Journal of the Korean Chemical Society
1999, *Vol. 43, No. 3*
Printed in the Republic of Korea

5배위 결합된 옥사포스포린을 이용한 제미널 비스포스포노 아민 유도체의 합성에 관한 연구

李美英 · 鄭江然*
국립강릉대학교 공과대학 공업화학과
(1999. 1. 30 접수)

Studies on the Synthesis of Geminal Bisphosphono Amine Derivatives Using Pentacovalent Oxaphospholenes

Mi-Young Lee and Kang-Yeoun Jung*
Department of Industrial Chemistry, Kangnung National University, Kangnung 210-702, Korea
(Received January 30, 1999)

요 약. 제미널 비스포스폰에이트기를 포함하는 화합물들은 칼슘과 관련된 다양한 질병들 즉 Paget's disease, 악성칼슘과다증, 골다공증등에 약효가 있는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 화합물을 합성하기 위하여 먼저 methyl vinyl ketone과 triethylphosphite를 가지고 5배위된 옥사포스포린 화합물을 합성하였다. 이렇게 합성된 5배위 결합된 옥사포스포린을 bromination, 응용된 Westheimer반응, 그리고 가수분해를 통해서 γ-ketobisphosphonates를 얻을 수 있었다. 그리고 이 γ-ketobisphosphonates 화합물들은 환원성아민화를 이용해서 N-알킬화된 γ-aminobisphosphonates로 전환하였다. 이렇게 합성된 2차아민 형태의 N-알킬화된 γ-aminobisphosphonates는 N-알킬화반응으로 3차아민을 만든 후 N,N'-디알킬화된 γ-aminobisphosphonates 화합물로 합성할 수 있었다.

ABSTRACT. Geminal bisphosphonates have been well known to be effective inhibitors of various calcium-related disorders such as Paget's disease, hypercalcemia of malignancy, and osteoporosis. To synthesize bisphosphonates, we have used the pentacovalent oxaphospholene prepared from methyl vinyl ketone and triethylphosphite. γ-Ketobisphosphonates are obtained by bromination, applied Westheimer reaction, and hydrolysis of synthesized oxaphospholene. This compound was converted to the N-alkylated γ-aminobisphosphonates by the reductive amination. Conversion of the resulting secondary amine to the tertiary one, followed by introduction of the second alkyl group on the nitrogen, was led to the synthesis of new N,N'-dialkylated γ-aminobisphosphonates.

서 론

제미널 비스포스폰에이트(geminal bisphosphonates)기[1]를 포함하는 많은 화합물들이 칼슘과 관련된 다양한 질병에 생리학적 활성을 지니고 있는데, 그것은 그들이 뼈를 구성하고 있는 수산화인회석(hydroxyapatite)과의 강한 친화력(affinity)이 있기 때문이다. 또한 체내의 칼슘농도 조절자로서 뼈흡수세포(osteoclasts)와 뼈형성세포(osteoblasts)간의 상호작용에 관여하여 체내 칼슘농도를 늘 일정하게 조절하여 줌으로써 뼈와 관련된 질병의 치료제 및 예방제로써 사용되어 지고 있다.

특히 알렌드로네이트(alendronate), 클로드로네이트(clodronate), 에티드로네이트(etidronate), 및 페미드로네이트(pamidronate)와 같은 제미널 비스포스폰에이트(geminal bisphosphonates)계열의 화합물들은 이미 골다공증(osteoporosis)[2] 또는 Paget's 질병[3] 및 악성칼슘과다증[4]과 같은 칼슘과 관련된 질병에 대한 예방 및 치료제로써 사용되어 지고 있으며, 알렌드로네이트(alendronate), 페미드로네이트(pamidronate)와 같이 아민기가 도입되어진 제미널 비스포스폰에이트 화합물들이 그렇지 않은 다른 형태의 비스포스폰에이트 화합물보다 탁월한 효능이 있음이 이미 문

현에 보고되어진 바 있어, 현재 이에 대한 다양한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이들은 뼈에 있는 수산화인회석(hydroxyapatites)과 결합하여 뼈의 재흡수(resorption)를 감소시킴으로써 뼈의 틀어짐을 막아주는 역할을 한다. 또한, 각종 암(lung, kidney or breast cancer)환자들에게 동반되어지는 뼈와 관련된 질병 치료에도 효과적으로 사용되어지고 있다.[5]

그외에도 포스폰에이트기를 포함한 화합물들은 항진균제(antivirals),[6] 항생제(antibiotics),[7] 위산과다 억제제(antiacidosis),[8] 효소억제제(enzyme inhibitors),[9] 제초제(herbicides), 살충제(insecticides),[10] 당 유도체(sugar derivatives)[11]등과 같이 여러 분야에서 광범위하게 사용되어지고 있으며 그 생리학적 활성은 지속적으로 연구 응용되어지고 있다.

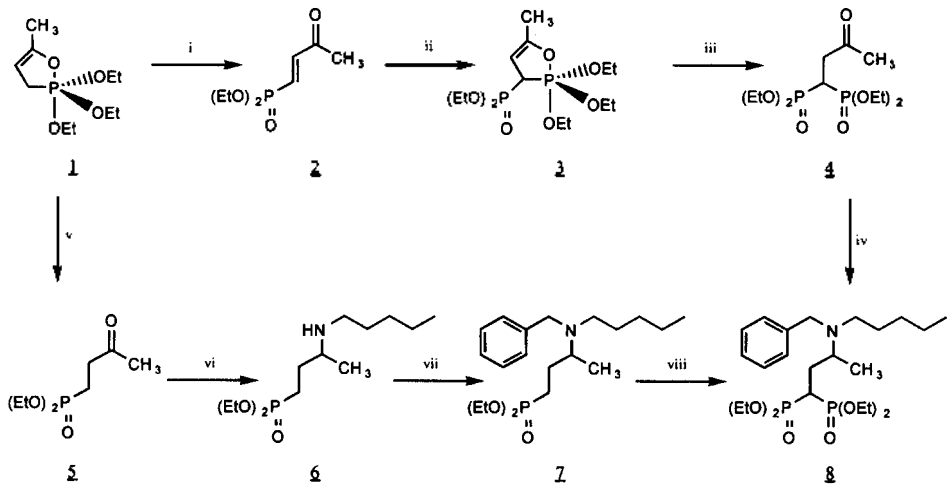
따라서, 본 연구진은 칼슘과 관련된 다양한 질병들에 뛰어난 효능이 있는 것으로 알려진 모노 또는 제미널 비스포스포노아민(mono or geminal bisphosphonoamines)을 기존에 확립된 5배위 결합된 옥사포스포린(pentacovalent oxaphospholenes)을 이용하여 합성하는 방법에 대하여 연구하였으며, 그 결과를 여기에 보고하고자 한다.

결과 및 고찰

모노 또는 제미널 비스포스포노아민(mono or geminal bisphosphonoamines)을 합성하기 위하여 Ramirez[12]와 Westheimer[13]의 반응을 응용하여 메틸비닐케톤(methyl vinyl ketone)과 트라이에틸 포스파이트(triethyl phosphite)로부터 5배위 결합된 1,2λ^5-옥사포스포린 화합물, 1(1,2λ^5-oxaphospholene)을 합성하였다.[14]

이것은 수분과 매우 민감하게 반응하므로 증류시 아르곤(Ar) 대기 하에서 행해야 하며, 보관시에도 아르곤 가스하에서 수분과의 접촉을 최대한 막아 주도록 해야 한다. 수분과 접촉시 바로 가수분해를 일으켜 *Scheme* 1에서 보는 바와 같이 포화된 포스폰에이트 화합물 5로 전환되어 수율을 저하시키는 원인이 된다.

합성된 화합물 1을 브롬으로 처리하여 브롬화(bromination) 및 제거의 단계적 반응을 통하여 불포화된 형태의 ketovinylphosphonate(KVP) 화합물 2를 얻을 수 있었고, 또 가수분해(hydrolysis)반응을 시키면 포화된 형태의 ketobutylphosphonate(KBP) 화합물 5를 각각 얻을 수가 있었다. 화합물 2를 합성하기 위한 또 다른 방법으로 1,2λ^5-oxaphospholene에 Br_2 대신 N-bromosuccinimide(NBS)를 넣어 반응시킬 수도 있는데, 이 반응에 대한 실험과정은 반응물에 재결정해서 얻은 NBS와 무수 CH_2Cl_2를 넣고 5 °C에서 30분 정도 반응시킨 뒤 triethylamine(Et_3N)으로 처리해주면 화합물 2를 얻을 수가 있다. 그러나 Br_2반응



Reagents: i) Br_2/Et_3N, ii) $P(OEt)_3$, iii) H_2O, iv) a.$C_5H_{11}NH_2$, AcOH, b. NaH, Benzylamine, v) H_2O, vi) ,$C_5H_{11}NH_2$, AcOH, vii) NaH, Benzylamine, viii) n-BuLi, $ClPO(OEt)_2$

Scheme 1.

에 비해서 NBS반응의 수율이 낮았기 때문에 본 실험에서는 Br_2을 사용하였다.

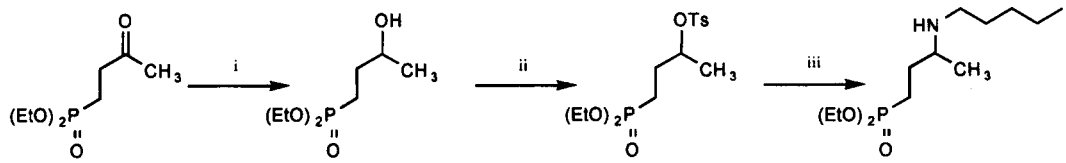
합성한 KVP를 무수 트라이에틸 포스파이트(anhydrous triethylphosphite)와 반응시켜서 5배위 결합된 고리형 비스옥사포스포린(cyclic bisoxaphospholene) 3을 합성하였다. 이 화합물은 불안정하여 정제과정 없이 다음 반응에 사용되었다. γ-케토 모노 또는 비스포스폰에이트(γ-keto mono or bisphosphonates) 화합물 4와 5의 합성은 두 종류의 옥사포스포린 화합물 1과 4로부터 가수분해에 의해 각각 얻어 아민화 반응에 사용하였다.

γ-케토 모노 또는 비스포스폰에이트(γ-keto mono or bisphosphonates, 화합물 4와 5)의 γ위치에 아민기를 도입하기 위하여 *Scheme* 2와 같은 방법을 먼저 시도하였다. 즉, 화합물 5의 γ위치의 케톤기를 $NaBH_4$를 사용한 환원반응을 이용하여 화합물 9를 얻고, 이 포스포노알콜을 *p*-toluenesulfonyl chloride (*p*-TsCl)와 반응시켜서 토실화합물(tosylated) 10을 얻었다. 다양한 아민들을 가지고 S_N2형태의 아민화(amination)반응을 하여 여러가지의 화합물을 얻을 수가 있었으나 아민의 종류에 따라 반응정도와 반응시간의 차이가 나타나긴 했지만 수율에는 그다지 크게 영향을 미치지 않았다. 이 반응에서 사용된 아민들의 종류로는 아밀아민(amylamine), 벤질아민(benzylamine), 사이클로헥실아민(cyclohexylamine), 아닐린(aniline)등이며 이들은 별다른 전처리없이 Aldrich (순도 98%이상) 시약 그대로 사용되었다.

이와같은 아민화 반응은 모노포스폰에이트(monophosphonates)의 경우는 *Scheme* 2에서 보듯이 3단계를 거쳐서 원하는 물질을 합성할 수가 있었으나 제미널 비스포스폰에이트(bisphosphonates)의 경우는 $NaBH_4$와 $CeCl_3$를 환원제로 사용하여 환원반응을 할 때 주 생성물로서 분자내고리화(intramolecular cyclization)반응 화합물 11이 얻어졌기 때문에[15] 화합물 4를 환원성 아미노화(reductive amination)를 이용하여 tetraethyl 3-N-pentyl-γ-aminobisphosphonate 4a를 합성하여 3단계의 반응을 1단계의 반응으로 줄여서 원하는 물질을 합성하였다.

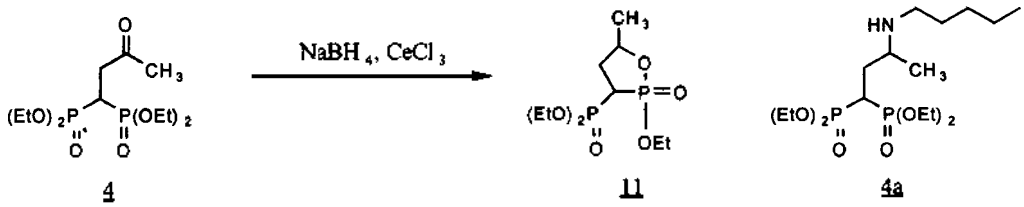
환원성 아미노화에 사용한 환원제로는 sodium triacetoxyborohydride[$NaBH(OAc)_3$]를 사용하였으며,[16] 그 양은 1.4-2.0 당량을 첨가해 주었을 때 가장 효과적으로 반응이 진행됨을 알 수 있었다. 이외에도 pH 조절하에서 sodium cyanoborohydride($NaBH_3CN$)[17]를 환원제로 사용하여 카르보닐기(carbonyl group)를 환원성 아미노화시키는 방법 및 silica gel과 zinc borohydride [$Zn(BH_4)_2$]를 사용하는 방법[18] 및 borohydride exchange resin(BER)을 사용하는 방법[19]등을 사용하였으나 $NaBH(OAc)_3$ 보다 수율이나 반응시간면에서, 그리고 반응에 필요한 시약의 사용량에서도 만족할 만한 결과를 얻을 수 없었다.

이렇게 얻어진 중간체 4a를 벤질화반응(benzylation)을 하여 최종화합물인 제미널 비스포스

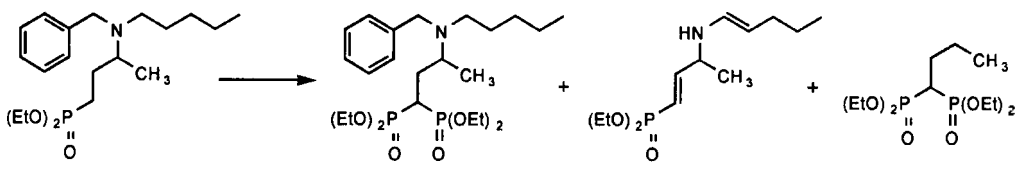


reagents: i) $NaBH_4$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, ii) *p*-TsCl, Et_3N, iii) amylamine, $NaB(OAc)_3H$, AcOH

Scheme 2.



Scheme 3.



7 8 12 13

Scheme 4.

폰에이트 8을 합성할 수 있었다. 이 방법은 γ-케토 모노포스폰에이트(γ-keto monophosphonate) 5를 이용하는 방법보다도 수율이 좋았고, 실제적인 반응단계도 부산물의 생성을 하지 않았기 때문에 보다 경제적이었다.

한편, 환원성 아미노화반응(reductive amination)을 통하여 얻은 γ-아미노 모노포스폰에이트(γ-amino monophosphonates) 화합물 6를 벤질화반응을 시켜서 3차아민인 화합물 7을 합성하였고 n-부틸리튬(n-butyllithium/in hexane)과 디에틸 클로로포스폰에이트(diethyl chlorophosphonate) 및 피리딘을 −78 °C에서 7과 반응시켜 원하는 제미널 형태의 γ-아미노 비스포스폰에이트(γ-amino geminal bisphosphonates)인 화합물 8을 얻었으나, 반응조건이나 온도에 따라서 각각 다른 형태의 화합물 12과 13을 얻을 수 있었다. 즉 반응 시약중 피리딘을 사용하지 않은 조건에서는 주생성물로 화합물 13이 8과 함께 얻어졌고, 피리딘을 포함한 모든 조건을 동일하게 하고 반응온도만을 −78 °C에서 상온으로 조정하면 화합물 12가 주생성물로 얻어졌으나 상온에서 불안정함을 알 수 있었다.

이와같이 본 연구에서는 뼈와 관련된 다양한 질병들에 효과적인 치료제로 이용될 수 있는 새로운 형태의 γ-아미노 모노 또는 제미널 비스포스폰에이트(γ-amino mono or geminal bisphosphonate) 화합물들을 5배위 결합된 옥사포스포린(oxaphospholene)을 통해 얻은 γ-케토 모노 또는 제미널 비스포스폰에이트를 환원성 아미노화 반응을 이용하여 손쉽게 합성할 수 있었고, 또한 γ-케토 모노포스폰에이트(γ-keto monophosphonate)로부터 γ-아미노 제미널 비스포스폰에이트(γ-amino geminal bisphosphonate)를 합성할 수 있음을 보여 주었다. 이와 같이 합성된 화합물에 대한 생리학적 활성과 그 의학적 가치의 유용성에 대해서는 계속 연구 중에 있다.

실 험

가수분해 반응을 제외한 모든 반응은 무수조건에서 실시하였고 트라이에틸 포스파이트(triethyl phosphite)를 포함한 모든 시약은 증류 또는 재결정을 하여 사용하였다. 환원성 아미노화(reductive amination) 반응시 모든 아민과 환원제 sodium triacetoxyborohydride는 Aldrich에서 구입하여 별다른 정제 없이 그대로 사용하였다.

반응 확인은 실리카 겔(silica gel) 60F254가 코팅되어 있는 알루미늄판(aluminum sheets, Merck)을 사용하는 얇은막크로마토그래피법(Thin Layer Chromatography Method)으로 하였다. TLC의 발색시약으로는 *p*-anisaldehyde, $KMnO_4$, iodine을 다양하게 사용하였고 ninhydrin과 Dragendorff's reagent[20]를 아민 화합물 확인에 사용하였다.

핵자기공명분광기(Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer: ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR)는 400MHz FT Bruker와 300MHz Zeol NMR Spectrometer를 사용하여 화합물들을 확인하였으며, 용매는 모두 $CDCl_3$를 사용하였다. 내부 표준물질은 tetramethylsilane(TMS for ^1H, ^{13}C NMR)과 H_3PO_4 (^{31}P NMR)을 사용하였다. IR스펙트럼은 Perkin-Elmer의 Spectrum BX FT-IR분광계를 사용하였다.

2,2,2-Triethoxy-2,2-dihydro-5-methyl-1,2λ^5-oxaphospholene, 1: 오븐 건조후 아르곤 가스하에서 flame으로 건조된 25 mL 둥근플라스크에 아르곤 가스로 충진시킨 뒤 methyl vinyl ketone (2 g, 28.5 mmole)을 syringe로 취해서 넣은 뒤 triethylphosphite(4.7 g, 28.5 mmole)를 반응물에 천천히 적가한다. 이 반응은 실온에서 3일 동안 계속된다. 그 뒤 미반응된 출발물질들을 감압증류(37 °C/0.32 mmHg)하여 제거한 후 순수한 반응생성물, 1(4.4 g, 18.5 mmole, 65% yield)을 얻었다; ^1H NMR($CDCl_3$)

δ4.52(dm, J=42.1 Hz, 1H), 3.96-3.92(m, 6H), 2.53 (dm, J=16.9 Hz, 2H), 1.82(bs, 3H), 1.21(td, J=7.3, 2.8 Hz, 9H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ151.5(d, J=16.3 Hz), 90.4(d, J=5.8 Hz), 62.0(d, J=10.4 Hz), 29.0(d, J= 160.4 Hz), 16.5(d, J=7.1 Hz), 16.3(d, J=4.6 Hz); ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ-22.1; IR(neat, cm^{-1}): 1673, 1452, 1312, 1181, 1089, 1048.

Diethyl 3-oxo-1-butenylphosphonate, 2: Flame-dried, one-necked, 25 mL 둥근 플라스크에 아르곤 가스로 충진 시킨 뒤 methyl vinyl ketone(5 mL, 60.1 mmole)을 syringe로 취해서 넣은 뒤 triethylphosphite(11.5 mL, 60.1 mmole)를 syringe로 취해 반응물에 천천히 방울방울 가한다. 실온에서 3일 동안 교반시켜준 뒤에 반응혼합물을 그대로 얼음 bath를 사용하여 0 °C 이하로 냉각시킨다. 그리고 methylene chloride(100 mL)에 bromine(3.5 mL, 67.9 mmole)을 첨가한 용액을 dropping funnel을 이용하여 반응혼합물에 천천히 가해준다. 이 반응은 다시 실온에서 6시간동안 계속된 뒤 반응혼합물의 용매는 진공 회전증발기를 이용하여 농축하면 붉은 오렌지색의 crude 화합물을 얻을 수 있다. 이것을 다시 얼음 bath로 냉각시킨 뒤 diethyl ether(100 mL)에 triethylamine(34 mL, 244 mmol)을 dropping funnel을 이용하여 반응혼합물에 적가한다. 이 반응은 다시 실온에서 12시간동안 계속한다. 반응중에 생성된 침전물들은 거름종이를 이용하여 걸러주고, 남은 용매는 진공 회전증발기를 이용해 제거해 준다. 그러면 오렌지색의 crude product(14.28 g)을 얻을 수 있는데, 이 crude product는 Ether-MeOH(98:2)을 전개용액으로 사용하여 컬럼 분리하면 연한 노란색의 화합물, 2(8.65 g, 41.9 mmole, 70% yield)를 얻는다; ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ6.91(dd, J=20.0, 18,0 Hz, 1H), 6.66(dd, J=18.0, 17.0 Hz, 1H), 4,20-4.15(m, 4H), 2.35(s, 3H), 1.36(t, J=7.3 Hz, 6H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ196.7(d, J=23.8 Hz), 143.4(d, J=4.0 Hz), 129.5(d, J=183.7 Hz), 62.5(d, J= 6.0 Hz), 28.1, 16.3(d, J=6.2 Hz); IR(neat, cm^{-1}): 1688, 1612, 1256, 1106, 1044; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ16.5; Mass(m/z) calculated for $C_8H_{15}O_4P$ 207.0785, found 207.0762.

Tetraethyl 3-oxobutylbisphosphonate, 4: Flame-dried, one-necked, 25 mL 둥근플라스크에 아르곤가스로 충진시킨 뒤 diethyl 3-oxo-1-butenylphosphonate, 2(2 g, 9.7 mmole)에 triethylphosphite (1.66 mL, 9.7 mmole)을 넣은 뒤 실온에서 3일 동안 반응시키면 5배위 결합된 고리형 비스옥사포스포린 3을 얻는다. 그 crude한 반응물에 증류수(10 mL)를 가한 뒤 10시간동안 다시 실온에서 반응시켜준 뒤 CH_2Cl_2로 추출한 후 무수 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 물을 제거하고, 추출된 용매는 진공 회전증발기를 사용하여 농축시킨다. 그리고 1% methanol/methylene chloride 용매로 컬럼분리하여 순수한 연노란색의 화합물(2.1 g, 6.1 mmole, 63% yield)을 얻었다. 이 화합물은 anisaldehyde checking solution에 노란색을 띈다; ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ4.12-4.08(m, 8H), 3.25(tt, J=5.7, 23.8 Hz, 1H), 2.92(dt, J=5.7, 15.6 Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 1.29(td, J=7.0, 1.2 Hz, 12H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ203.5, 62.7(dd, J=6.3, 39.7 Hz), 38.8, 31.9-29.8(d, J =262.5 Hz), 30.8-29.8(d, J=125.8 Hz), 16.3(d, J=5.8 Hz); ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ23.4.

Tetraethyl 3-N-pentylaminobutyl-1,1-bisphosphonate, 4a: 아르곤 가스하에서 one-necked, 25 mL 둥근 플라스크를 flame으로 충분히 건조시킨 뒤 tetraethyl 3-oxobutylbisphosphonate, 4(298 mg, 0.945 mmole)를 넣어준다. 여기에 THF(3 mL)를 넣어주고 Aldrich에서 구입한 amylamine(0.11 mL, 0.945 mmole)을 첨가한 뒤, 환원제인 sodium triacetoxyborohydride[$NaB(O_2CCH_3)_3H$](0.4 g, 1.89 mmole)를 실온에서 넣어주고 증류된 acetic acid(0.05 mL, 0.945 mmole)를 첨가해 준다. 이 반응은 실온에서 7시간동안 진행되며 그 후에 1N-NaOH(10 mL)로 반응을 종결하여 주고, 에테르로 수용액 층을 추출하여 유기물을 분리해 낸다. 추출된 용액을 무수 sodium sulfate를 이용하여 수분을 완전히 제거시킨 뒤, 진공 회전 증발기를 이용하여 남아있는 용매를 완전히 제거하여 준다. 이렇게 얻은 반응생성물을 컬럼으로 분리하면 연한 노란색의 순수한 화합물, 4a(227 mg, 0.595 mmole, 63% yield)를 얻을 수 있었다; R_f=0.37 (6% MeOH/CH_2Cl_2); Column conditions: 5% MeOH/ CH_2Cl_2; ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ4.23-4.20(m, 8H), 3.10-3.07(m, 1H), 2.84-2.80(m, 2H), 2.79-2.62(tt, J=24.1, 5.9 Hz, 1H), 2.60-2.55(m, 2H), 2.05-2.02(m, 2H), 1.62-1.58(m, 2H), 1.36-1.35(m, 14H), 1.29-1.24(m, 3H), 0.92-0.90(m, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ61.8, 51.5, 45.2, 32.5-31.2(d, J=130 Hz), 28.3, 21.4, 21.2, 17.0

(d, J=5.9 Hz), 15.4(d, J=6.27 Hz), 13.0, 8.5; IR(neat, cm^{-1}): 3468, 1639, 1251, 1027; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ23.9.

Diethyl 3-N-pentylaminobutylphosphonate, 6: 아르곤 가스하에서 one-necked, 25 mL 둥근플라스크를 flame으로 건조시킨 뒤 diethyl 3-oxobutylphosphonate, 5(747 mg, 3.59 mmole)을 넣어준다. 여기에 THF(5 mL)를 넣어주고 amylamine(0.42 mL, 3.59 mmole)를 첨가한 뒤, 환원제로 $NaB(O_2CCH_3)_3H$(1 g, 5.03 mmole)를 실온에서 넣어주고 acetic acid(0.2 mL, 3.59 mmole)를 첨가해 준다. 이 반응은 실온에서 7시간 동안 진행되며 그 후에 1N-NaOH 10 mL로 반응을 종결하여 주고, 에테르로 추출한다. 추출된 용액은 무수 황산나트륨을 이용하여 수분을 제거한 뒤, 진공 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 완전히 제거하여 준다. 이렇게 얻은 반응생성물을 column으로 정제하면 ninhydrin checking solution에 갈색으로 발색하는 연한 노란색의 순수한 화합물, 6(607 mg, 2.18 mmole, 61% yield)을 얻는다; R_f=0.32 (5% MeOH/CH_2Cl_2); column conditions: 5% MeOH/CH_2Cl_2; ^1H NMR($CDCl_3$) δ4.07-4.04(m, 4H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.75-2.73(m, 2H), 1.97-1.65(m, 8H), 1.30-1.18(m, 11H), 0.82(t, J=5.28 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ60.8, 52.3(d, J=16.3 Hz), 44.5, 27.9, 26.0, 25.7(d, J=4.2 Hz), 21.1, 21.0-19.7(d, J=138 Hz), 16.0, 15.3(d, J=5.8 Hz), 12.7; IR(neat, cm^{-1}): 3305, 1247, 1031, 1059; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ32.9.

Diethyl 3-N,N-benzylpentylaminobutylphosphonate, 7: 아르곤 가스 대기하에서 two-necked, 25 mL 둥근플라스크를 flame으로 건조시킨 뒤 oil에 분산되어있는 NaH(58 mg, 2.45 mmole)를 넣고 hexane으로 여러 번 씻어서 oil을 제거해 준다. Oil이 제거된 NaH에 THF(5 mL)를 넣어준다. 여기에 diethyl 3-N-pentylaminobutylphosphonate, 6(275 mg, 0.98 mmole)을 첨가하여 10분 정도 교반시켜 준 뒤 benzyl bromide(0.13 mL, 1.08 mmole)를 방울방울 가한다. 이 반응은 하루동안 계속되며 얼음 bath 하에서 증류수를 천천히 가해줌으로써 반응을 종결한다. 에테르를 사용하여 여러 번 추출한 뒤 무수 황산나트륨으로 수분을 제거하여 얻은 반응생성물을 컬럼분리하면 연한 노란색의 화합물, 7(270 mg, 0.74 mmole, 75% yield)을 얻는다; R_f=0.57(5% MeOH/CH_2Cl_2); column conditions: 2% MeOH/CH_2Cl_2; ^1H NMR($CDCl_3$) δ7.33-7.21(m, 5H), 4.11-4.01(m, 4H), 3.31-3.72(dd, J=13.9, 13.9Hz, 2H), 2.71-2.65(m, 1H), 2.51-2.25(m, 2H), 2.31-2.11(m, 2H), 1.71-1.31(m, 6H), 11.28-1.20(m, 8H), 0.91(d, J=22 Hz, 3H), 0.81(t, J=6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ141, 128.6, 128.1, 126.6, 61.4(d, J=1.8 Hz), 54.3-54.1(d, J=20.3 Hz), 53.8, 29.6, 28.4, 26.9(d, J=5.0 Hz), 24.2-22.3(d, J=140.4 Hz), 22.6, 16.5(d, J=6.2 Hz), 14.1, 13.0; IR (neat, cm^{-1}): 1454, 1248, 1059, 1029; ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ33.7.

Tetraethyl 3-N,N-benzylpentylaminobutyl-1,1-bisphosphonate, 8: 아르곤 가스하에서 one-necked, 25 mL 둥근플라스크를 flame으로 충분히 건조시킨 뒤 diethyl 3-N,N'-benzylpentylaminobutylphosphonate, 7(130 mg, 0.352 mmole)과 THF (5 mL)를 넣어준다. 여기에 2.5M n-BuLi solution/in hexane(0.7 mL, 1.76 mmole)을 −78 °C 조건에서 천천히 첨가해 준다. 이 용액은 −78 °C에서 2시간 동안 교반된 뒤 diethyl chlorophosphonate(0.11 mL, 0.704 mmole)를 적가한다. 이 반응은 또 다시 6시간 동안 계속 진행되며 10 °C에서 증류수를(5 mL) 가해줌으로써 반응을 종결시킨다. 에테르를 사용하여 수용액층을 여러 번 추출한 뒤 무수 sodium sulfate로 수분을 제거하여 얻은 생성물은 컬럼 정제하면 연한 노란색의 순수한 화합물, 8(120 mg, 0.225 mmole, 64% yield)을 얻는다. 이 화합물은 ninhydrin에 white-brown 색으로 확인되며, Dragendorff's reagent에는 오렌지색으로 나타난다; R_f=0.39(5% MeOH/CH_2Cl_2); Column conditions: 3% MeOH/CH_2Cl_2; ^1H NMR($CDCl_3$) δ7.36-7.17(m, 5H), 4.19-4.08(m, 8H), 3.71-3.31(dd, J=127.8, 13.8 Hz, 2H), 3.20-3.12(m, 1H), 2.31-1.81(m, 5H), 1.25-1.20(m, 18H), 0.9(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.8(t, J=6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ140.8, 128.7, 127.9, 126.4, 61.2(d, J=64.7 Hz), 54.3(d, J=20 Hz), 53.8, 48.7, 29.5, 28.3, 26.8(d, J=4.3 Hz), 24.0-22.2(d, J=141.1 Hz), 22.6, 16.5(d, J=6.2 Hz), 14.1(d, J=6.2 Hz), 12.9; IR(neat, cm^{-1}): 2961, 2931, 2872, 2235, 1723, 1245, 1027; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ25.3(d, J=18 Hz).

Diethyl 3-hydroxybutylphosphonate, 9: 아르곤 대기하에서 flame 건조된 two-neck 둥근 플라스크에 diethyl 3-oxobutylphosphonate, 5(1.4 g, 7.9 mmole)와

증류된 MeOH(15 mL)를 우선 넣어준다. 그리고 재빨리 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$(1.385 g, 47 mol%)를 넣고 얼음 bath를 사용하여 0 °C로 냉각시킨 후 $NaBH_4$(597 mg, 15.8 mmole)를 천천히 첨가해 준 뒤 실온에서 30분 동안 반응시킨다. 이 반응은 증류수(20 mL)와 brine (10 mL)으로 종결하고 에틸아세테이트로 추출한 뒤 crude product를 3% MeOH/CH_2Cl_2 용액을 사용하여 컬럼 분리하면 순수한 화합물, 9(1.44 g, 6.87 mmole, 87% yield)를 얻었다. 이 반응은 $KMnO_4$로 확인하였으며, 이 실험에서 주의할 것은 화합물을 확인하기 위한 checking solution인 anisaldehyde에 확인시 화합물의 색이 puplish-white로 나타나기 때문에 정제과정에서 미처 확인을 하지 못하고 화합물을 잃을 수가 있으므로 주의를 기울여야 할 것이다; R_f=0.4(3% MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ4.05-4.01(m, 4H), 3.81-3.78(m, 1H), 2.72(bs, 1H), 1.80-1.75(m, 4H), 1.28(t, J=7.0 Hz, 6H), 1.16(d, J=6.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ67.4(d, J=14.3 Hz), 61.6, 31.7(d, J=4.5 Hz), 23.0-21.1(d, J=141.6 Hz), 16.4(d, J=5.6 Hz); IR(neat, cm^{-1}): 3400, 2979, 2932, 1241, 1214, 1058, 1030; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ33.8.

Diethyl 3-*p*-toluenesulfonyloxybutylphosphonate, 10: 아르곤 가스하에서 불꽃 건조하여 수분을 완전히 제거한 2구 둥근 플라스크에 phosphonoalcohol 9(220 mg, 1.3 mmole)와 증류된 CH_2Cl_2(2.4 mL)를 넣어준다. 여기에 증류된 Et_3N(0.45 mL, 3.25 mmole)을 넣고 10분 동안 교반한 뒤 재결정된 *p*-TsCl(248 mg, 1.3 mmole)를 넣고 12시간 동안 상온에서 교반하였다. 그 뒤에 증류수로 반응을 종결하고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 반응은 $KMnO_4$와 자외선램프로 확인 가능하며 1-2% MeOH/CH_2Cl_2 용매로 컬럼 분리하면 순수한 화합물, 10(333 g, 0.87 mmole, 67% yield)을 얻는다; R_f=0.48(3% MeOH/CH_2Cl_2); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.75(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1 Hz, 2H), 4.63-4.60(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.87-1.51(m, 4H), 1.27(t, J=7.1 Hz, 6H), 1.22(d, J=6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ144.6, 134.3, 129.8, 127.7, 79.6(d, J=18.6 Hz), 61.6(d, J=6.3 Hz), 29.5(d, J=3.9 Hz), 22.3-20.4(d, J=143.0 Hz), 21.6, 20.5, 16.4(d, J=5.8 Hz); IR(neat, cm-1): 2983, 2934, 1737, 1598, 1360, 1249, 1177, 1056, 1028; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ31.3.

Diethyl 3-N-(1-pentenyl)amino-1-butenylphosphonate, 12: ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ6.25(m, 1H), 5.87(dd, J=9.5, 5.4Hz, 1H), 5.48(m, 1H), 5.28(m. 1H), 4.25(m, 1H), 4.12(m, 4H), 1.85(m, 1H), 1.37(m, 12H), 0.89(t, J=7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ127.5(d, J=4.3 Hz), 122, 120(d, J=4.3 Hz), 106.5(d, J=8.7 Hz), 62.8 (d, J=4.9 Hz), 52(d, J=3.7 Hz), 33.5, 26.1, 23, 21(d, J=6.2 Hz), 14.2.

Tetraethyl butyl-1,1-bisphosphonate, 13: ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ4.21-4.12(m, 8H), 2.30(tt, J=24.1, 6.0 Hz, 1H), 2.11-1.81(m, 2H), 1.62-1.55(m, 2H), 1.75(t, J=7.0 Hz, 12H), 0.91(t, J=7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ62.43(dd, J=11.7, 6.3 Hz), 36.55, 27.58(d, J=4.95 Hz), 22.35, 16.39(dd, J=6.2, 1.8 Hz), 13.80; ^{31}P NMR($CDCl_3$) δ24.1. IR(neat, cm^{-1}): 2965, 2933, 2874, 2236, 1739, 1245, 1028.

본 연구는 97년도 한국과학재단 핵심전문연구(과제번호 971-0711-098-2)지원에 의하여 수행된 결과이며, 이에 진심으로 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. (a) Geddes, A. D.; D'Souza, S. M.; Ebetino, F. H.; Ibbotson, K. J. *Bone and Mineral Res.* **1994**, *8*, 265. (b) Lang, H. J.; Naumann, CV.; Carniato, D.; Moura, M. A.; Satoch, R.; Masakazu, K. *Eur. Pat. Appl.* 1993, *EP 546*, 548.
2. (a) Ebetino, F. H.; Bayless, A. V.; Amburgey, J.; Ibbotson, K. T.; Dansereau, S.; Ebrahimpour, A. *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1996**, *109*, 217. (b) Gershon, G.; Joel, M. V. G.; Ivan, S. A.; Asher, O.; Amnon, H. *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1996**, *109*, 221.
3. Francis, M. D.; Martodam, R. R. *The Role of Phosphonates in Living Systems*; CRC Press: Florida, 1983; p 55.
4. Julie, W.; Georgina, G.; David, D. *Drugs* **1996**, *52(6)*, 837.
5. Joel, M. V. G.; Eli, B.; Ada, S.; Asher, O.; Jukka, M.; Johanna, S.; Thomas, K.; Heidi, S.; Burkhard, K.; N. Patlas,; Gershon, G. *J. Pharm. Sciences* **1997**, *86*, 283.
6. Hutchinson, D. W.; Cload, P. A.; Haugh, M. C. *Phosphorus and Sulfur* **1983**, *14*, 285.
7. (a) Hendlin, D.; Stapley, E. O.; Jackson, M.; Wallick, H.; Miller, A. K.; Wolf, F. J.; Miller, T. W.; Chaiet, L.; Kahan, F. M.; Foltz, E. L.; Woodruff,

H. B.; Mata, J. M.; Hernandez, S.; Mochales, S. *Science* **1969**, *166*, 122. (b) Henri, J. C.; Marie, B. G.; Xavier, Y. M.; Annabelle, G. *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1996**, *111*, 127.
8. Arbuzov, B. A.; Muslinkin, A. A.; Vizel, A. O.; Tarenko, Y. F.; Ivanovskaya, K. M.; Otkrytiya I. *Chem. Abst. P1#106:02557m* **1986**, 285.
9. Anne, M.; Chollet, G.; Liliane, V. Q.; Yen, V. Q.; Francois, L. G. *Syn. Comm.* **1991**, *21*, 1847.
10. (a) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349. (b) Hilderbrand, R. L. *The Role of Phosphonates in Living Systems*; CRC Press: Florida, 1983.
11. Mitsuji. Y.; Akihiro, Y.; Kazumitsu, S.; Sadaaki, K.; Tatsuo, *O. Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1996**, *109*, 405.
12. (a) Ramirez, F. *Pure and Applide Chem.* **1973**, *2*, 185. (b) Ramirez, F. *Synthesis* **1974**, 90.
13. Gorenstein, D; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 634.
14. (a) McClure C. K.; Jung K.-Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 867. (b) McClure C. K.; Jung K.-Y.; Grote, W. C.; Karl, H. *Phosphorous, Sulfur and Silicon* **1993**, *75*, 23.
15. 화합물 11; 2-ethoxy-2,2-dihydro-3-diethylphosphonyl-5-methyl-1,2λ5-oxaphospholane, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ4.31(m, 6H), 3.72(m, 1H), 2.81-1.91(m, 3H), 1.32-1.28(m, 12H).
16. Evans, D., A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939.
17. Richard, F. B.; Mark, D. B.; H. Dupont Durst. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 2897.
18. (a) Brindaban, C. R.; Adinath, M.; Arunkanti, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 370. (b) Walter, J. G.; Francis, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6078. (c) Brindaban, C. R.; Rupak, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7663. (d) Pierre, C.; Gustavo, A. G.; Carlos, R.; Facultad, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 814.
19. Yoon, N. M.,; Kim, E. G.; Son, H. S.; Choi, J. *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 1595.
20. Darmstadt, E., *Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography*; Federal Republic of Germany, 1978.