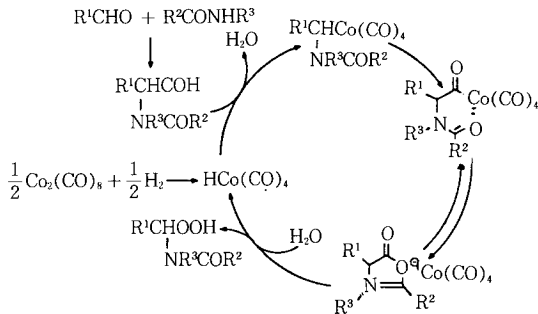
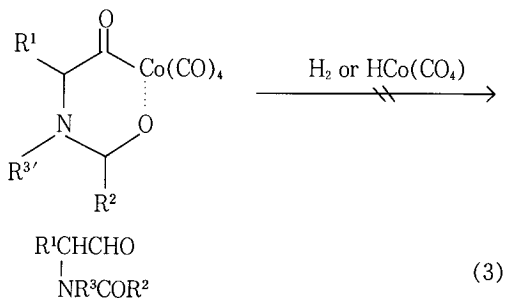


Fig. 2. Wakamatsu 반응기구.

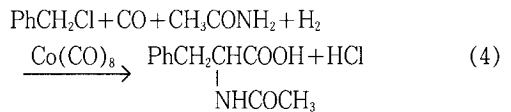
이 반응의 중간체인 acyl cobalt 착물은 식 3과 같이 수소 또는 cobalt hydride 착물과 반응하여 amino aldehyde를 생성하지 않는다.



이 반응에 의해서 phenyl acetaldehyde와 acetamide로부터 54%의 수율로 N-acetyl phenyl alanine이 얻어진다⁷⁾.

2. 2. 2. Benzyl chloride로부터 직접합성법(경로 III)

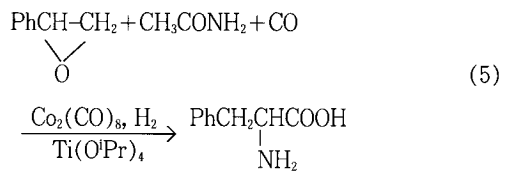
2. 2. 1에서 나타낸 반응에 있어서 phenyl acetaldehyde가 생성되면 N-acetyl phenyl alanine의 생성반응은 동일조건에서 행해지기 때문에 이들 반응을 one-pot로 진행시킬 수 있다. Izawa 등은 benzyl chloride와 acetamide와의 반응으로 N-acetyl phenyl alanine을 90% 수율로 얻었다⁶⁾(식 4).



이 반응은 불안정한 phenyl acetaldehyde를 단리하지 않고 합성할 수 있는 장점이 있다.

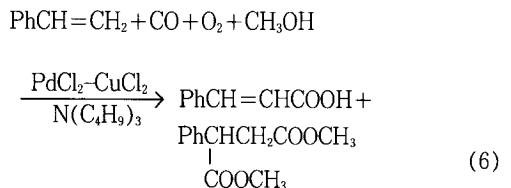
2. 2. 3. Styrene oxide를 이용하는 방법(경로 IV)

styrene oxide로부터도 거의 같은 조건에서 N-acetyl phenyl alanine이 얻어진다⁸⁾. 이 경우 styrene oxide의 저중합이 일어나지만 styrene oxide로부터 phenyl acetaldehyde로의 이성화를 촉진시키는 Lewis산을 첨가하는 것에 의해서 styrene oxide로부터 95%의 수율로 N-acetyl phenyl alanine이 얻어진다(식 5).



2. 2. 4. Cinnamic acid를 경유하는 방법(경로 V)

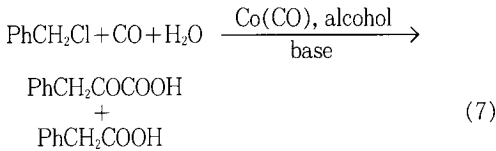
styrene으로부터 cinnamic acid를 합성하고 이것을 아민화 하는 것에 의해서 phenyl alanine을 합성하는 방법도 검토되고 있다. 그러나 이 반응에서는 phenyl succinester가 부생한다. 이 부산물은 용매, 염기, 조



축매 등의 검토에 의해서 제어할 수 있지만 cinnamic acid를 아민화 하는 데에 문제점이 남아 있다(식 6).

2. 2. 5. Phenyl pyruvic acid를 경유하는 방법(경로 vi)

benzyl chloride로부터 phenyl pyruvic acid를 합성하는 반응은 알킬-금속결합으로의 CO의 이중삽입 반응을 개발하는 것에 의해서 확립되었다⁹⁾(식 7).



이 반응에서는 phenyl pyruvic acid 외에 phenyl acetic acid도 생성한다. 생성물에 대한 phenyl pyruvic acid의 선택률은 CO압력이 높고 저온에서 반응시키므로서 향상된다. 또 용매로서 이용되는 alcohol의 steric effect는 중요하며 methanol보다도 bulky한 *t*-butanol을 이용할수록 선택률은 향상된다. 또 반응과 함께 생성하는 HCl을 계외로 제거하기 위한 염기로서는 아민보다도 수산화칼슘을 이용하는 것이 좋다.

이 반응기구는 Fig. 3과 같이 추정된다. 중간체로서 추정되는 acyl cobalt 착물(1)에는 CO가 삽입되지 않는다. 그러나 케토-엔올 호변이성을 거쳐 착물(2)에는 CO가 삽입되고 그후 phenyl glyoxyl cobalt 착물(4)로 되어 계중의 OH⁻와 반응해서 phenyl pyruvic acid가 생성된다.

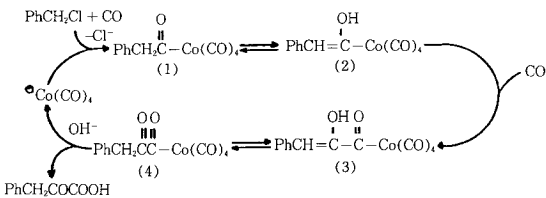
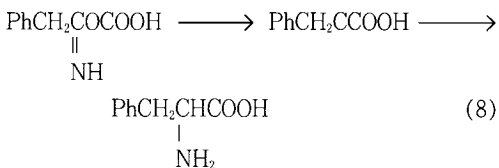


Fig. 3. Benzyl chloride로부터 phenyl pyruvic acid의 생성에 관한 반응기구.

이와 같이 얻어진 phenyl pyruvic acid는 reductive amination에 의해서 phenyl alanine으로 변환시킬 수



있다(식 8).

이 반응은 암모니아수중 팔라듐축매를 이용해서 중간체인 imino acid를 단리하지 않고 phenyl alanine을 얻을 수 있다.

3. Double Carbonyl화에 의한 α-케토산 전구체의 합성

3. 1. α-케토산의 유효성

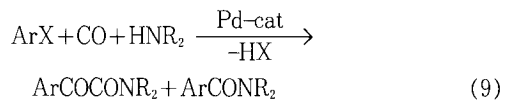
2. 2. 5에서 기술한바와 같이 α-케토산으로부터 α-아미노산을 합성하는 방법이 주목되고있다. 이 경로는 α-케토산을 저가로 합성할 수 있으며 공업화로의 가능성이 있다. 그래서 값싼 탄소원으로서 일산화탄소를 이용한 double carbonylation에 의한 α-케토산 및 그 유도체의 합성에 대해서 기술한다.

3. 2. 팔라듐 축매에 의한 α-케토산 유도체의 합성

팔라듐 축매 존재하 방향족 할로젠화물과 일산화탄소 및 여러 종류의 구핵시약과의 반응에 의해서 α-케토산 및 그 유도체를 합성할 수 있다. 팔라듐 축매로서는 적당한 3급 phosphine을 배위자로한 팔라듐 착물을 구핵시약으로서는 2급 아민, 1급 아민, alcohol, 물 등이 이용되고 있다. 이하 이들 반응에 대해서 설명한다.

3. 2. 1. 구핵시약으로서 2급 아민을 이용하는 방법

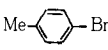
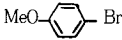



구핵시약으로서 2급 아민을 이용하여 팔라듐 착물 축매 존재하 할로젠화물과 일산화탄소를 이용해서 반응시키면 α-케토아미드가 생성된다(식 9).



이 반응은 A. Yamamoto¹²⁾ 및 M. Tanaka¹³⁾에 의해서 각각 독립적으로 발견한 반응이며 여러 종류의 방향족 및 복소환할로젠화물에 적용할 수 있다. 이 반응에서는 double carbonylation에 의한 α-케토아미드 외에 mono carbonylation에 의한 아미드가 부생한다(Table 1, 2). 이 아미드의 부생을 제어하는데에 입체적으로 적당한 크기의 2급 아민을 이용하지 않으면 안된다.

예를 들어 diethylamine(HNEt₂)과 dipropylamine(HNPr₂)를 이용하면 α-케토아미드의 선택률은 높아 지지만 dimethylamine(HNMe₂)과 diisopropylamine

Table 1:²⁾ Double Carbonylation of Organic Halides in the Presence of Amines^{a)}

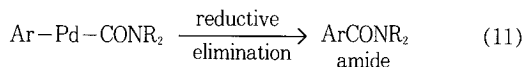
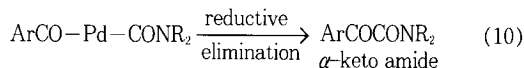
RX	R'₂NH	Reaction Temp(°C)	Reaction Time(h)	Product Ratio		Total ^{b)} Yield(%)
				RCOCONR'₂	RCNR'₂	
PhBr	Et₂NH	100	40	0.86	0.14	95
PhBr	n-Pr₂NH	100	50	0.90	0.10	44
PhBr	i-Pr₂NH	100	50	0.00	1.00	3
PhBr	piperidine	100	64	0.31	0.69	62
PhBr	morpholine	100	47	0.21	0.79	42
PhCl	Et₂NH	100	46	—	trace	trace
PhI	Et₂NH	100	45	0.32	0.68	100
PhI ^{c)}	Et₂NH	100	45	0.44	0.56	90
PhI	n-Pr₂NH	100	42	0.29	0.71	100
	Et₂NH	100	45	0.84	0.16	98
	Et₂NH	100	50	0.80	0.20	20
	Et₂NH	100	50	0.69	0.31	88
	Et₂NH	100	63	0.58	0.42	100
	Et₂NH	100	43	0.15	0.85	80
PhCH=CHBr ^{d)}	Et₂NH	r. t. ^{e)}	88	0.52 ⁱ⁾	0.48 ^{j)}	41
PhCH=CHBr ^{f)}	Et₂NH	50 ^{h)}	46	0.12 ⁱ⁾	0.88 ^{k)}	43

a) Reactions were carried out in a 20 mmol scale using PdCl₂(PMePh₂)₂ as catalyst without solvent. RX/R'₂NH/Catalyst ≅ 1/3/0.01 (molar ratio). p(CO)=10atm measured at room temperature. b) Based on organic halides. Determined by GLC. c) Benzene(25mℓ) was used as solvent. d) ClC₆H₄COCONEt₂ e) ClC₆H₄CONEt₂ f) Cis(1) and trans(6.5) mixture was used. g) PdMe₂(PMePh₂)₂ was used as catalyst. h) PdCl₂(PEt₂Ph)₂ was used as catalyst. i) Trans isomer was formed selectively. j) Cis(1) and trans (6.5) mixture. k) Cis (1) and trans (39) mixture.

(HNPr₂)의 경우에는 낮아진다. 또 CO의 압력, 온도에 대해서는 CO의 압력이 높을수록, 저온에서 반응시킬수록 α-케토아미드의 선택률은 높아진다. 더욱이 촉매로서 이용하는 팔라듐착물의 배위자 영향이 크며, 배위자의 염기성이 높아짐에 따라 α-케토아미드의 선택률은 높게 되지만 전체의 수율은 저하된다. 그러나 적당한 diphosphine(dppp; Ph₂P(CH₂)₃PPh₂, dppb; Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)을 이용하므로써 선택률, 수율을 동시에 향상시킬 수 있다(Table 3).

이 반응에 있어서 α-케토아미드 및 아미드의 생성 기구에 대해서는 3.3에서 상세히 설명하지만 α-케토아미드는 aroyl carbamoyl착물로부터 또 아미드는 aryl carbamoyl착물로부터 각각 환원적 탈리반응에 의해서 생성된다고 추정된다(식 10, 11).

이 반응에서 얻어진 α-케토아미드는 알카리로 가수분해하는 것에 의해서 α-케토산을 얻을 수 있다.



이 α-케토산은 reductive amination에 의해서 α-아미노산으로 변환시킬 수 있다. 또 α-케토산은 1급 아민과 반응시키는 것에 의해서 얻어진 이민을 수소화하는 것에 의해서도 α-아미노산을 합성할 수 있다(식 12).

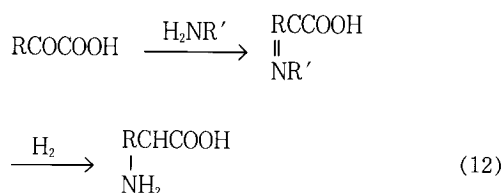

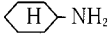
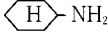


Table 2¹³⁾ α -Ketoamide Synthesis through Carbonylation of Organic Halides in the Presence of Amines^{a)}

Entry	RX	Catalyst	Temp ^{b)} (°C)	p(CO) (atm)	Reaction time(h)	Product yield(%) ^{c)}		
						RCOCONR' ₂	RCONR' ₂	
1	PhI	HNEt ₂	PhPdI(Ph ₃ P) ₂	60	40	2	71.5	24.1
2	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (Ph ₂ EtP) ₂	60	40	5	73.3	22.4
3	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (PhMe ₂ P) ₂	60	40	67	80.7	7.4
4	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dpppe) ^{d)}	60	40	24	65.9	24.3
5	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppp) ^{e)}	60	40	19	87.3	6.0
6	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb) ^{f)}	60	40	4	98.1(94.4)	1.6
7	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppt) ^{g)}	60	40	4	79.9	14.3
8	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (DIOP)	60	40	4	87.9	7.4
9	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂	60	20	84	80.5	9.6
10	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂	100	20	4	85.5	12.2
11	PhI	HNEt ₂	Pd/C	100	20	3	83.3	14.0
12	PhI	HNEt ₂	PdO	100	20	2	83.5	13.6
13	PhI	HNEt ₂	Pd-black	100	20	22	85.7	13.0
14	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (PhCN) ₂	100	20	3.5	84.5	12.3
15	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	20	5	96.5	2.5
16	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	8	7	91.4	6.3
17	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	1	32 ^{h)}	9.6	24.1
18	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	100	40	2	88.8	10.8
19	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	100	20	3	75.6	22.8
20	PhI	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	100	8	6	37.8	59.9
21	PhI	HNMe ₂	PhPdI(Ph ₃ P) ₂	60	40	3	9.7	80.3
22	PhI	HNPt ₂	PhPdI(Ph ₃ P) ₂	60	40	3	81.4(75.1)	13.8
23	PhI	HN(i-Pr) ₂	PhPdI(Ph ₃ P) ₂	120	25	4	0	92.0
24	PhBr	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	100	20	48	73.9	9.7
25		HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	40	4	66.1	28.6
26	PhCH=CHBr	HNEt ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	40	6	54.4(51.0)	45.3

^{a)}Halide 4.0mmol, amine 3ml, catalyst 1.88 × 10⁻¹mmol. ^{b)}Oil bath temperature. ^{c)}The figures in parentheses are Isolated yields. ^{d)}1, 2-bis(diphenylphosphino)ethane. ^{e)}1, 3-bis(diphenylphosphino)propane. ^{f)}1, 4-bis(diphenylphosphino)butane. ^{g)}1, 5-bis(diphenylphosphino)pentane. ^{h)}Recovered PhI was 64.6%

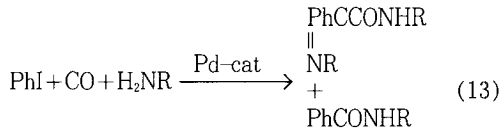
Table 3³⁾ Double Carbonylation of Organic Halides in the Presence of First Amines

Organic Halides	Amines R'NH ₂	Catalyst	Temp (°C)	p(CO) (atm)	Reaction time(h)	Product yield(%)	
						RC-CONHR'NR'	RCONHR'
PhI	BuNH ₂	PhPd(Ph ₃ P) ₂	60	40	3	8.3	83.9
PhI	BuNH ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	40	3	15.5	75.5
PhI	BuNH ₂	PdCl ₂	100	40	2	29.6	57.4
PhI	HexNH ₂	PdCl ₂	100	40	2	37.1	58.0
PhI	iprNH ₂	PdCl ₂	100	40	3	72.8	16.2
PhI	 NH ₂	PdCl ₂	100	40	2	81.4	12.9
PhI	tBuNH ₂	PdCl ₂	100	40	4	6.6 ^{a)}	0
PhBr	 NH ₂	PdCl ₂ (dppb)	100	20	46	75.0	20.9
PhCH ₂ Cl	tBuNH ₂	PdCl ₂ (dppb)	60	20	9	9.0	9.4 ^{b)}

^{a)}PhCOCONHtBu(88.8%) ^{b)}PhCH₂NHtBu(72.7%)

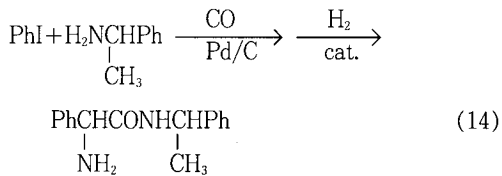
3. 2. 2. 구핵시약으로서 1급 아민을 이용하는 방법

구핵시약으로서 1급 아민을 이용하면 3. 2. 1과 같은 방법으로 α-케토아미드가 생성된다^{13), 14)}. 그러나 생성된 α-케토아미드는 1급 아민과 반응하여 이민이 얻어진다(식 13).



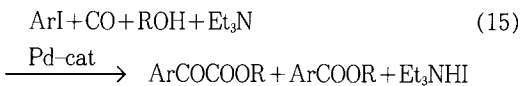
이 반응에서는 one-pot로 이민을 생성할 수 있는 장점이 있다. 이 경우도 아민의 선택은 중요하며 2급아민 정도의 입체적 부피를 가진 cyclohexyl amine (H₂N-⟨H⟩)을 이용하는 것에 의해서 선택률을 향상시킬 수 있다(Table 3).

이 반응에서 t-butyl amine((CH₃)₃CNH₂)을 이용하면 이민 형성이 늦어지고 α-케토아미드가 얻어진다. 이 반응에 있어서 1급아민으로서 α-methyl benzyl amine을 이용하여 이민 형성 후에 일산화탄소를 수소로 바꾸고 동일 촉매하에서 수소화하여 α-아미노산유도체를 합성할 수 있다(식 14).



3. 2. 3. 구핵시약으로서 alcohol을 이용하는 방법

구핵시약으로서 alcohol을 이용하면 α-케토아미드에 대응하는 α-케토에스테르가 생성된다(식 15). 이 반응은 탈할로겐화수소제로서 3급아민을 첨가하고 있다^{15), 16)}.



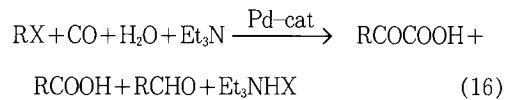
이 반응도 3. 2. 1과 같이 구핵시약의 입체적 효과가 크다. 구핵시약의 입체적 장애는 너무 크거나 너무 작으면 α-케토에스테르의 선택률은 낮아지기 때문에 2-butanol, 2-propanol을 이용하는 것에 의해서 선택률을 높일 수 있다. CO 압력, 온도는 높을수록 좋다. 팔라듐 촉매의 배위자는 입체적으로 부피가 큰 PCy₃을 이용하면 α-케토에스테르의 선택률은 높아지

지만 사용하는 alcohol의 입체적 크기와 깊은 관련성이 있으며, 또한 각각의 alcohol에 대해서 최적의 배위자도 달라진다. 또 alcohol은 2급아민에 비해 구핵성이 낮기 때문에 반응시간을 α-케토아미드합성반응에 비해 길다. 이와 같이 α-케토에스테르합성반응은 α-케토아미드에 비해서 반응조건을 신중히 설정할 필요가 있다(Table 4, 5).

α-케토에스테르합성에 대한 반응기구는 α-케토아미드합성과 거의 동일하다고 생각되어지지만 에스테르의 부생기구는 다르다. 상세한 반응기구에 대해서는 3. 3에서 기술한다.

3. 2. 4. 구핵시약으로서 물을 이용하는 방법

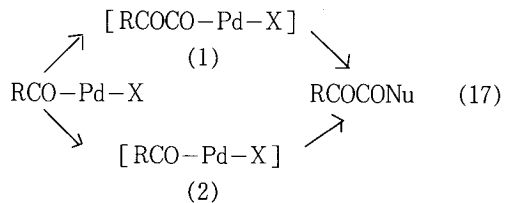
2급아민, 1급아민 및 alcohol대신에 물과 반응시키는 것에 의해서 α-케토산을 직접 합성할 수 있다¹⁷⁾(식 16).



이 반응에서는 직접 α-케토산을 합성할 수 있는 이점이 있지만 α-케토산 및 단순산 외에 알데히드도 부생한다(Table 6). 또 일반적으로 α-케토산의 선택률은 α-케토아미드, α-케토에스테르에 비해 낮다. 그러나 용매를 triethyl amine(Et₃N)으로부터 CH₂Cl₂로 바꾸는 것에 의해 수율, 선택률도 동시에 향상시킬 수 있다. 반응기구에 대해서는 3. 3에서 상세히 기술한다.

3. 3. Double Carbonyl화의 반응기구

double carbonylation의 반응기구는 현재 수많이 연구되고 있으며 그 전모가 밝혀지기 시작했다. double carbonylation에 의한 α-케토산 유도체의 생성과정은 식 17과 같은 2종류의 경로가 추정된다.



그러나 별도로 합성한 착물(1)과 CO, 2급아민과의 반응으로부터는 주생성물로서 아미드(RCONR₂')가 생성하며 착물(2)로부터는 α-케토아미드(RCOCO NR₂')

Table 4:⁵⁾ Double Carbonylation of Phenyl Iodide in the Presence of Alcohol under Various Conditions^{a)}

Run	Catalyst ^{b)}	Alcohols	CO ^{c)} (atm)	Reaction temp/°C	Reaction time/h	Selectivity/%		Conversion of PhI/%
						PhCOCOR	PhCOOR	
1	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	MeOH	70	70	92	3	97	100
2	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	EtOH	70	70	92	17	83	97
3	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	70	70	96	66	34	74
4	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Octanol	70	70	119	64	36	91
5	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	4-Heptanol	60	70	48	76	24	35
6	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	70	60	48	77	23	37
7	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	70	80	48	60	40	60
8	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	70	100	48	21	79	96
9	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	20	80	48	60	40	10
10	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	40	80	48	57	43	36
11	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	80	80	48	47	53	82
12	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	2-Butanol	90	80	48	35	65	93
13	PdCl ₂ (PMePh ₂) ₂	2-Butanol	70	80	48	13	87	86
14	PdCl ₂ (dppb)	2-Butanol	70	80	48	15	85	85

a) Reactions were carried out using PhI(5 mmol), alcohol(7.6–11 mmol), Et₃N(7.6 mmol), catalyst(0.1 mmol) in CH₂Cl₂(1.5–2 cm³). b) PCy₃=tricyclohexylphosphine. dppb=Ph₂P(CH₂)₄PPh₂. c) Initial pressure measured at room temperature.(1 atm = 101325 Pa).

Table 5:⁶⁾ Carbonylation of Halides in the Presence of Alcohols^{a)}

Halide RX	Alcohol R'OH	p(CO) (atm)	Temp (°C)	Time (h)	Conversion (%)	Yield(%) ^{b)}		Selectivity ^{c)} (%)
						RCO ₂ COOR'	RCOOR'	
C ₆ H ₅ I	CH ₃ OH	150	120	10	100	0	(82.8)	0
C ₆ H ₅ I	C ₂ H ₅ OH	150	120	10	100	12.0	79.5	13.1
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHOH	150	120	10	100	36.6	62.7	36.9
C ₆ H ₅ I	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	150	120	10	100	29.0	61.0	32.2
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	150	120	10	100	30.7	46.1	40.0
C ₆ H ₅ I	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)OH	150	120	10	100	25.7	73.0	26.0
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₃ COH	150	120	10	54.3	0	23.9	0
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₃ CCH ₂ OH	150	120	10	100	50.2	47.4	51.4
C ₆ H ₅ I	cyclo-C ₆ H ₁₁ OH	150	120	10	100	39.4	57.2	40.8
C ₆ H ₅ I	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	150	120	10	100	0	(94.5)	0
C ₆ H ₅ I	C ₆ H ₅ OH	150	120	10	100	0	(94.3)	0
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHOH	150	80	10	89.0	46.7	34.4	57.6
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHOH	150	60	24	26.0	20.3	3.4	85.7
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHOH	90	60	24	22.8	13.5	3.7	78.5
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHOH	30	60	24	19.7	4.8	4.5	51.6
C ₆ H ₅ I	(CH ₃) ₂ CHOH	300	120	10	100	37.8	56.6	40.0
C ₆ H ₅ Br	(CH ₃) ₂ CHOH	30	100	120	80.0	16.0	64.0	20.0
p-CH ₃ C ₆ H ₄ I	(CH ₃) ₂ CHOH	150	120	10	100	38.2	60.8	38.6
p-CH ₃ OC ₆ H ₄ I	(CH ₃) ₂ CHOH	150	60	48	44.7	(30.1)	4.3	87.5
2-IC ₆ H ₄ S ^{d)}	(CH ₃) ₂ CHOH	150	60	48	72.6	61.8	6.0	91.2
5-BrC ₃ H ₂ NS ^{e)}	(CH ₃) ₂ CHOH	150	100	50	nd	(16.0)	(50.7)	24.0
trans-C ₆ H ₅ CH=CHI	(CH ₃) ₂ CHOH	150	15	94	100	8.0	(60.4)	11.7

^{a)} Halide 4 mmol, triethylamine 5 ml, PdCl₂(P(C₆H₅)₃)₂ 0.038 mmol.

^{b)} Estimated by gas chromatography. The figures in parentheses are isolated yields

^{c)} Selectivity=100 × keto ester/(keto ester + simple ester)

^{d)} 2-Iodothiophene.

^{e)} 5-Bromothiazole.

Table 6. Preparation of Glyoxylic Acid from Various Organic Halides^{a)}

Halide RX	p(CO) (atm)	Temp (°C)	Time (h)	Conversion (%)	Yield(%)			Selectivity (%)
					RCO ₂ COOH	RCOOH	RCHO	
PhI	150	80	10	88.5	40.1	24.3	12.9	51.9
PhI ^{b)}	150	80	1.5	97.7	66.7	12.7	6.1	78.0
PhI	150	60	30	93.1	40.3	16.0	12.5	58.6
PhI	150	40	72	70.1	37.2	4.4	11.4	70.2
PhBr	30	100	96	41.9	1.2	29.1	5.7	2.6
p-MeC ₆ H ₄ I	150	60	48	86.5	(35.0)	(15.0)	(13.5)	55.1
2-I-thiophene	150	80	10	100	(47.1)	(24.3)	13.5	55.5
PhCH=CHI	150	rt	96	100	0	(93.0)	0	0.0

^{a)}RX 4 mmol, H₂O 1 ml, NEt₃ 5 ml, PdCl₂(PPh₃)₂. ^{b)}H₂O 2 ml, NEtPr₂ 8 mmol in CH₂Cl₂

가 얻어졌다. 이 결과로부터 α -케토아미드의 생성기구에 대해서는 Fig. 4가 추정된다. 0가 팔라듐착물에 할로겐화물의 산화적부가, CO의 삽입, 배위가 일어나고(착물 3), 이 착물 3에 2급아민의 구핵공격에 의해 aroyl carbamoyl착물(4)로 된 후 환원적 탈리반응에 의해 α -케토아미드가 얻어지는 반응기구이다. 이 α -케토아미드의 생성반응기구는 α -케토에스테르와 α -케토산에도 적용할 수 있다(Fig. 4, 5, 6).

부생물의 생성기구는 구핵시약에 의해서 크게 달라진다. 2급 아민을 이용한 경우는 Fig. 4와 같이 aroyl carbonyl착물(6)에 2급아민의 구핵공격에 의해서 착물(7)이 생성된 후 환원적 탈리반응에 의해서 아미드가 생성된다.

alcohol을 이용한 경우는 Fig. 5와 같이 aroyl착물(3')에 alcohol이 배위하여 halogen과 치환한 착물(6)의 환원적 탈리에 의해 에스테르가 생성한다.

물을 이용한 경우에 알데히드가 생성하는 기구는

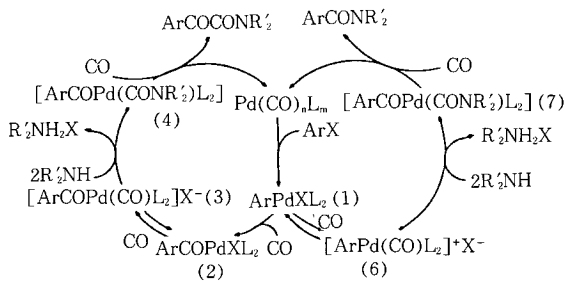


Fig. 4. Proposed mechanism for the catalytic double carbonylation and monocarbonylation of aryl halides catalyzed by *tert*-phosphine-coordinated palladium complexes.

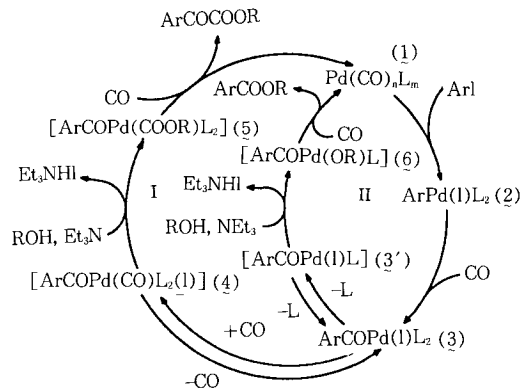


Fig. 5. Proposed mechanism for the catalytic double and single carbonylations of iodides promoted by palladium complexes having tertiary phosphine ligands(L).

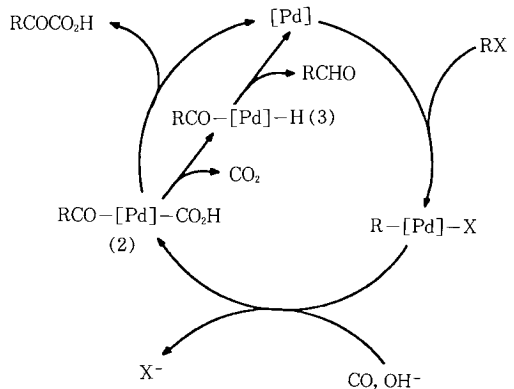


Fig. 6. Proposed mechanism for the carbonylations of halides in the presence of water.

Fig. 6과 같이 aroyl hydroxy carbonyl착물(2)가 탈탄산을 일으켜 aroyl hydride착물(3)이 된 후 그 환원적 탈리에 의해 알데히드가 생성한다고 추정된다.

아미드의 생성기구(Fig. 4)와 에스테르의 생성기구(Fig. 5)의 차이는 2급아민과 alcohol의 구핵성의 차이에 의한 것이다. 즉 배위한 CO로의 구핵공격은 2급아민에서 일어나지만 alcohol과 같은 약한 구핵제를 이용하면 일어나지 않는다.

4. 전 망

아미노산공업은 주로 사료첨가물과 조미료 등의 제조를 중심으로 발전해 왔다. 그러나 근년 인공식품첨가물의 개발에 한창 열을 올리고 있다. 특히 Aspartame은 지금부터 대량생산이 예측되어지는 물질이다. 또 의약품과 정밀화학으로의 응용에 비천연아미노산 특히 D-계열의 아미노산이 향생물질로서 주목되고 있으며 앞으로 발전이 기대되어진다.

그러나 아미노산공업에 있어서 화학합성법은 대부분의 경우 D체와 L체를 선택적으로 합성할 수 없다. 현재 아미노산 제조의 주류가 발효법인 것은 D, L분할을 필요로 하지 않는 이유 때문에 생산코스트가 낮아지는 원인이 되고 있다.

그래서 합성법에 있어서도 직접 광학활성을 도입하는 방법, 즉 광학활성 배위자를 가진 전이금속착물을 이용한 입체선택적인 합성법이 개발되면 생산 코스트를 낮추는 유효한 수단으로 이용할 수 있다. 아울러 이들 인공합성물질의 안정성에도 대단한 주의가 요망된다. 비천연화합물의 안정성(발암성과 부작용 등)은 수십 년의 임상실험 연구가 필요하며 고도의 안전성의 확인이 필요하다.

발효법에 대해서는 biotechnology에 의한 아미노산 합성을 위한 새로운 균의 개발 등이 기대되며 더욱이 용도에 따라서 식품첨가물 외에 의약품, 영양제 등 폭넓게 활용될 수 있다고 기대된다.

참고문헌

1. 池田菊苗, 東京化學會誌, **30**, 820(1908).
2. 相田浩, 瀧澤洪一, 千塚一郎, 中山清, 山田秀明編, “アミノ酸發酵”, 學會出版 センタ(1991).
3. 田中正人, 小林敏明, 化學工業資料, Vol. 21, No. 2(1986).
4. 特公, 昭55-31128, 55-43455(味の元).
5. H. Wakamatsu, J. Uda, and N. Yamakami, *Chem. Commun.*, 1540(1971).
6. 井澤邦輔, 1984年度炭素資源の有効利用に關する研究發表講演會講演要旨集, P. 7(1984).
7. 若松八郎, 石油學會誌, **17**, 105(1974).
8. I. Ojima, K. Hirai, M. Fujima, and T. Fuchikami, *J. Organomet. Chem.*, **279**, 203(1985).
9. 特開 昭51-95037(Rhone-Poulenc).
10. J. A. Connor, et al, *Organometallics*, **1**, 1166 (1982).
11. L. Cassar, *Ann. New York Acad. Sci.*, **333**, 208 (1980).
12. F. Ozawa, H. Soyama, T. Yamamoto, and A. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3383(1982).
13. T. Kobayashi and M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.*, **233**, C 64(1982).
14. 特開 昭58-185584(工業技術院).
15. F. Ozawa, N. Kawasaki, T. Yamamoto, and A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, 567(1985).
16. M. Tanaka, T. Kobayashi, T. Sakakura, H. Itatani, S. Danno, and K. Zushi, *J. Mol. Catal.*, **32**, 115(1985).
17. M. Tanaka, T. Kobayashi, and T. Sakakura, *J. Chem. Soc. Chem., Commun.*, 837(1985).
18. F. Ozawa, T. Sugimoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics.*, **3**, 692(1984).