

光學 활성을 갖는 1-Aminoalkylphosphonic Acid의 合成

趙成基·金容駿[†]

고려대학교 공과대학 화학공학과
(1988. 10. 27 접수)

Synthesis of Optically Active 1-Aminoalkylphosphonic Acids

Sung Ki Cho and Yong Joon Kim[†]

Department of Chemical Engineering, Korea University, Seoul 136-701, Korea

(Received October 27, 1988)

요 약. Diethylaminomethylphosphonate와 chiral 시약인 (S)-(-)-2-hydroxy-pinan-3-one으로부터 만든 Schiff 염기를 알킬화하여 광학 활성을 갖는 (+)-1-aminoalkylphosphonic acid를 합성하였으며, (S)-(-)-2-hydroxy-pinan-3-one을 광학 분할제로 사용하여 만든 diethylaminobenzylphosphonate의 Schiff 염기로부터 관 크로마토그래피 방법으로 (±)-1-aminobenzylphosphonic acid를 광학 분할하였다.

ABSTRACT. An efficient asymmetric synthesis of (+)-1-aminoalkylphosphonic acids is achieved by alkylation of Schiff base, prepared from diethylaminomethylphosphonate and (S)-(-)-2-hydroxy-pinan-3-one as a chiral reagent, and a new method of column chromatographic resolution of (±)-1-aminobenzylphosphonic acid via its Schiff base with (S)-(-)-2-hydroxy-pinan-3-one is described.

서 론

Chavane¹은 그가 합성한 수 종의 탄소-인(C-P) 결합을 갖는 화합물이 상당히 안정하다는 것을 발견하고 자연에는 아미노산과 구조가 유사한 aminophosphonic acid가 존재할지도 모른다고 발표한 이후, Horiguch²는 양의 전위에 있는 ciliate protozoa에서 2-aminoethylphosphonic acid를 분리하여 생체내의 aminophosphonic acid의 존재를 최초로 확인하였다. 그후 여러 종류의 aminophosphonic acid가 인체를 포함하여 원생동물에서 포유동물에 이르는 각종 생물체의 조직에서 계속 발견되고 있다.

생체내에서 발견된 aminophosphonic acid의 생합성과 분해에 관한 메카니즘은 아직까지 확실하게 규명되지 않고 있으며, 현재로는 리피드 또는 아미노산과의 관계로부터 이의 메카니즘과 생체내의 역할을 밝히려는 연구가 진행되고 있다.

Aminophosphonic acid는 아미노산의 대사에서 효소의 억제제 및 기질로 작용하여, 베타락탐계 항생물질과 마찬가지로 박테리아 세포벽의 생

합성을 방해하기 때문에 그람양성 및 그람음성 박테리아를 강하게 억제하는 항생효과를 나타낼 뿐만 아니라 대사 길항물질로도 작용한다.

일반적으로 자연에 존재하는 1-아미노산은 광학 활성을 나타내며 광학 활성 이성질체에서 어느 하나는 다른 이성질체보다 훨씬 강한 생물학적 활성을 갖고 있다고 알려져 있다. 아미노산과 구조가 유사한 1-aminoalkylphosphonic acid에서도 같은 결과가 예상된다. 지금까지 대부분의 생물학적 연구는 라세미체의 1-aminoalkylphosphonic acid를 사용하여 수행되어 확실한 생물학적 활성의 정도를 관찰하기에는 많은 제한이 따르기 때문에 1-aminoalkylphosphonic acid의 광학 활성 이성질체가 요구되고 있는 실정이다.

광학 활성을 갖는 1-aminoalkylphosphonic acid는 라세미체를 광학적으로 분할하거나 비대칭 합성으로 만들 수 있다. 1-Aminoalkylphosphonic acid 라세미체의 광학적 분할방법에는 광학 분할제(광학 활성을 갖는 산 및 광학 활성을 갖는 아민)를 사용하여 1-aminoalkylphosphonic

acid의 부분 입체 이성질체의 염을 형성하는 방법과 aminoacylase와 같은 효소를 사용하는 방법⁶이 있다.

광학 활성을 갖는 산으로는 dibenzoyl-L-(+)-tartaric acid⁷, L-(+)-tartaric acid⁸, D-(-)-mandelic acid⁹ 그리고 dibenzoyl-L-(+)-tartaric anhydride¹⁰가 사용되며, 광학 활성 염기로는 (+)- 또는 (-)-phenylethylamine^{11,12}, (-)-ephedrine¹³, brucine¹⁴, quinine¹⁵ 등이 사용된다.

1-Aminoalkylphosphonic acid의 비대칭 합성은 imine에 dialkylphosphite 또는 trialkylphosphite의 첨가반응¹⁶, R-(+)- 또는 S-(-)-1-phenylethylamine을 사용하는 Mannich 반응¹⁷, 비대칭 촉매 수소화반응¹⁸, ethylene에 N-glycosyl-C-dialkoxyposphonylnitrone의 1,3-dipolar cycloaddition 반응¹⁹, N-glycosylnitrone에 dialkylphosphite의 친핵 첨가반응²⁰, 광학 활성 1-aminoalkylphosphonous acid의 산화²¹와 같은 여러가지 반응으로 이루어진다.

최근 (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one을 아미노산의 비대칭 합성에 사용하여 높은 광학 활성을 갖는 1-아미노산의 합성에 관한 연구²²가 활발할 뿐 아니라, 광학 분할제로도 많이 사용되어 광학적으로 순수한 여러가지 아미노산이 합성되었다²³. 그러나 광학 활성을 갖는 1-aminoalkylphosphonic acid의 합성에서 chiral Schiff 염기의 알킬화반응이 시도된 적이 없었기 때문에 본 연구에서는 (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one과 diethylaminomethylphosphonate로부터 Schiff 염기를 만들고, 알킬화 반응시켜 광학 활성을 갖는 1-aminoalkylphosphonic acid의 비대칭 합성을 최초로 시도하였으며, 1-aminoalkylphosphonic acid 라세미체의 광학 분할에서 많은 시간과 노력이 필요되는 분별 재결정 방법을 피하고 관 크로마토그래피 방법을 사용하여 (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one과 diethyl-(±)-1-aminobenzylphosphonate로부터 얻어진 부분 입체 이성질체인 두개의 Schiff 염기로부터 광학적으로 순수한 1-aminobenzylphosphonic acid를 분리하고자 하였다.

실 험

시약 및 기기.

(R)-(+)- α -pinene은 Fluka제 특급 시약, triethylphosphite 및 diethylphosphite는 Tokyo kasei제 EP급 시약 그리고 borontrifluoride etherate는 Merck제를 사용하였다.

녹는점은 Mettler F61mp apparatus(Orion Res. Inc.), IR spectrum은 Beckmann acculab T. M. I. spectrophotometer, ¹H-NMR spectrum은 Varian EM-360(80 MHz) spectrophotometer, 광 회전도는 JASCO DIP-40 digital polarimeter 그리고 원소분석은 Perkin Elmer model 240 CHN 원소분석기를 사용하여 측정하였다.

합 성

1. 출발 물질의 합성

(S)-(-)-2-Hydroxypinan-3-one²⁴은 (R)-(+)- α -pinene을 아세톤 수용액의 중성조건에서 potassium permanganate로 산화시켜 얻을 수 있으며, diethylaminomethylphosphonate는 diethylphthalimidomethylphosphonate²⁵를 hydrazine hydrate로 phthalyl기를 제거하여 50%의 수득율로 합성할 수 있었고, diethyl-(±)-1-aminobenzylphosphonate²⁶는 diethylphosphite, 벤즈알데히드, 암모니아가스를 Mannich 반응시켜 70%의 수득율로 얻을 수 있었다.

2. 광학 활성 1-Aminoalkylphosphonic Acid의 비대칭 합성

2.1 (S)-(-)-2-Hydroxypinan-3-one과 Diethylaminomethylphosphonate로부터 Schiff 염기의 합성. Diethylaminomethylphosphonate 11.0g(0.066몰)과 borontrifluoride etherate 0.1g, (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one 5.55g(0.033몰)을 벤젠 80ml에 녹이고 질소 대기하에서 4시간 환류시켰다. 반응이 진행되는 동안 생성되는 물은 molecular sieve type 4 A를 충전시킨 Daen-Stark trap으로 제거하였다. 감압 농축시켜서 얻은 노란색의 잔유물을 관 크로마토그래피(70~230 mesh 실리카겔)로 분리하였다.

에테르-헥산(1:3) 혼합용매를 사용했을 때 먼저 나오는 유출액은 대부분 미반응의 ketol이었으며 이 ketol이 전부 유출된 다음 에테르-헥산(1:1) 혼합용매를 사용하여 순수한 Schiff 염기를 얻을 수 있다.

수득량 : 8.9 g (85%) ; R_f : 0.24 (에테르 - Hexan 1 : 1) ; IR (neat) : 3400 (OH), 1630 (C=N), 1220 (P=O), 1030 cm^{-1} (P-O-C) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 0.86 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$), 1.3~1.5 (m, 12H, $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$, $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 1.7~2.3 (m, 6H, cyclic CH), 2.6 (s, 1H, OH), 3.5~4.6 (m, 6H, $2\text{CH}_2\text{-O-P}$, $\text{CH}_2\text{-N}$). 원소분석 $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$: 실험치 C : 57.12%, H : 8.54%, N : 4.36% ; 계산치 C : 56.784%, H : 8.83%, N : 4.42%.

2.2 (+)-1-Aminoethylphosphonic Acid의 합성. 질소 대기하에서 -78°C 로 냉각시킨 tetrahydrofuran (THF) 10 ml에 lithium diisopropylamide (LDA) 0.022몰을 녹인 용액에 THF 10 ml에 Schiff 염기 3.17 g (0.01몰)을 녹인 용액을 가한 다음 30분 교반시켰다. 이 반응물에 methyl iodide 2.84 g (0.02몰)을 넣어 -78°C 에서 3시간 더 반응시켰다. 반응물의 온도가 실온에 이르도록 방치한 다음 1N 염산을 가하여 중화시키고 감압 증발하여 용매를 제거시켰다. 점성이 강한 잔유물을 6N 염산 30 ml를 가하여 24시간 환류시켰다. 이 용액을 감압 농축시킨 다음 활성탄으로 처리하고 여과한 후 다시 감압 농축시켰다. 생성된 점성이 큰 무색의 잔유물을 에탄올 40 ml에 녹인 다음 더 이상 침전이 생기지 않을 때까지 propylene oxide를 가하였다. 침전된 (+)-1-aminoethylphosphonic acid를 여과하고 에탄올로 세척한 다음 건조시키고 물과 에탄올로 재결정하였다.

수득량 : 0.83 g (71%) ; 녹는점 : $275\sim 277^\circ\text{C}$ (문헌치¹⁰ : $278\sim 279^\circ\text{C}$) ; $[\alpha]_D^{20} + 128^\circ$ (c 1, 1N NaOH), 문헌치¹⁰ $[\alpha]_D^{20} + 16.8^\circ$ (c 1, 1N NaOH) ; IR (KBr) : 3200~2000 (OH, NH_3), 1200 (P=O), 1010 cm^{-1} (P-O) ; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) = 1.45 (dd, 3H, $J=7\text{ Hz}$, $J=15\text{ Hz}$, CH_3), 3.0~3.75 (m, 1H, CH).

2.3 (+)-1-Aminopropylphosphonic Acid의 합성. 질소 대기하에서 -78°C 로 냉각시킨 THF 10 ml에 LDA 0.022몰을 녹인 용액에 THF 10 ml에 Schiff 염기 3.17 g (0.01몰)을 녹인 용액을 가한 다음 30분 교반시켰다. 이 반응물에 ethyl iodide 3.12 g (0.02몰)을 넣어 -78°C 에서 3시간 더 교반하고 실험 2.2와 같은 방법으로 반응시켜

(+)-1-aminopropylphosphonic acid를 얻었다.

수득량 : 0.89 g (68%) ; 녹는점 : $267\sim 268^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 19.0^\circ$ (c 1, 1N NaOH), 문헌치²⁷ $[\alpha]_{578}^{20} + 21^\circ$ (c 1, 1N NaOH) ; IR (KBr) : 3200~2000 (OH, NH_3), 1180 (P=O), 1030 cm^{-1} (P-O) ; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) = 1.30 (t, 3H, $J=6\text{ Hz}$, CH_3), 2.00~2.60 (m, 2H, CH_2), 3.40~3.85 (m, 1H, CH).

2.4 (+)-1-Amino-2-methylpropylphosphonic Acid의 합성. 질소 대기하에서 -78°C 로 냉각시킨 THF 10 ml에 LDA 0.022몰을 녹인 용액에 THF 10 ml에 Schiff 염기 3.17 g (0.01몰)을 녹인 용액을 가한 다음 30분 교반시켰다. 이 반응물에 iso-propyl iodide 3.4 g (0.02몰)을 넣어 -78°C 에서 3시간 더 교반하고 실험 2.2와 같은 방법으로 반응시켜 (+)-1-amino-2-methylpropylphosphonic acid를 얻었다.

수득량 : 0.81 g (53%) ; 녹는점 : $272\sim 273^\circ\text{C}$ (문헌치¹⁰ $272\sim 273^\circ\text{C}$) ; $[\alpha]_D^{20} + 0.5^\circ$ (c 1, 1N NaOH), 문헌치¹⁰ $[\alpha]_{578}^{20} + 0.6^\circ$ (c 1, 1N NaOH) ; IR (KBr) : 3200~2000 (OH, NH_3), 1180 (P=O), 1010 cm^{-1} (P-O) ; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) = 1.3 (d, 6H, $J=6\text{ Hz}$, 2CH_3), 2.3~2.7 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.9 (dd, 1H, CH-P).

2.5 (+)-1-Amino-2-phenylethylphosphonic Acid의 합성. 질소 대기하에서, -78°C 로 냉각시킨 THF 10 ml에 LDA 0.022몰을 녹인 용액에 THF 10 ml에 Schiff 염기 3.17 g (0.01몰)을 녹인 용액을 가한 다음 30분 교반시켰다. 이 반응물에 benzyl bromide 3.4 g (0.02몰)을 넣어 -78°C 에서 3시간 더 교반하고 실험 2.2와 같은 방법으로 반응시켜 (+)-1-amino-2-phenylethylphosphonic acid를 얻었다.

수득량 : 1.45 g (74%) ; 녹는점 : $270\sim 271^\circ\text{C}$ (문헌치¹⁰ $269\sim 270^\circ\text{C}$) ; $[\alpha]_D^{20} + 34.3^\circ$ (c 1, 1N NaOH), 문헌치¹⁰ $[\alpha]_{578}^{20} + 52^\circ$ (c 1, 1N NaOH) ; IR (KBr) : 3200~2000 (OH, NH_3), 1230 (P=O), 1040 cm^{-1} (P-O) ; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ (ppm) = 2.7~3.7 (m, 3H, CHCH_2), 7.8 (s, 5H, C_6H_5).

2.6 (+)-3-Amino-3-phosphonopropionic Acid의 합성. 질소 대기하에서 -78°C 로 냉각시

킨 THF 10 ml에 LDA 0.022몰을 녹인 용액에 THF 10 ml에 Schiff 염기 3.17 g(0.01몰)을 녹인 용액을 가한 다음 30분 교반시켰다. 이 반응물에 ethyl bromoacetate 3.3 g(0.02몰)을 넣어 -78°C 에서 3시간 더 교반하고 실험 2.2와 같은 방법으로 반응시켜 (+)-1-amino-3-phosphonopropionic acid를 얻었다.

수득량: 0.95 g(56%); 녹는점: $225\sim 226^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 23.8^{\circ}$ (c 1, 1 *N* NaOH), 문헌치¹⁹ $[\alpha]_D^{25} + 32.6^{\circ}$ (c 1, H_2O); IR(KBr): $3200\sim 2000$ (OH, NH_3), 1710(C=O), 1270(P=O), 1140 cm^{-1} (P-O); $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ (ppm) = 2.7(*m*, 2H, CH_2), 3.5(*m*, 1H, CH).

3. (±)-1-Aminobenzylphosphonic Acid의 광학 분할.

3.1 (S)-(-)-2-Hydroxypinan-3-one 과 Diethylaminobenzylphosphonate로부터 광학적으로 순수한 Schiff 염기의 합성. Diethylaminobenzylphosphonate 16.0 g(0.066몰)과 borontrifluoride etherate 0.1 g, (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one 5.55 g(0.033몰)을 벤젠 80 ml에 녹이고 질소 대기하에서 4시간 환류시켰다. 반응이 진행되는 동안 생성되는 물은 molecular sieve type 4A를 충전시킨 Dean-Stark trap으로 제거하였다. 감압 농축시켜서 얻은 노란색의 잔유물을 판 크로마토그래피(70~230 mesh 실리카겔)로 분리하였다. 에테르-hexan(1:3) 혼합용매를 사용했을 때 먼저 나오는 유출액은 대부분 미반응의 ketol이었으며 ketol이 전부 유출된 다음 에테르-hexan(1:3) 혼합용매를 사용하여 (+)-Schiff 염기와 (-)-Schiff 염기를 분리하였다.

(+)-Schiff 염기. 수득량: 4.92 g(38%); $[\alpha]_D^{20} + 53.7^{\circ}$ (c 1, CHCl_3); R_f : 0.48(에테르-hexan, 3:1); IR(neat): 3400(OH), 1630(C=N), 1225(P=O), 1020 cm^{-1} (P-O-C); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 0.85(*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$), 1.3~1.5(*m*, 12H, $2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$, $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 1.8~2.4(*m*, 6H, cyclic CH), 2.7(*s*, 1H, OH), 3.7~4.7(*m*, 5H, $2\text{CH}_2\text{-O-P}$, CH-N), 7.4(*s*, 5H, C_6H_5).

원소분석 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{P}$; 실험치 C: 64.31%, H: 7.88%, N: 3.54%; 계산치 C: 64.29%,

H: 7.91%, N: 3.57%.

(-)-Schiff 염기. 수득량: 4.92 g(38%); $[\alpha]_D^{20} - 61.2^{\circ}$ (c 1, CHCl_3); R_f : 0.21(에테르-hexan, 3:1); IR, $^1\text{H-NMR}$ 분석 data는 실험 3.1의 (+)-Schiff 염기와 동일함).

3.2 (+)-1-Aminobenzylphosphonic Acid의 합성. 실험 3.1에서 만든 (-)-Schiff 염기 3.92 g(0.01몰)에 6 *N* 염산 30 ml를 가하여 24시간 환류시켰다. 이 용액을 감압 농축시키고 활성탄으로 처리하고 여과한 후 다시 감압 농축시켰다. 생성된 점성이 큰 무색의 잔유물을 에탄올 40 ml에 녹인 다음 더 이상 침전이 생기지 않을 때까지 propylene oxide를 가하였다. 침전된 흰색의 결정물 여과하고 에탄올로 세척한 다음 건조시키고 물과 에탄올로 재결정 하였다.

수득량: 2.94 g(75%); 녹는점: $280\sim 282^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 19.2^{\circ}$ (c 1, 1 *N* NaOH), 문헌치¹⁰ $[\alpha]_{578}^{20} + 19^{\circ}$ (c 1, 1 *N* NaOH); IR(KBr): $3200\sim 2000$ (OH, NH_3), 1240(P=O), 1060 cm^{-1} (P-O); $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ (ppm) = 5.1(*d*, 1H, $J=26\text{ Hz}$, CH-P), 7.3(*s*, 5H, C_6H_5).

3.3 (-)-1-Aminobenzylphosphonic Acid의 합성. 실험 3.1에서 만든 (+)-Schiff 염기 3.92 g(0.01몰)에 6 *N* 염산 30 ml를 가하고 실험 3.2의 방법에 따라 (-)-1-aminobenzylphosphonic acid를 합성하였다.

수득량: 2.86 g(73%); 녹는점: $278\sim 279^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} - 19.2^{\circ}$ (c 1, 1 *N* NaOH), 문헌치¹¹ $[\alpha]_{578}^{20} - 20^{\circ}$ (c 1, 1 *N* NaOH) IR, $^1\text{H-NMR}$ 분석 data는 실험 3.2의 (+)-1-aminobenzylphosphonic acid와 동일함).

결과 및 고찰

광학 활성을 갖는 1-Aminoalkylphosphonic Acid의 합성. Diethylaminomethylphosphonate(2)와 Schiff 염기를 형성하여 아미노기를 보호할 뿐만 아니라 동시에 알킬화반응을 통하여 비대칭 합성이 가능한 chiral 시약으로 (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one(1)을 선택하였다.

Glycine methyl ester의 Schiff 염기 형성 반응²²과 마찬가지로 borontrifluoride etherate를 촉합 촉매로 사용하고 벤젠 용매에서 환류시켜 diethylaminomethylphosphonate의 Schiff 염기

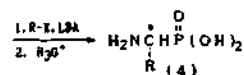
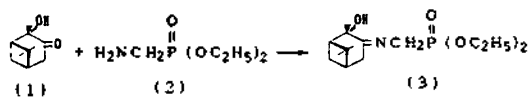
Table 1. Optically active 1-aminoalkylphosphonic acids (4)

(4)	R	Yield (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (c1, 1N NaOH)	Optical activity from literature	Literature
a	CH ₃	71	+12.8°	$[\alpha]_D^{20} + 16.8^\circ$ (c 1, 1N NaOH)	10
b	C ₂ H ₅	68	+19.0°	$[\alpha]_{578}^{20} + 21.0^\circ$ (c 1, 1N NaOH)	27
c	(CH ₃) ₂ CH	53	+0.5°	$[\alpha]_{578}^{20} + 0.6^\circ$ (c 1, 1N NaOH)	10
d	C ₆ H ₅ CH ₂	74	+34.3°	$[\alpha]_{578}^{20} + 52^\circ$ (c1, 1N NaOH)	10
e	HO ₂ CCH ₂	56	+23.8°	$[\alpha]_D^{20} + 32.6^\circ$ (c 1, 1N NaOH)	19

(3)를 85%의 수득율로 얻었다.

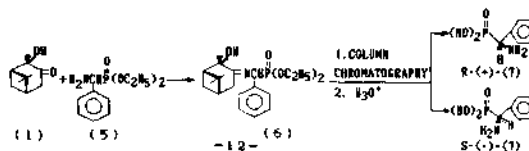
이 축합반응에서 얻어진 불순한 Schiff 염기를 감압증류를 통하여 정제를 시도하였으나 증류도중 분해가 일어나 성공하지 못했으며 유출 용매인 에테르-hex산 혼합용매를 사용하여 관 크로마토그래피 방법으로 미반응의 ketol을 제거함으로써 쉽게 Schiff 염기를 정제할 수 있었다. Schiff 염기를 -78°C, THF 용매하에서 LDA와 반응시켜 Schiff 염기 음이온을 만든 다음 methyl iodide, ethyl iodide, iso-propyl iodide, benzyl bromide, 그리고 ethyl bromoacetate와 같은 할로젠화 알킬화합물로 α-탄소에 하나의 탄소-탄소 결합을 형성시켜 비대칭 중심을 만든 화합물을 6N 염산으로 가수분해하여 높은 광학적 순도를 갖는 1-aminoalkylphosphonic acid(4)를 만들었다.

Table 1에서 보여주는 바와 같이 이 화합물들은 광학 활성도가 모두 선택적으로 $[\alpha]_D^{20} +$ 값을 가지며 높은 광학적 순도를 나타내는데 그 이유는 Schiff 염기의 pinan 부분에 있는 gem-dimethyl bridge의 입체효과를 기인한 것으로 생각된다.



(±)-1-Aminobenzylphosphonic Acid의 광학적 분할. 광학적으로 순수한 이성질체를 얻는 방법은 비대칭 합성방법으로는 어려우며 주로 광학적 분할방법이 많이 사용된다. 비대칭 합성에 사용하였던 (S)-(-)-2-hydroxypinan-3-one(1)을 광학 분할제로 사용하여 diethyl-(±)-1-aminobenzylphosphonate²⁶(5)와 축합시켜 Schiff 염기(6)를 76%의 수득율로 얻었으며 전개 용매로 에테르-hex산(3:1)을 사용하여 R_f값이

0.48과 0.21이 되는 두 점을 얻었다. 이 Schiff 염기로부터 관 크로마토그래피 방법에 의하여 $[\alpha]_D^{20} + 53.7^\circ$ (c 1, CHCl₃)와 $[\alpha]_D^{20} - 61.2^\circ$ (c 1, CHCl₃)의 광학 활성도를 갖는 두가지 Schiff 염기를 분리하였다. 이 Schiff 염기는 상당히 안정하기 때문에 benzylidene Schiff 염기와는 달리 관 크로마토그래피를 수행하는 동안 분해가 일어나지 않았다. 분리된 두 Schiff 염기를 6N 염산으로 가수분해하여 (+)-Schiff 염기로부터 $[\alpha]_D^{20} + 19.2^\circ$ (c 1, 1N NaOH), (-)-Schiff 염기로부터 $[\alpha]_D^{20} - 19.2^\circ$ (c 1, 1N NaOH)의 광학적으로 순수한 S-(-)와 R-(+)-1-aminobenzylphosphonic acid(7)를 얻었으며 Kafarski¹⁰에 의하여 보고된 광학 활성도 값 $[\alpha]_{578}^{20} - 20^\circ$ (c1, 1N NaOH), $[\alpha]_{578}^{20} + 19^\circ$ (c1, 1N NaOH)와 거의 일치함을 알 수 있었다.



인 용 문 헌

- V. Chavane, *Compt. Rend.*, **224**, 406 (1947).
- M. Horiguchi and M. Kandatsu, *Nature*, **184**, 901 (1959).
- J. A. Alhadeff and G. D. Davies, *J. Biochem.*, **9**, 4866 (1970).
- M. Horiguchi, *Biochim. Biophys. Acta.*, **261**, 102 (1972).
- J. G. Allen, F. R. Atherton, and M. J. Hall, *Nature*, **272**, 56 (1978).
- E. Morovcsik L. Telegdi, L. Otvos, F. Kraicsovits, F. Tudos, and L. Loffler, *Hung. Patent*, **30**, 268. C.A. **101**, 53353c (1984).
- J. Kowalik, W. Sanka-Dabrowolska, and T.

- Glowiak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 446 (1984).
8. Yu P. Blov, V. A. Davankov, and S. V. Rogozhin, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, **7**, 1596 (1977), *C.A.* **87**, 135669s (1977).
 9. M. K. Rho, Y. J. Kim, *Dachan Hwahak Hwojce*, **19**, 434 (1975); *C.A.* **84**, 150703e (1976).
 10. P. Kafarski, B. Lejczak, and J. Szewczyk, *Can. J. Chem.*, **61**, 2425 (1983).
 11. T. H. Park, Ph. D., Thesis, Korea University (1985).
 12. K. Antczak and J. Szewczyk, *Phosphorus and Sulfur*, **22**, 247 (1985).
 13. J. Szewczyk and M. Hoffman, *Phosphorus and Sulfur*, **16**, 325 (1983).
 14. Y. J. Kim, *Progress in Chemistry and Chemical Industry (Korea)*, **6**, 336 (1965).
 15. F. R. Atherton, C. H. Hassall, and R. W. Lambert, *J. Med. Chem.*, **29**, 29 (1986).
 16. J. Zon, *Polish J. Chem.*, **55**, 643 (1981).
 17. J. W. Huber and W. F. Gilmore, *Tetrahedron Lett.*, 3049 (1979).
 18. U. Schollkopf, I. Hoppe, and A. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.*, 535 (1985).
 19. A. Vasella and R. Voefray, *Helv. Chim. Acta.*, **65**, 1953 (1982).
 20. R. Huber, A. Knierzinge, J. P. Obrect, and A. Vasella, *ibid.*, **68**, 1730 (1985).
 21. E. J. Baylis, C. D. Campbell, and J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2845 (1984).
 22. J. A. Bajgrawicz and B. Cossec, and Ch. Pigiere, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3721 (1983).
 23. *Idem. ibid.*, **25**, 1789 (1984).
 24. R. G. Carlson and J. K. Pierce, *J. Org. Chem.*, **36**, 2319 (1971).
 25. S. I. Hong, M. K. Rho, and Y. J. Kim, *Dachan Hwahak Hwojce*, **19**, 134 (1975).
 26. C. S. Kim, S. I. Hong, and Y. J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **4**, 171 (1983).
 27. B. Lejczak, P. Kafarski, and P. Mastalerz, *J. Chromatogr.*, 455 (1985).