DAEHAN HWAHAK HWOEJEE
(Journal of the Korean Chemical Society)
Vol. 15, Number 5, 1971
Printed in Republic of Korea

DL-1-Amino Alkyl Phosphonic Acid 와 그 유도체들의 합성 (II)

조경연 · 김덕찬 · 김용준
고려대학교 이공대학 화학공학과
(1971. 8. 4 접수)

Synthesis of *DL*-1-Amino Alkyl Phosphonic Acids and Their Derivatives (II)

Kyung Yeon Cho, Duck Chan Kim and **Yong Joon Kim**
Detartment of Chemical Engineering, College of Science and Engineering, Korea University
(Received Aug. 4, 1971)

Abstract Six previously unreported N-acylated-*DL*-1-amino alkyl phosphonic acids were prepared;

N-Acetyl-*DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid
N-Benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid
N-Benzoyl-*DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid
N-Benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid
N-Acetyl-*DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid
N-Acetyl-*DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid

The first four compounds were characterized, and the last two compounds were obtained in the crude oil state.

The above three *DL*-1-amino alkyl phosphonic acids were synthesized from iso-valeric acid, iso-caproic acid and β-methyl valeric acid using Hell-Volhard-Zelinsky reaction, the condensation reaction with triethyl-phosphite and the modified Curtius Reaction.

Iso-caproic acid and β-methyl valeric acid were prepared by the conventional methods.

서 론

유기 인화합물중 아미노산과 비슷한 구조를 이루고 있는 amino-alkyl-phosphonic acid는 생물체에서의 추출물중에서 발견되었으며[1,2] 생물체 조직내에서 생화학적 기능을 나타낸다고 알려져 있다[3,4,5].

이 화합물의 합성방법은 Chambers와 Isbell[6]이 phosphono acetic ester와 hydrazine을 축합반응시켜 curtius-degradation 반응을 통하여 그 이전의 방법[7,8]에 비하여 대단히 높은 수율로 얻음으로써 확립 되었다.

Isbell[9]은 1967년 일본의 동경에서 개최 되었던 제 7차 국제생화학회에서 이와같은 경로를 거쳐 여러종류의 amino-alkyl phosphonic acid를 합성하여 체계화 하였음을 보고하였다. 그러나 아직까지 그는 어떤종류의 학술지에도 이화합물들 각각에 대한 자세한 것을 발표하지는 않았다.

전보에서[14] 저자들은 Isbell의 발표한 합성 경

로를 따라 *DL*-1-amino pentyl phosphonic acid 와 *DL*-1-amino propyl phosphonic acid 를 합성하고 이들의 N-acetyl 및 N-*b*enzoyl 유도체들을 합성하였음을 보고 하였다.

본보에서는 같은 합성경로에 의하여 Isbell 에 의하여 합성되었다고 발표된 것들 중에서 자연에 존재하는 필수 아미노산에 해당하는 구조를 가진 *DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid(valine 구조에 해당) , *DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid(leucine 구조에 해당) 및 *DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid(*iso*-leucine 구조에 해당)을 얻었고 지금까지 보고된 바 없는 이들의 N-acetyl 및 N-*b*enzoyl 유도체들을 합성하여 각각의 물리적 화학적 성질을 검토하였다.

이들 화합물들은 광학 활성체이므로 앞으로 이들의 광학이성질체의 분리 또한 연구 대상이 될것이다.

실 험

분석방법 Beckmann zeromatic type Ⅱ pH meter 를 사용하여 전위차 적정곡선을 구하였고 I. R-spectrum은 Hitachi-Grating infrared spectrophotometer EPI-G2 를 사용 측정 하였다.

질소의 정량에는[10] Kjeldahl 장치를 인의 정량분석에는 Fleischer method[11] 에 의한 Schöringer cumbustion flask 를 사용 하였다.

굴절율의 측정에는 Shimadzu Abbe refracto meter 를 비중의 측정에는 Shimadzu 비중 천칭 F형을 각각 사용하였다.

합성 *iso*-Valeric acid 는 E·Merck 제품의 1급 시약을 정제하지않고 사용하였고 β-methyl valeric acid 는 *sec*-butyl alcohol 을 bromination, ethyl malonate 와 반응시켜 ethyl-*sec*-butyl malonate를 합성, 가수분해와 탈탄산을 거쳐 얻어진 것을 사용하였다. *iso*-caproic acid 는 *iso*-amyl alcohol 을 bromination 하여 얻은 *iso*-amyl bromide 를 NaI 촉매로 NaCN 과 24시간 가열, 환류 *iso*-amyl cyanide 를 합성하고 산촉매 가수분해로 합성하여 사용하였다[12].

Ethyl-α-bromoester. 1 mole 의 유기산을 65~75°로 예열하고 1.2mole thionyl chloride 를 3시간 동안 적가 한후, 70~85°C 로 반응 혼합물의 온도를 올리고 1.2mole bromine 을 4시간 동안 천천히 가하여 75~85°C 에서 15시간 환류시켰다. Ethanol(Abs.) 225m*l* 를 3시간에 가하고 실온으로 냉각한후 $NaHCO_3$ 로 중화 drierite 를 가하여 탈수 시킨후 감압하에서 분별증류 하였다. (*Table* 1)

Table 1. Ethyl-α-bromo ester

$$R-\underset{\underset{Br}{|}}{CH}-CO_2C_2H_5$$

R	B. P. °C	n_D	Specific Gravity	Yield%
$(CH_3)_2CH-$	58~61 /3mmHg (186	1.4460[25]	1.2776[12])*	78
$CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{\vert}}{C}H-$	64~67 /2mmHg	1.4521[25]	1.2380[25]	80.5
$(CH_3)_2CHCH_2$	54~55 /1mmHg (202 204)***	1.4499[28]	1.2265[28]	87

*Handbook of chemistry and physics, 47th. ed. Chemical Rubber Co. Ohio, U. S. A. 1966 PC-224 (Beilstein, Vol. Ⅱ, No. 2. Berlin, Germany, 1957, P. 279)

**We could not find the reference.

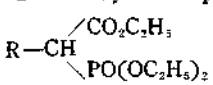
***Handbook of chemistry and physics, PC-455 (Beilstein, Vol. Ⅱ No Ⅰ p142)

Triethyl-α-phosphonates B. Ackerman 과 D. Swern 이 발표한 방법[13]에 따라 1mole ethyl-α-bromo ester 와 1.5mole Triethylphosphite 를 180° 에서 반응시켜 합성하였다. (*Table* 2)

측정된 I·R-Spectra 의 absorption band 는 다음과 같았다.[15]

Absorption band, cm^{-1}	Assignment
1735~1740	C=O
1450	CH—P
1262	P→O
1153~1160	P—O—Et
1040~1030	C—OP
986~972	P—OC

Table 2. Triethyl-α-Phosphonates



R	B. P°C	n_D	Specific Gravity	Yield
$(CH_3)_2CH$—	117/2mmHg	1.4381^{25}	1.0310^{25}	54
	(85~85.5/0.1mmHg	1.4344^{25}	1.0543^{25})*	
CH_3**				
CH_3CH_2CH—	81/1mmHg	1.4498^{25}	1.0934^{25}	61
$(CH_3)_2CHCH_2$	143/2mmHg	1.4352^{25}	1.0756^{25}	74
	(95~97/0.15mmHg	1.4319^{25}	1.037^{25})*	

* A. F. Isbell, Texas A & M university, personal communication, 1969.

** This compound has been not unreported.

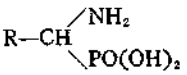
***DL*-1-amino alkyl phosphonic acid** chambers와 Isbell[6]의 방법을 그대로 사용하여 합성하였다.

97% hydrazine을 사용하였고 반응온도는 50°를 유지시켰다. sodium nitrite와 염산을 반응시킨후 다시 염산으로 가수분해 시켜 propylene oxide를 가하여 결정을 얻었다.

Ninhydrin과 가열하였을때 보라색을 내었다. 각각의 전위차 적정곡선은 *Fig* 1, 2, 3에 나타냈다〈*Table* 3〉.

KBr-Pellet에 의하여 얻어진 I·R-spectra의 absorption band는 다음과 같았다[15].

Table 3. *DL*-1-amino alkyl phosphonic acids



R	M. P°C		N%	P%	N. E	Yield %
$(CH_3)_2CH$—	203	Calcd.	9.1	20.1	153	21
		Found	9.0	19.9	152	
	(280~281)*					
CH_3						
CH_3CH_2CH	201	Calcd	8.4	18.5	167	23
		Found	8.2	18.4	166	
	(271~272)*					
$(CH_3)_2CHCH_2$—	264	Calcd	8.4	18.5	167	28
		Found	8.2	18.3	167	
	(280~281)*					

* A. F. Isbell Texas A&M university, Personal Communication, 1969

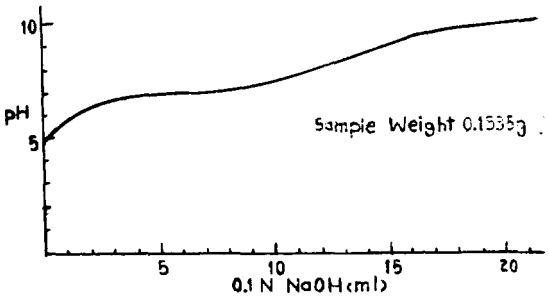


Fig. 1 Titration curve for *DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid.

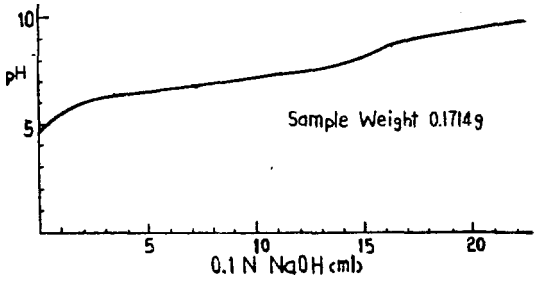


Fig. 2 Titration curve for *DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid

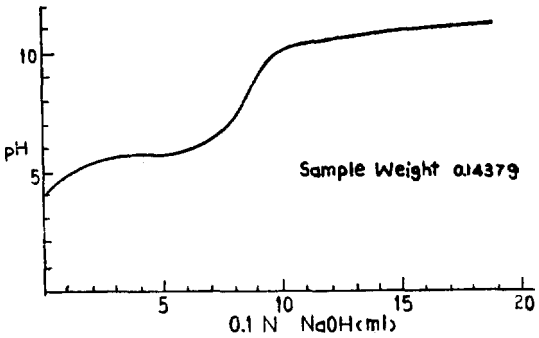


Fig 3. Titration curve for *DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid.

Absorption band, cm^{-1}	Assignment
3450	N—H(Stretching Vibration)
1640	N—H(Bending vibration)
1460	CH—P

1250	P→O
1090	C—N
950	P—OH

N-Acetyl-*DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid 5g의 *DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid를 50m*l*의 빙초산과 가열하였다. 이때 *DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid는 용해되지 았았으며 7.5g의 acetic anhydride를 가하고 비등 시켰을때 밝은 용액으로 되었다. 끓는 온도(124°)로 가열하는 동안 다시 백색으로 하여졌다가 다시 용해 되었다. 124°C에서 3시간 가열, 환류시키고 감압하에서 증발 건조시켜 황색의 점도가 높은 물질을 얻었다. 빙초산에 가열 용해하고 냉동한후 실온에 잠시 방치하는 동안 모두 용해되어 본래의 점도 높은 상태로 되돌아가 결정화 시키지 못하였다. Ether, dioxane등의 용매에 대하여도 같은 결과를 얻었으며 반응중의 혼탁한 백색 혼합물로 부터도 동일한 현상을 나타내었다.

N-Acetyl-*DL*-1-amino-2-methyl butyl Phosphonic acid 5g의 *DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid를 빙초산과 acetic anhydride와 반응시켰으나 *DL*-1-amino-2-methyl phosphonic acid의 경우에서와 동일한 결과를 얻었다.

N-Acetyl-*DL*-1-Amino-3-methyl butyl phosphonic acid 5g의 *DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid에 50m*l*의 빙초산을 가하여 용해시키고 7.5g acetic anhydride를 가하고 124°C에서 3시간 동안 환류시켰다.

반응 혼합물을 감압하에서 증발 건조하여 황색의 고체를 얻었고 acetic acid에 재결정 하여 5.7g의 백색 결정을 얻었다. (수율 61.5%)

융점은 202°C, 중화당량은 208(계산치 209)이었으며 전위차 적정곡선은 *Fig*4와 같았다.

$C_7H_{16}O_4NP$ 계산치(%) N 6.7 P14.8

실험치(%) N 6.6 P14.6

KBr-pellet에 의하여 얻어진 I.R-spectra의 absorption band는 다음과 같았다[15].

Absorption band cm^{-1}	Assignment
3270	N—H
1590	C=0

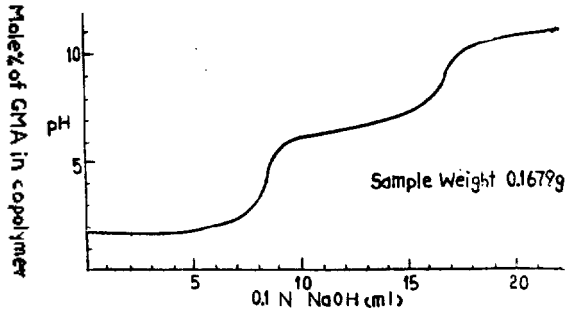


Fig. 4 Titration curve for N-Acetyl-*DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid.

1472	CH—P
1255	P→O
1140	C—N
968	P—OH

N-Benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid 5g의 *DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid를 10m*l*의 물과 20m*l*의 2*N*-NaOH에 용해시켜 ice-bath에서 −5~0°로 유지하고 2*N*—NaOH를 가하여 pH 10으로 조절한후 맹열히 교반하면서 12-g의 bnezoyl chloride를 1시간 동안 적가 하였다. 반응이 진행됨에 따라 산성으로 pH가 변하였고 2*N*-NaOH를 연속적으로 가하여 pH 9—10을 유지 시켰다.

Benzoyl chloride를 도두 가한후 4시간 동안 반응 혼합물을 맹열히 교반하여 주었다. 6*N*-HCl을 가하여 pH 1~2로 하고 부반응 물질인 benzoic acid를 ether로 추출 제거 하였다. 물층을 분리하여, 감압하에서 증발 건조하여 얻은 백색의결정에 소량의 ethanol(abs.)을 가하여 가열, 용해되지 않는 불순물(주로 NaCl)을 제거 하였다 나머지 미량의 Na^+는 이온교환수지관(Dowex 50 resin column. 직경 3cm 높이 30cm, 3*N*-HCl로 활성화 시킴)을 통과 시켜 제거 하였다.

수용액을 다시 감압 증발, 건조하여 백색의고체를 얻었고 빙초산으로 재결정하였다. 측정된 융점은 184°C, 중화당량은 254(계산치 257)이었다. *Fig* 5는 전위차 적정곡선 이다.

$C_{11}H_{16}O_4NP$ 계산치 N% 5.5 P 12.1

실험치 N 5.3 P 12.0

N-Benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl butyl phos-

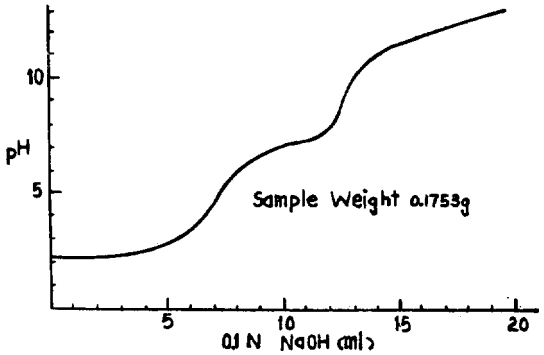


Fig. 5 Titration curve for N-Benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid.

phonic acid. 5g의 *DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid와 12g benzoyl chloride를 사용

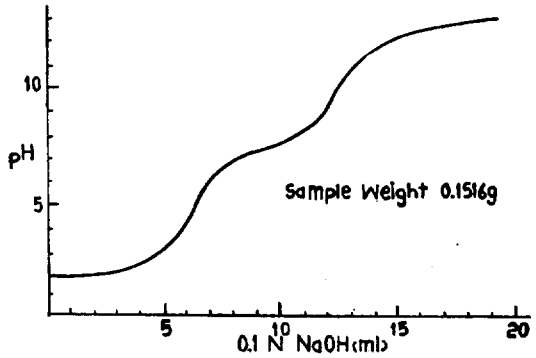


Fig. 6 Titration curve for N-Benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid.

하여 N-benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid와 같은방법으로 2.7g(수율34%)을 합성 하였다. 측정한 융점은 188°, 중화당량은 270(계산치 271)이었다. *Fig.* 6은 전위차 적정곡선 이다.

$C_{12}H_{18}O_4NP$ 계산치 N% 5.2 P% 11.4
실험치 N 5.2 P 11.3

N-Benzoyl-*DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid 5g의 *DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid로부터 N-benzoyl-*DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid에서와 같은 방법으로 3.9g(수율 49%)을 얻었고 융점은 190°,

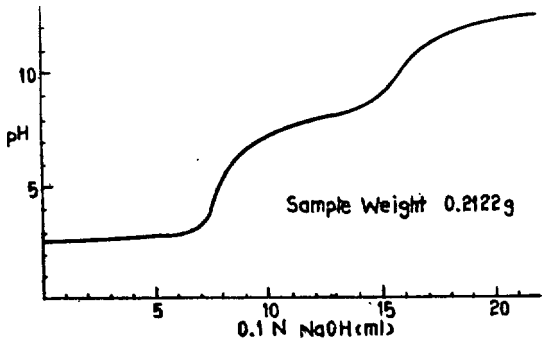


Fig 7. Titration curve for N-Benzoyl-*DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid

중화당량은 270(계산치 271)이었다. *Fig.* 7은 전위차 적정곡선 이다.

$C_{12}H_{18}O_4NP$ 계산치(%) N 5.2 P 11.4
실험치(%) N 5.1 P 11.2

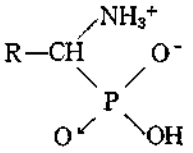
KBr-pellet에 의하여 얻어진 I-R-Spectra의 absorption band는 다음과 같았다[15].

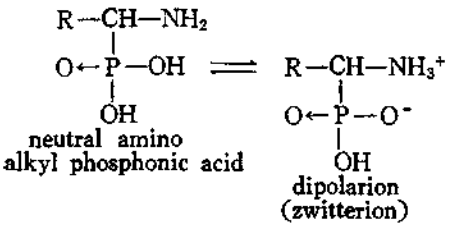
Absorption band, cm^{-1}	Assignment
3450	N—H
1630	C=O
1463	CH—P
1260	P→O
1050	C—N

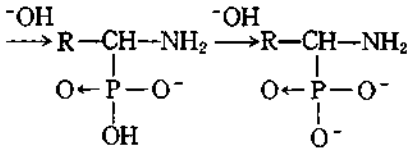
결과 및 고찰

DL-1-amino alkyl phosphonic acid는 물에 잘 용해하며 alcohol, ether 등에 불용이었다. 이들의 합성에서 다른 경우[6,14]에서 보다 그 수율이 낮은 것은 α위치의 탄소에 인접해 있는 methyl기의 입체효과 때문인 것으로 추측된다. 또한 전위차 적정곡선에서 *DL*-1-amino-3-methyl butyl phosphonic acid(*Fig* 3)는 하나의 큰 굴곡을 나타내는데 비하여 *DL*-1-amino-2-methyl propyl phosphonic acid(*Fig.* 1)와 *DL*-1-amino-2-methyl butyl phosphonic acid(*Fig.* 2)는 완만한 곡선을 나타내었다. 이도 또한 인접한 methyl기의 입체효과에 의하여 그 산성도(acidity)가 낮아지기 때문인 것으로 추측된다.

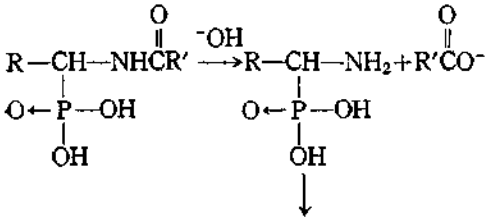
Amino alkyl phosphonic acid는 아미노산에서와 마찬가지로 분자내에서 internal salt를 이루

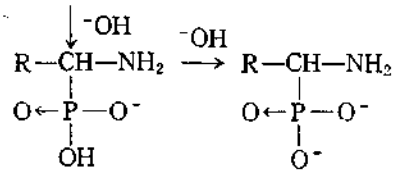
는 zwitterion  을 형성하여 전위차 적정곡선에서 하나의 굴곡을 나타내며, 200°C 이상의 높은 융점을 가지며, 물에 잘녹고 일반적인 유기용매에 잘 녹지 않으며 *n*-acylation 에서의 수율이 낮아지는 것으로 생각되었다. 중화반응식은 다음과 같을 것으로 보여졌다.





N-acyl 유도체들은 물, 알콜에 잘 녹고 ether, acetone, acetic acid, dioxane 등에 잘 녹지 않았다. 또한 모체인 *DL*-1-amino alkyl phosphonic acid 보다 낮은 융점을 가지며 전위차 적정곡선에서 2개의 큰 굴곡을 나타내었다. 이것은 강한 전자 유인성 기인 카보닐기가 도입되어 zwitterion의 형성을 방해하기 때문인것으로 추측할수 있었다. 중화 반응식은 다음과 같은 것으로 보여졌다.





참 고 문 헌

(1) M. Horiguchi & M. kandatsu, *Nature.*, **184**, 901 (1959).

(2) (a) J. S. Kittredge & E. Robert, *Biockem.*, **1**, 624 (1962).

(b) J. S. Kittredge & R. R. Hughes, *ibid*, **3**, 991 (1964).

(3) V. L. Ryhkoo & M. I. Kabachnik, *Dokl. Akad, Nauk, SSSR*, **98**, 849 (1954); C. A., **49**, 3404b (1955).

(4) J. D. Thayer, H. J. Magnuson & M. S. Gravatt, *Antibiotics* and *Chemography*, **3**, 256 (1953); C. A., **47**, 10056f (1953).

(5) Olarte & Jarge, *Ciencia* (Mexico), 17, 71 (1957); C. A., **52** 8281a (1958).

(6) J. R. Chambers & A. F. Isbell, *J. Org. Chem.*, **29**, 832 (1964).

(7) M. I. Kabachnik & T. Ya. Medved, *Dokl.* Akad. *Nauk. SSSR.*, **83**, 699 (1952).

(8) M. E. Chalmers & G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5278 (1953).

(9) A. F. Isbell, Abstracts Ⅱ 7th International Congress of Biochemistry, Tokyo, Japan. August 19, 1967 P. 447.

(10) Al. Steynark, Quantitative Organic Microanalysis. The Blakiston Co., Philadelphia, U. S. A. 1951.

(11) K. D. Fleischer, *Anal. Chem.*, **30**, 152(1958).

(12) H. R. Hass (J. R. Marshall, *Ind. Eng. Chem.*, **23**, No. 4, 352 (1931).

(13) B. Ackerman, R. M. Chladek & D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6524 (1957).

(14) 조경연, 김덕찬, 김용준, 본지, **15**, 15(1971).

(15) a. R. L. McConnell and H. W. Coover, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4453 (1956).

b. D. Swern, et al., *ibid* **78**, 4444(1956).

c. D. Swern, et al., *ibid* **80**, 63336 (1958).

d. A. F. Isbell, et al., *J. Org. Chem.*, **84** 755 (1969).