

## DL-1-Aminoalkyl Phosphonic Acids와 그유도체들의 합성 (I)

고려대학교 이공대학  
조경연·김덕찬·김용준  
(1970. 11. 28 접수)

### Synthesis of DL-1-Amino Alkyl Phosphonic Acids and their Derivatives.

by

Kyung Yeon Cho, Duck Chan Kim, Yong Joon Kim

Department of Chemical Engineering, College of Science and  
Engineering Korea University

(Received Nov. 28, 1970)

#### ABSTRACT

DL-1-Amino-pentyl phosphonic acid, DL-1-Aminopropyl phosphonic acid were synthesized with good yield from caproic acid and butyric acid using the modified Curtius reaction and N-derivatives, N-acetyl-DL-1-amino propyl phosphonic acid, N-acetyl-DL-1-aminopentyl phosphonic acid, N-Benzoyl DL-1-amino-propyl phosphonic acid, were also prepared by a variety of methods including the Schotten-Baumann reaction.

In addition, the chemical and physical properties of the products were investigated.

All the products were also identified by means of elemental analysis, Infrared spectrophotometry, Ninhydrin test, and the determination of the neutralization equivalent.

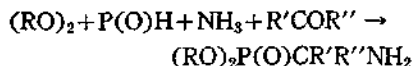
#### 서 론

탄소-인결합(C-P)을 갖는 인유기화합물의 합성은 1946년 Finkelstein에 의하여 최초로 Sodium-diethyl-phosphonate로부터 2-Amino-ethyl-Phosphonic acid<sup>1)</sup>를 얻었고 1947년 Kosolapoff<sup>2)</sup>는 triethylphosphite로부터 역시 2-aminoethyl phosphonic acid를 합성하였다.

한편 Kabachnik<sup>3)</sup>는 Aldehyde와 Ketone 류들 NH<sub>3</sub>와 dialkylphosphonate와 반응시켜 1-amino-alkyl-phosphonic acid의 dialkyl ester들을 합성하고 이것을 가수분해시켜서 Amino-phosphonic Acid를 얻었다. 그러나 이들은 자연에 존재하

는 아미노산의 구조식에 해당하는 Amino-phosphonic acid는 합성하지 못하였다.

Chalmer<sup>4)</sup>와 Kosolapoff는 Kabachnik의 방법에 의하여 한분자내 첫탄소원자에 Amino기를 갖는 dialkylphosphonate를 합성하여 가수분해 시킴으로써 자연에 존재하는 아미노산에 해당하는 α-amino-phosphonic Acid를 합성하였다.



1959년 일본동경대학 농학부 HORIKUCHI<sup>5)</sup>에 의하여 2-Aminoethyl phosphonic Acid가羊의反芻物中에서發見된以後로生體內에서 Aminophosphonic Acid가 존재하고 있다는 확증이 이루어지고 이들 化合物의 生化學的 역할(Bioc-

hemical Function)에 대하여 주목을 집중하게 되었다.

한편 Kittredge 와 Hughes 에 의하여 Zoanthid Zoanthus Sociatus 의 물-에틸알콜추출액으로부터 2-Amino-3-phosphonopropionic Acid<sup>6)</sup>가 發見되었으나 그들은 그 化合物에 不齊炭素 (Asymmetry Carbon)가 존재하고 있음에도 불구하고 광학적이성체(Optical Isomer)의 分離實驗을 행하지 않았다.

이미 어떤 Aminophosphonic Acid 가 실제로 生化學的機能 이 있다는 報告가 發表된바 있으며 一般的으로 自然에 存在하는 아미노산은 광학적 활성을 가지고 있고 生物組織內에서 重要的 生化學的 機能을 나타내며 이러한 기능을 가진 化合物은 대부분 광학적 이성체라는 사실은 알려져 있다.

Chamber<sup>7)</sup>와 Isbell<sup>8)</sup>은 Aminophosphonic Acid 를 合成하는 새로운 方法을 연구하여 여러가지 새로운 化合物을 合成하는데 성공했으며 특히 그들은 自然에 存在하는 아미노산 중에서 광학적 활성을 가지고 가장 간단한 구조식을 갖은 Alanine 에 該當하는 1-Aminoethylphosphonic Acid 를 合成하였다.

1965년 김용준<sup>9)</sup>과 Isbell 에 의하여 最初로 DL-1-Aminoethyl phosphonic Acid 의 광학적 이성체의 분리가 성공되었다.

그들의 여러가지의 분리실험방법중 DL-1-Aminophosphonic Acid 으로부터 N-Benzoyl 유도체의 Brucine 염을 合成하고 이것을 分別再結晶法 (Fractional Recrystallization)에 의하여 순수한 (+)-1-Aminoethyl phosphonic 를 분리하는데 성공하였다.

본 실험은 Aminoethyl phosphonic Acid 의 同族系列에 대한 광학적활성이성체의 분리연구의 一環으로써 修正된 curtius 反應에 의하여 출발 물질인 Carboxylic Acid 즉 Caproic Acid, Butyric Acid 들로부터 各各 DL-1-Aminopentyl-phosphonic Acid 와 DL-1-Aminopropylphosphonic Acid 를 合成하고 또한 그들의 N-유도체를 合成 하였으며 새로이 合成된 모든 化合物은 물리적 化學적 性質들을 검토하였다.

## 실 험

### (I) 시약과 기기(機器)

본 실험에 사용된 모든 시약은 一級 및 특급 을 精製하지 않고 사용하였으며 특히 Hydrazine (Anhydrous 97%)은 MACHESON COLEMANN & BELL 재를 사용하고, Triethylphosphite 는 Hooker 재를 사용하였다.

사용된 기기로써는

Perkin-Elmer 137B Infracord,  
Beckman Zeromatic II pHmeter  
Refractometer (Simadzu)  
Manometer (simadzu) 등을 사용하였음.

### (II) 합 성

#### (1) Ethyl- $\alpha$ -bromobutyrate 와 Ethyl- $\alpha$ -bromocaproate 의 合成

1L-Flask 에 還流冷却器, 溫度計, 교반기 滴下 漏斗를 장치하고 Flask 內에 Butyric Acid 352gr (4 mole)를 채우고, 50°C 까지 가열시킨후, Thionyl chloride 306cc (4.2 mole)를 2 시간동안 강 열히 교반하면서 서서히 적하하였다. 적하되는 동안 반응물질에 열을 계속 가하지 않았으며 이 반응은 흡열반응으로 반응물질의 온도는 상온보다 낮은 溫度를 보였다. (Butyrate 合成시 5°C 를 보임) 反應終了후 반응된 물질을 60~65°C 로 유지시키면서 Bromine 225cc (4.1 mole)를 3 시간동안 반응용액을 교반시키면서 서서히 滴下 하고 계속 12 시간 以上 65°C 를 유지시키면서 적 열히 교반하였다.

Bromination 反應이 끝난후 60°C 로 유지시키면서 Ethyl alcohol (Abs.) 310gr 을 3 시간동안 서서히 적하하고 곧 반응물질을 상온으로 방치 하여 冷却시켰다.

중조로 용액을 中和시키고 Drierite 를 가하여 24 시간 방치후 분리하여 減壓分別蒸溜하였다. 最後生成物 710gr 을 얻었다. (65°C/10mmHg,  $n_D^{30}=1.4429$ ,  $n_D^{18}=1.4480$ , 수율 91%) 이들은 문헌치<sup>10)</sup>와 일치하였다.

Ethyl- $\alpha$ -Bromocaproate 의 合成은 *n*-caproic

Acid 232gr (2mole)로부터 上記와 同一한 方法으로 最後生成物 400gr 을 얻었다(75°C/4mmHg,  $n_D^{30}=1.4456$   $n_D^{18}=1.4521$  수율 88%). 이들 數値는 文獻值<sup>15)</sup>와 一致하였다.

(2) Triethyl- $\alpha$ -phosphonobutyrate, triethyl- $\alpha$ -phosphono-caproate 의 합성

1/—4 口후라스크에 교반기, 온도계 적하누두(滴下漏斗), 냉각기들 장치하고 Ethyl- $\alpha$ -bromobutyrate 409g(2.1mol)을 넣고 160°C로 가열시킨후 triethylphosphite 399ml(2.3 mol)을 서서히 적하시키면서(3시간동안) 격렬히 교반시켜 주었다. 반응중 생성되는 ethylbromide 는 Dry ice와 Acetone 를 냉매로 사용한 Dewar flask 에 유리관으로 연결시켜 응축시켜서 분리제거 하였다. 反應終了後 反應物質을 190°C 까지 가열시키고 곧 常溫으로 放置시켜 冷却시킨후 간단한 증류장치에 依하여 未反應된 Triethyl-phosphite 를 분리시킨후 減壓分別증류에 의하여 순수한 Triethyl- $\alpha$ -phosphonobutyrate 400gr 을 얻었다. (수율 79% 비점 140°C/5mmHg,  $n_D^{20}=1.4282$ ) 이 數値는 文獻值<sup>10)</sup>와 一致하였다.

上記와 同一한 方法으로 Ethyl- $\alpha$ -bromocaproate 446gr (2mole)과 Triethylphosphite 399cc (2.3 mole)로부터 triethyl- $\alpha$ -phosphonocaproate 500gr 을 얻었다. 減壓分別蒸溜에 사용된 Column 은 벽이 진공으로된 이중벽으로 40cm 길이의 Fractional Column 을 사용하였다.

수율은 78% 이며 비점은 141°C/4mmHg.  $n_D^{30}=1.4300$ ,  $n_D^{17}=1.4361$  로 文獻值<sup>10)</sup>의 數値와 一致하였다. (Packing materials 는 3-4mm 의 glass tubing 을 사용함)

(3) DL-1-Aminopropyl phosphonic Acid 의 합성

1/—四 口 Flask 에 교반기 滴下漏斗 溫度計 還流冷却機를 장치하고 Flask 內에 Hydrazine(Anhydrous 97%) 32.2gr (1mole)를 넣고 常溫에서 반응용액을 격렬히 교반시켜주면서 Triethyl- $\alpha$ -phosphonobutyrate 125gr (0.5mole)를 3시간동안 서서히 적하하니 이때 반응물질의 溫度는 自發的으로 32°C 까지 上昇하였다.

滴下が 끝난후 反應물질을 30°C~35°C로 유

지시키면서 20시간 以上 激烈히 교반시켜주었다. 곧 過量의 Hydrazine 과 反應中生成된 Ethyl Alcohol 은 減壓下에 반응된 용액을 교반시키면서 분리제거시켰다.

이때 남은용액은 相當히 점도가 높은 용액이었다. 이것을 Icebath 上에서 -3~-5°C로 유지시키면서 약간의 냉수와 冷 Ether 300cc 를 加한다음 곧 冷鹽酸 50cc 를 격렬히 교반시키면서 서서히 적하하였다. 다음 Sodium nitrite 수용액(40gr  $\text{NaNO}_2$  을 75ml 의 물에 용해시킴)을 서서히 적하후 分離漏斗에 옮겨 Ether 층을 2/—Flask 에 담고 물층은 Ether 로 세번 抽出하여 합한다음 곧 Ethyl Alcohol 200c. c. 를 加하여 40시간 以上 常溫에 放置하여 두면 용액중에서 기포가 上昇함을 관찰할수가 있었다.

또한 Flask 밑면엔 흰 沈澱을 볼수있었다. Ether 와 미반응된 Ethyl Alcohol 을 완전히 제거하고 남은 노란溶液에 濃鹽酸 300ml 를 加하고 90°C 에서 40시간 還流시킨후 미반응된 過量의 鹽酸을 除去하고 2/—四口 Flask 에 옮겨담어 Ethyl Alcohol 400ml 를 加한후 Propylene Oxide 를 서서히 적하시키면서 반응용액을 격렬히 교반시켜 주었다. 곧 흰침전을 얻을수있고 Propylene Oxide 의 적하량은 반응용액에 존재하는  $\text{Cl}^-$  이온이 陰性으로 나타날때까지 가하였다. 이것을 냉장고에 하루방치후 침전을 吸引濾過하고 진공건조기 속에서 건조시켰다(40°C 하에서). 다시 물과 에틸알콜로 재결정하여 순수한 백색결정을 얻었다. (최후생성물 40gr, 수율 52%) 순수한 DL-1-Aminopropyl phosphonic Acid 0.1415gr 으로부터 얻은 中和當量値는 139 를 얻었다 (계산치 139) 이때의 중화적정곡선은 Fig. 1 와 같다. 또한 이화합물의 용점은 267°~268°C 이며 Ninhydrin Test 는 양성을 나타냈다. (Violet 색을 나타냄)

$\text{C}_3\text{H}_{10}\text{O}_3\text{PN}$  계산치(%) P: 22.26 N: 10.07

실험치(%) P: 22.20 N: 10.12

22.18 10.01

(4) DL-1-Aminopentylphosphonic Acid 의 합성

實驗(3)과 同一한 方法에 依하여 合成되었다. Hydrazine (Anhydrous 97%) 32.2cc (1 mole)와

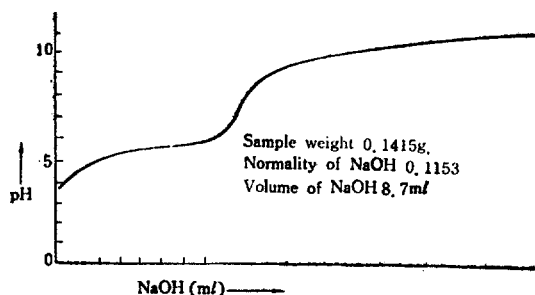


Fig. 1 Titration Curve for DL-1-Aminopropyl Phosphonic Acid

Triethyl- $\alpha$ -Phosphonocaproate 161gr (0.5mole)와의 반응으로부터純粹한結晶 DL-1-Aminopentyl phosphonic Acid 39gr (收率 49%)을 얻었다. 다시 물과 알콜로써 세번 재결정하여 얻은 이화합물 0.1721gr 으로부터 얻어진 中和當量 (N. E)은 166이며 融點은  $271^{\circ}\sim 272^{\circ}\text{C}$ 를 나타내었다.

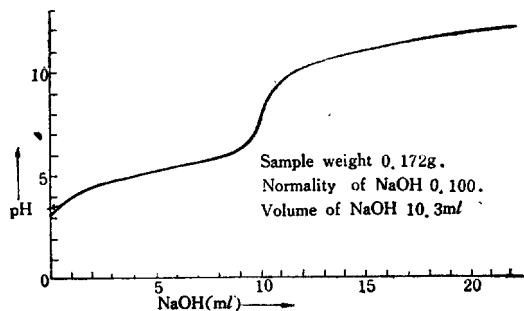


Fig. 2 Titration Curve for DL-1-Aminopentyl Phosphonic Acid

Ninhydrin Test는 양성을 나타내었다. 또한 중화곡선은 Fig. 2와 같다.

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_3\text{PN}$  계산치(%) P 18.53 N: 8.57  
실험치(%) P 18.40 N: 8.30  
18.20 8.22

#### (5) N-Acetyl-DL-1-Aminopropylphosphonic Acid의 합성

DL-1-Aminopropylphosphonic Acid 10gr (0.07mole)을 교반기 온도계 환류냉각기를 장치한三口 Flask에 넣고 100ml의 빙초산을 가하였다. 그러나 Phosphonic Acid는 용해되지 않았으나 反應物質을  $120^{\circ}\text{C}$ 로 가열시킨후 무수초산 15ml (0.16mole)를 添加하면 Phosphonic Acid는 완전히 녹아 反應물질은 투명한 용액으로되었다. 계속  $130^{\circ}\text{C}$ 를 유지시켜 4시간 還流시킨후 빙초산과 과량의 무수초산을 제거시키니 相當히 粘性을 갖는 物質을 얻었다. 여기에 소량의 빙초산을 添加하여 沸騰시킨후 불순물을 除去시켜서 냉각고에 24시간이상 방치하여 침전을 얻을수 있었다. 소량의 빙초산으로 재차 재결정하여 10.5gr의 결정을 얻었다. (收率 82%) 순수한 N-Acetyl-DL-1-Amino-propyl phosphonic Acid 0.1773gr 으로부터 중화당량 90(계산치 91)을 얻었으며 融點은  $188\sim 189^{\circ}\text{C}$ 를 나타내었다.

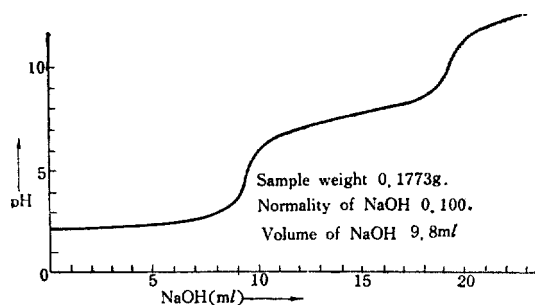


Fig. 3 Titration curve for N-Acetyl-DL-1-Aminopropylphosphonic Acid

Ninhydrin Test는 음성을 나타냈으며 중화적 중곡선은 Fig. 3과 같다.

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_4\text{PN}$  계산치(%) N 7.73 P: 17.12  
실험치(%) N 7.60 P: 17.08

#### (6) N-Acetyl-DL-1-Aminopentylphosphonic Acid의 합성

1-Aminopentylphosphonic Acid 5gr(0.03mole)을 250ml-Flask에 넣고 빙초산 50ml를 가하나

phosphonic Acid는 곧 완전히 용해되었다. 여기에 7.5ml의 무수초산(0.08 mole)을 가한후 150°C를 유지시키면서 4시간동안 還流시켰다. 반응이 끝난후 빙초산과 과량의 무수초산을 완전히 제거시킨후 다시 빙초산으로 재결정하므로써 순수한 화합물 5.3gr을 얻었다(수율 84%).

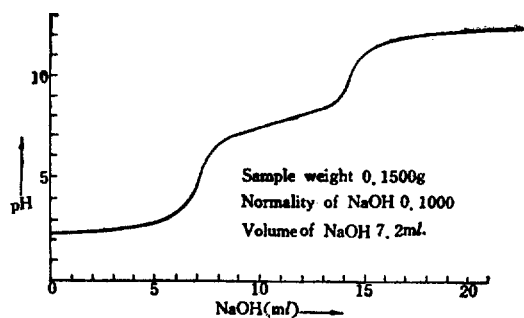


Fig. 5 Titration curve for N-Acetyl-DL-1-Aminopentyl phosphonic Acid

용점은 178°C이었으며 중화당량은 104(계산치 104.5)이고 중화적정곡선은 Fig. 5와 같았다. Ninhydrin Test는 음성을 나타냈다.

$C_7H_{15}O_4PN$  계산치(%) N 6.69 P 14.83

실험치(%) 6.63 14.18

6.50 14.60

[7] N-Benzoyl-DL-1-Aminopropyl phosphonic Acid의 합성

교반기 환류냉각기 온도계 滴下漏斗를 장치한 500ml-四口 Flask에 1-Aminopropyl phosphonic Acid 10gr(0.07 mole)를 채우고 50ml의 물을 넣어 용해시킨다음 2N-NaOH 100ml를 加하여 용액의 pH를 10~11로 만들고 Ice-Bath上에서(0°~-5°C로 유지시킴) Benzoyl Chloride 23.4gr(0.16 mole)를 반응용액에 2시간동안 서서히 滴下하여 주었다. 이때 反應物質을 大端히 激烈히 교반시켜 주었다. 반응용액은 점점 산성쪽으로 pH가 移動되어 2N-NaOH로써 pH를 9~10로 계속 유지시켜 주었다. 滴下가 끝난후 4시간동안 激烈히 교반시켜주었다. 다음 6N-HCl로

반용용액을 pH=1~2로 만들어 白色의 沈澱을 얻었다.

分液漏斗에 옮겨 Ether로 몇번 抽出하여 버리고 간단한 증류장치로 물을 除去시키므로써 다시 白色의 沈澱을 얻었다. 다시 이白色의 沈澱을 무수에틸알콜로 추출한후 Alcohol을 분리시켜 순수한 결정을 얻었다. 그러나 이 결정에 미량 존재하고있는 NaCl을 완전히 제거하기 위하여 이온교환수지관(Dowex 50 Resin Column H<sup>+</sup>형)에 통과시킨후 용제로 사용된 물을 제거함으로써 순수한 결정을 얻었다. 빙초산으로 재결정하여 최종화합물 14gr을 얻었다(수율 82%).

이 화합물 0.1389g으로부터 중화당량 121을 얻었고, 融點은 184~185°C이었으며 적정곡선은

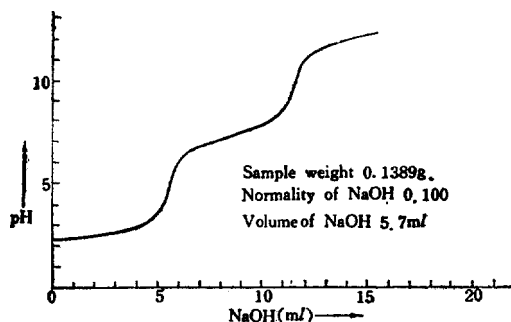


Fig. 4 Titration curve for N-benzoyl-DL-1-Aminopropyl phosphonic Acid

Fig. 4와 같다. 그리고 Ninhydrin Test는 음성을 나타내었다.

$C_{10}H_{14}O_4PN$  이론치(%) N: 5.76 P: 12.75

실험치(%) N: 5.70 P: 12.60

5.60 12.55

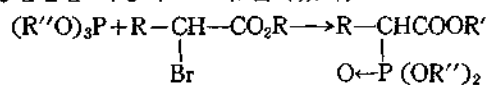
[8] N-Chloroacetyl-DL-1-Aminopentyl phosphonic Acid의 합성

N-Benzoyl 유도체의 合成方法과 同一한 方法으로 試圖하였으나, 最後로 얻은 노란빛의 粘性의 溶液은 Ninhydrin Test에서 음성을 나타내었다. 그리고 Methanol Ethanol, isopropyl alcohol, Acetic Acid 등 有機溶媒로부터 結晶化를 시도하여보았다. 그러나 순수한 결정을 얻지못하였다.

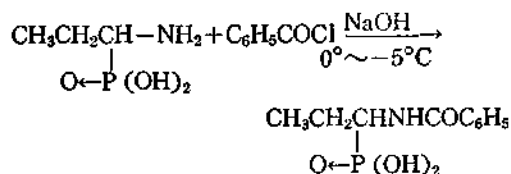


일반적으로  $\alpha$ -아미노산들이 Ninhydrin 반응에서 청자색을 나타내었던바와 마찬가지로 새로이 합성된  $\alpha$ -Aminophosphonic acid 들도 Ninhydrin 반응에서 청자색을 나타내었다. 그러나 이들의 질소유도체들은 음성을 나타내었다. (색의 변화가 없음)

Triethyl- $\alpha$ -phosphonobutyrate (Caproate)의 합성은 一般的인 合成方法에 依하였다. 1957년 Ackerman 과 Chladek<sup>10)</sup>는  $C_{14}\sim C_{18}$ 의  $\alpha$ -Bromo-Carboxylic Acid의 Ethylester와 Triethylphosphite와의 반응에서 각각의 Triethyl- $\alpha$ -phosphonate를 合成하여 이들화합물의 물리적 화학적 제성질들을 계통적으로 報告하였다.

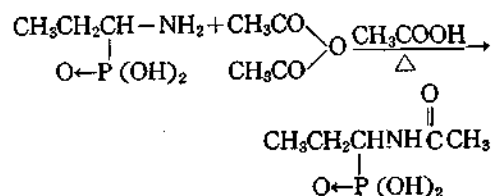


Aminophosphonic Acid의 질소유도체의 합성은 Schotten-baumann 法<sup>11)</sup>에 의하여 시도하였다.



上記의 反應式에 依한 N-Benzoyl 유도체의 수율은 反應中の 반응용액의 교반정도에 따라 크게 좌우되어 격렬한 교반에 의하여 보다 좋은 수율을 올렸다. Chamber<sup>3)</sup>는 反應中 副産되는 NaCl를 분리하는데 Methyl Alcohol을 사용하였으나, 대신 Ethyl Alcohol<sup>4)</sup>을 사용함으로써 보다 높은 수율을 올릴수가 있었다. N-Chloroacetyl 유도체를 합성하기 위하여 역시 상기와 同一한 方法으로 시도하여 보았으나, 最後로 얻은 生成物을 固體化하지 못하고 점성(粘性)이 있는 노란빛의 용액으로 얻어졌다.

N-Acetyl의 유도체들은 빙초산용매하에 무수



초산과 반응시키므로써 쉽게 결정을 얻을수가 있었다.<sup>12)</sup>

본실험에서 합성된 모든 인질소화합물들은 Microkjeldahl<sup>13)</sup> 법에 의하여 질소원소를 분석하였으며 인(P)원소분석은 Fleischer<sup>14)</sup>에 의한 연소후라스크법에 의하였다. KBr-Pellet 方法에 의하여 얻은 적외선스펙트럼<sup>15)</sup>은 다음과 같았다.

Assignment of Absorption Bands of DL-1-Amino alkyl phosphonic acids,  $\text{CM}^{-1}$

Frequency $\text{cm}^{-1}$	bond structure
2920-2780(s)	N-H (신축운동)
1520-1580(s)	N-H (Bending)
1455, 1383(w)	C-CH <sub>3</sub> (asymmetrical bending과 symmetrical bending)
1240, 1164(s)	P→O
920~940	P-OH

## 참 고 문 헌

- 1) J. Finkelstein *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2397 (1946)
- 2) G. M. Kosolapoff. *ibid* **69**, 2112 (1947)
- 3) M. I. Kabachnik, and T. Ya. Medved, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **83**, 689 (1952)
- 4) M. E. Chamber and G. M. kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5278 (1953)
- 5) M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature* **184** 901 (1959)
- 6) J. D. Thayer. H. J. Magnuson. M. S. Grauatt *Antibiotic & Chemotherapy* **3**, 256 (1953) *C. A.* **47**, 10056f (1953)
- 7) J. R. Chamber, and A. F. Isbell, *J. Org. Chem.* **29**, 832 (1964)
- 8) 김용준, "화학과 공업의진보" **6**, 336 (1964)
- 9) A. F. Isbell. 7th International Cong. of Biochem. Tokyo, abstracts, **II**, 447 (1969)
- 10) B. Ackerman and R. H. Chlader, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6524 (1957)

- 11) C. Schotten, *Ber.*, **17**, 2544 (1884)
- 12) J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.* **178**, 503 (1949)
- 13) Steyermark "Quantitative Org. microanalysis" (1954)
- 14) K. D. Fleischer, *Anal. Chem.* **30**, 152 (1958)
- 15) Lange Hand Book of chemistry 10th Mc Graw Hill.
- 16) L. J. Bellamy, *The IR Spectra of Complex molecules* (1959)