

## N-Phosphono Methyl Glycine의 새로운 합성법

서 명 은 · 최 동 미 · 김 인 오\*

이화여대 약학대학, \*한국과학기술원 화학부

(Received November 6, 1987)

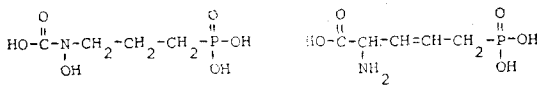
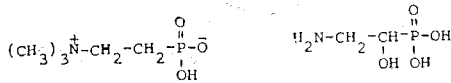
### New Synthesis of N-Phosphono Methyl Glycine

Myung-Eun Suh, Dong-Mee Choi, In-O Kim\*

College of Pharmacy, Ewha Womens Univ. \*Dept of Chem, KAIST.

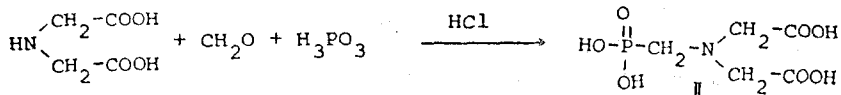
**Abstract**—N-phosphono methyl glycine was prepared by hydrogenolysis of N-benzyl N-phosphono methyl glycine, that was obtained from N-benzyl glycine, phosphorous acid and formaldehyde by Mannich-type reaction. Also, in the same method was prepared it from  $\alpha\alpha'$ -diamino p-xylene.

1947년 Chavane<sup>1)</sup>은 자신이 합성한 화합물에서 탄소와 인의 결합이 비교적 안정하다는 사실을 알아내고, 이 사실을 근거로 자연계에도 아미노산의 인산유도체들이 존재할수 있다는 가능성을 제시하였다. 그후 1970년도에 들어와 과학자들에 의하여 실제로, 생체계에서 다음과 같은 유기인산화합물들을 분리 하는데 성공하였다.<sup>2-7)</sup>

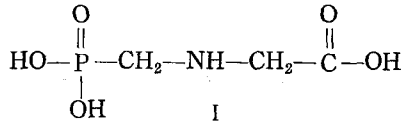


Kosolapoff와 Kabachnik<sup>8)</sup>은 자연계에서 분리된 아미노산 인산유도체들을 처음으로 합성하였으며 최근 Irani<sup>9)</sup>에 의하여 합성되어진 N-phosphono methyl glycine은 오늘날 많이 사용되어

#### 2) Iminodiacetic acid와 Formaldehyde, Phosphorous acid로 부터의 합성방법<sup>12-13)</sup>



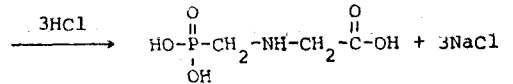
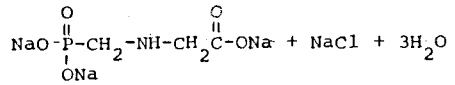
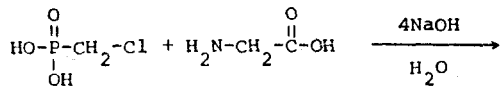
지고 있는 저독성 농약 제조제로서 그 구조식은 다음과 같다.

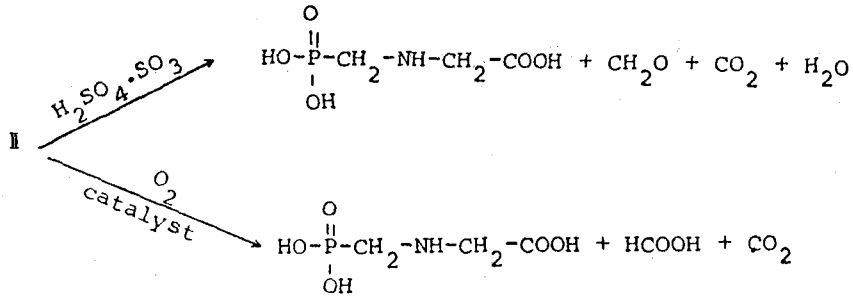


지금까지 알려진 N-phosphono methyl glycine의 합성방법에 관하여 살펴보면 다음과 같다.

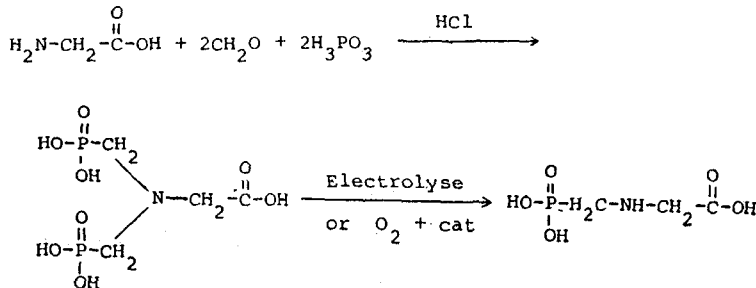
#### 1) Chloromethyl phosphonic acid와 glycine

으로 부터의 합성법<sup>10-15)</sup>

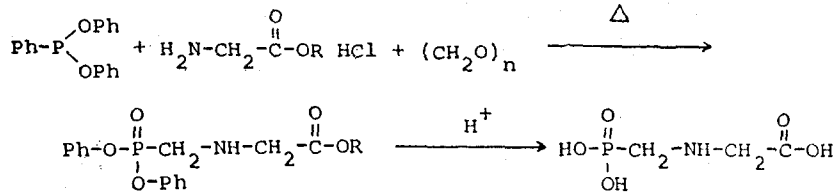




3) Glycine, Formaldehyde 및 Phosphorous acid로 부터의 합성방법<sup>14)</sup>



4) 아인산 triphenyl과 glycine ester, paraformaldehyde로 부터의 합성방법<sup>15-16)</sup>

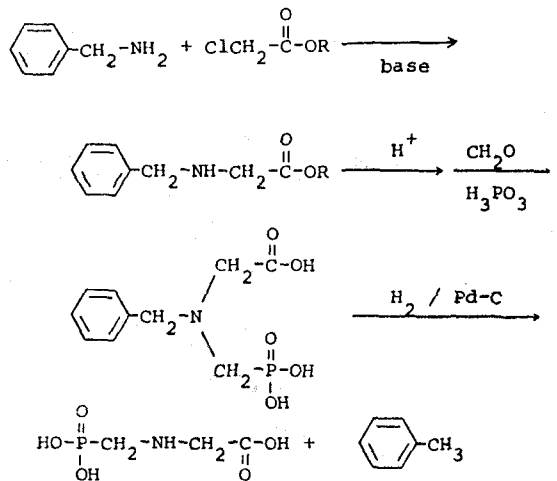


이상에서 살펴 본 바와 같이 N-phosphono methyl glycine의 합성방법에 관하여는 많은 연구가 진행되어져 왔다.

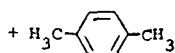
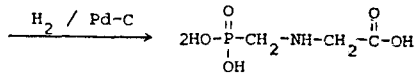
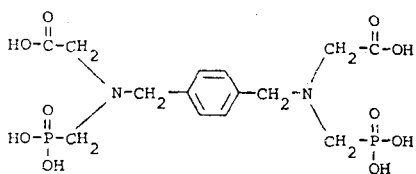
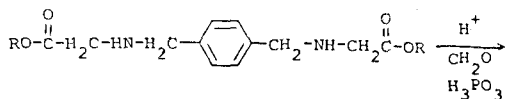
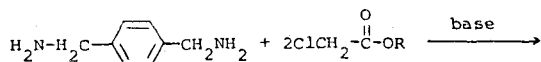
따라서 본 연구팀은 지금까지의 개발되어진 방법보다 경제적이고 극산화개발에 효율성을 높일 수 있는 새로운 합성방법을 연구하려는데 그 목적을 두었다.

본 연구의 특징은 glycine의 일급아민을 제거가 용이한 benzyl기로 보호한후 formaldehyde와 phosphorous acid와의 Mannich type 반응으로 N-benzyl N-phosphono methyl glycine을 합성하므로써 glycine의 일급아민으로부터 야기되어지는 N,N-diphosphono methyl glycine의 생성을 막을수 있다. 또한 본 연구에서의 N-benzyl기의 제거방법은 앞에 소개된 N-phosphono methyl기의 제거방법보다는 매우 용이하게 제거할수 있

다는 점에 의의를 갖고 다음과 같은 방법으로 N-phosphono methyl glycine을 합성하려한다.



그리고 이 방법에서 한 층 더 나아가서 보다 경제적인 합성방법의 개발목적으로 benzylamine 과 유사한 성격을 이증으로 띄운  $\alpha'$ -diamino P-xylene을 이용하여 N-phosphono methyl glycine을 합성하려 한다.



실 험 방 법

1) N-Benzyl glycine ethyl ester의 합성

250ml 삼구 flask에 온도계와 dropping funnel 을 설치하고 36.8g(0.3M) ethyl chloroacetate와 dimethyl sulfoxide 50ml를 용매로 가하고 내부 온도를 20~25°C로 유지하면서 32g(0.36M) benzylamine과 30.3g(0.3M) triethylamine의 혼합액을 약 30분동안 서서히 적가한다. 20~25°C의 온도를 유지하면서 2시간 30분 더 계속 교반 해준다. 물 50ml에 농염산 5ml을 혼합한 회 석산으로 중화한후 50ml ligroin으로 2회 추출한 다. 유기용매층을 물로 세척한후 magnesium sulfate 2g으로 건조한후 감압분별증류하여 순수 한 무색의 액체 42.8g을 얻는다.

비 점 90~92°C(0.8mmHg)

수득률 42.8g(74%)

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: N-H 3350cm<sup>-1</sup>

C=O 1737cm<sup>-1</sup>

C-N 1200cm<sup>-1</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3(s, 5H, arom.)

δ 4.2(q, 2H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

δ 3.8(s, 2H, -φ-CH<sub>2</sub>-NH)

δ 3.3(s, 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-)

δ 2.0(s, 1H, -NH)

δ 1.2(t, 3H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

2) N-Benzyl N-phosphono methyl glycine

의 합성

합성방법 1에서와 같이 반응시킨 ligroin층을 물 50ml로 세척한후 500ml 4구형 flask에 옮겨놓 고 농염산 30ml와 물 30ml로 혼합시킨 18%염산 을 가해주면서 내부온도를 상승시켜 ligroin을 증류해낸다(내부온도 100~103°C). 같은 온도에서 물 20ml와 농염산 30ml을 더 가해준후 3시간 동안 반응시킨후 18g(0.22M) phosphorous acid 와 농염산 158ml을 가하고 내부온도를 95~97°C 를 유지하면서 35% formaldehyde 72ml(0.87M) 을 약 30분동안 서서히 적가한다. 같은 온도에서 4시간 더 반응시킨후 활성탄 2g을 가하며 30 분동안 가열, 탈색한후 뜨거울 때 여과한다. 여 액을 감압하에 증류하여 물과 염산을 완전히 제거한후 다시 물 300ml을 가하여 백색 결정을 석 출시킨다.

용점 210°C, 우득률 53g(93%)

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>; -OH 3450cm<sup>-1</sup>

R-CH<sub>2</sub> 1430cm<sup>-1</sup>

P=O 1343cm<sup>-1</sup>

C-N 1197cm<sup>-1</sup>

NMR(D<sub>2</sub>O); δ 7.5(s, 5H, arom.)

δ 4.7(s, 2H, φ-CH<sub>2</sub>-N)

δ 4.2(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO)

δ 3,5(d, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-P-)

3)  $\alpha'$ -Diamino P-Xylene NN'-diethylacetate의 합성

250ml 삼구 flask에 온도계와 dropping funnel 을 설치하고 6.8g(0.05M)  $\alpha'$ -diamino P-xylene 을 70ml DMSO에 용해시킨후 10.19g(0.1M) triethylamine을 가하고 여기에 50ml DMSO용매 에 용해시킨 11.2g(0.1M) ethylchloroacetate을 내 부온도 20~25°를 유지하면서 약 20분동안 적

가한다. 같은 온도에서 3시간 더 반응시킨후 물 120ml을 가하고 benzene 50ml로 2회 추출한다. Benzene을 물로 2회 세척한후 sodium sulfate로 건조한후 감압분별증류하여 무색의 액체를 얻는다.

비점 207~210°C(3mmHg)

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ ; N—H 3350cm $^{-1}$

C=O 1737cm $^{-1}$

C—N 1200cm $^{-1}$

NMR(CDCl $_3$ );  $\delta$  7.3(s, 4H, arom.)

$\delta$  4.2(q, 4H, —OCH $_2$ —CH $_3$ )

$\delta$  3.8(s, 4H,  $\phi$ —CH $_2$ —N)

$\delta$  3.3(s, 4H, —NH—CH $_2$ CO)

$\delta$  2.5(s, 2H, —NH—)

$\delta$  1.3(t, 6H, —O—CH $_2$ —CH $_3$ )

#### 4) $\alpha, \alpha'$ -Diamino P-xylene N,N'-diphosphono methyl N,N'-diacetic acid의 합성

합성법 3)에서 반응시킨 benzene층은 250ml 4구형 flask에 옮겨놓고 18% 염산 20ml을 가한후 내부온도를 상승시키며 benzene 층을 증류제거해낸다. 다시 18%염산 20ml을 더 가하고 3시간동안 환류냉각하여 반응 시킨다. 여기에 8.2g(0.1M) phosphorous acid과 농염산 60ml는 가한후 내부온도를 95°~98°C를 유지하면서 35% formaldehyde 용액 25ml(0.3M)을 약 30분동안 서서히 적가한다. 같은 온도에서 4시간 더 반응시킨후 황성탄 1g을 가하고 30분간환류반응시켜 탈색시킨후 뜨거울때 여과한다. 여액을 감압증류하여 물과 염산을 완전히 제거한후 물 20ml을 더 가하여 용해시킨후 냉각하여 백색결정을 얻는다. 이때 다시 물 50ml은 더 가해준후 냉각고에 방치하므로써 더 많은 결정을 석출시킨다.

용점 218°C, 수득률 14g(66%)

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ ; —OH 3441cm $^{-1}$

—C=O 1657cm $^{-1}$

P—CH $_2$  1457cm $^{-1}$

P=O 1334cm $^{-1}$

NMR(D $_2$ O);  $\delta$  7.6(s, 4H, arom.)

$\delta$  4.8(s, 4H,  $\phi$ —CH $_2$ —)

$\delta$  4.0(s, 4H, —CH $_2$ —CO)

$\delta$  3.3(d, 4H, —CH $_2$ — $\overset{\text{O}}{\parallel}$ P—)

#### 5) N-phosphono methyl glycine의 합성

2.59g(0.01M) N-phosphono methyl N-benzyl glycine을 200ml의 flask에 넣고 0.54g(0.01M) sodium methoxide를 가한 후 80ml methanol과 물 20ml의 흑액에 용해시킨다. 용액을 pH 4~4.8 사이에 오도록 염기의 양, 용매등을 조절한후 5% palladium charcoal 0.5g 가한 후 잘 밀폐된 상태에서 수소를 상온 상압에서 통과시킨다. 수소가 더 이상 소비되지 않을때 palladium charcoal을 여과하고 여액을 감압증류하여 생성된 백색의 N-phosphono methyl glycine-Na염을 얻는다. 여기에 15ml 물을 가하여 용해시킨후 농염산으로 산성화 하여 백색의 N-phosphono methyl glycine을 얻는다. 용점 230°C(d)

동일한 방법으로 2.2g(0.005M)  $\alpha\alpha'$ -diamino P-xylene NN'-diphosphono methyl N,N'-diacetic acid와 0.54g(0.01M) CH $_3$ ONa을 80ml methanol과 20ml의 물에 용해한후 5% palladium charcoal 0.5g을 가하여 hydrogenolysis함으로써 N-phosphono methyl glycine을 얻는다.

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ ; —OH 3451cm $^{-1}$

C=O 1734cm $^{-1}$

P—CH $_2$  1422cm $^{-1}$

P=O 1270cm $^{-1}$

NMR(D $_2$ O);  $\delta$  4.5(s, 2H, N—CH $_2$ — $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C)

$\delta$  3.6(d, 2H, N—CH $_2$ — $\overset{\text{O}}{\parallel}$ P)

#### 결과 및 고찰

1) N-Benzyl glycine의 합성에는 일반적으로 benzylamine과 choracetate를 염기존재하에서 반응하든가 또는 benzyl chloride와 glycine을 염기존재하에서 반응시켜 합성할 수 있다. 그러나 이때는 항상 1급 Amine기에 2개의 치환체가 형성되는 부반응이 상당량 생성되었고 그의 물리화학적 성질이 비슷하여 분리가 어렵다는 문제점

을 안고있었다. 따라서 온도, 염기성물질, 용매 등을 선택적으로 비교 실험한 결과 실온에서 DMSO나 DMF 용매중에서 triethylamine을 염기성촉매로 반응하였을때 가장 부반응을 억제할수 있다는 결론을 얻었다 합성된 N-benzyl glycine ethyl ester는 IR, 및 NMR로 확인되었다.

2) N-Benzyl N-phosphono methyl glycine의 합성은 Moedritzer<sup>17)</sup>와 Irani의 Mannich type 반응에 따라 N-benzyl glycine과 formaldehyde, phosphorous acid로부터 합성되었다.

이때는 지금까지 다른 방법과정에서 문제가 야기되던 NN-diphosphono methyl glycine의 생성이 전혀없이 좋은 수득률을 얻을 수 있었다. 생성된 물질은 IR 및 NMR spect으로 확인되었다.

### 3) Benzyl기의 가수소분해

N-benzyl기의 가수소분해는 Walter<sup>18)</sup>에 의한 여러가지 화학적방법과 촉매법으로서 가수소분해가 용이하다. 그러나 본 연구에서는 가수소분해당하는 화합물이 3개의 산기를 가지고 비교적 양산성 물질이라는 점과 용매에 대한 용해도가 좋지 않다는 점을 고려하여 sodium methoxide로 염의 형태로 만들어 용해도를 증가시킴으로서 용이하게 가수소분해할 수 있었다. 이때 본 연구에 이용된 palladium-charcoal 촉매법은 가해지는 수소압력의 증감에 따라 반응의 진행 및 완결을 쉽게 확인할수 있다는 점과 특히 고온, 고압등의 어려운 반응조건이 필요치않아 종래의 N-phosphono methyl기의 제거를 위한 전기분해 방법보다는 반응조작이 매우 간편하다는 점에서 국산화개발에 기여도가 높으며 부 반응없이 순수한 경제성을 장점으로 들 수 있다.

본 연구진에 의하여 개발되어진 출발물질인  $\alpha\alpha'$ -diamino *p*-xylene으로 부터의 N-phosphono

methyl glycine의 합성은 본 연구진이 목적인 수득률이 기대치보다 좋지않았으므로 앞으로 이에 대한 반응조건은 좀더 연구검토되어야 한다.

## 문 헌

- 1) Chavane, V., *Compt. Rend.* **224**, 406 (1947).
- 2) Horiguchi M. and Kandatsu, M., *Nature* **184**, 90 (1959).
- 3) Quin, L.D. "Topics in phosphorous chemistry" ed, M. Grayson and Griffith, Vol. 4, p.23.
- 4) Kittredge J.S. and Roberts, E., *Science* **164**, 37 (1969).
- 5) Korn, E.D. Dearborn D.G. and Sokoloski, *J. Biol. Chem.* **248**, 2257 (1973).
- 6) Park, B.K. Hirota A. and Sakai, H., *Agr. Biol. Chem.* **40**, 905 (1976).
- 7) Kamiya, T. Hemmi, K. Takeno H. and Hashimoto, *Tetrahedron Letters* **21**, 95 (1980).
- 8) Kosalapoff, G., *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2112
- 9) Chrani, R.R. Olivette, Mo., U.S. Patent **3**, 455, (1947).  
675 (1969).
- 10) U.S. Patent **3**, 799, 758 (1974).
- 11) Franz, J.E. *Advances in Pesticide Science* **2**, 139 (1979).
- 12) *Ger. Offen.* **2**, 314, 134.
- 13) 한국특허 제312호.
- 14) Alt, G.H.: Syn. React, *Inorg. Metal-org Chem.* **4**, 255 (1974).
- 15) J.P. **7**, 736, 627.
- 16) J.P. **77**, 108, 955.
- 17) Moedritzer K. and Chani, R.R. *J. Org. Chem.* **31**, 1603 (1966).
- 18) Walter, H. Hartung, *Org. React.* **7**, 263 (1967).