



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월04일

(11) 등록번호 10-1732485

(24) 등록일자 2017년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 321/00 (2006.01) G01N 33/58 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 321/00 (2013.01)
G01N 33/582 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0013518

(22) 출원일자 2016년02월03일

심사청구일자 2016년02월03일

(56) 선행기술조사문헌
J. Org. Chem. 2006, 71, pp.6124-6129
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
인하대학교 산학협력단
인천광역시 남구 인하로 100, 인하대학교 (용현동)

(72) 발명자
조동규
인천광역시 연수구 먼우금로 126 (동춘동, 현대대림2차아파트) 208동 1204호

(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 9 항

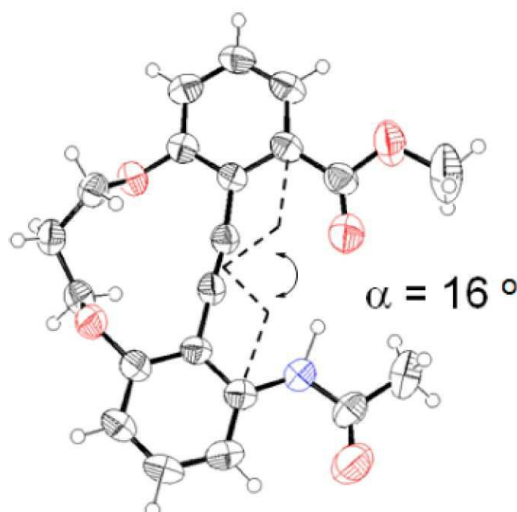
심사관 : 김동원

(54) 발명의 명칭 신규한 고리 톨란 화합물, 이의 제조방법 및 이로부터 제조되는 β -시트

(57) 요약

본 발명은 신규한 고리 톨란 화합물, 이의 제조방법 및 이로부터 제조되는 β -시트에 관한 것으로, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 에테르 사슬을 도입하여 톨란 양단의 두 페닐기가 자유회전하는 것을 제한할 뿐만 아니라 평면적인 구조를 형성하도록 유도한다. 이로부터 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 두가지 효과를 나타낼 수 있는데 먼저, 톨란 화합물을 여기시킨 뒤 에너지를 방출하는데 있어 종래의 비고리 톨란 화합물과 다르게 페닐기의 자유회전을 제한함으로써 페닐기의 회전을 통한 비복사 에너지 손실을 막을 수 있고, 평면적인 구조로부터 기인하여 상승된 전하 이동이 가능하여 종래의 톨란 화합물에 비하여 1000배 이상 형광의 효과가 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌
Org. Lett., 2002, Vol. 4, No. 17,
4pp.2829-2831
Tetrahedron, 1997, Vol. 53, No. 34, pp.
11881-11898
KR100374519 B1
KR100239271 B1

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 52632-1

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기본연구

연구과제명 다양한 바인딩 포켓으로 사용가능한 삼중결합 구조체 합성과 응용

기 여 율 1/1

주관기관 인하대학교산학협력단

연구기간 2015.11.01 ~ 2016.10.31

공지예외적용 : 있음

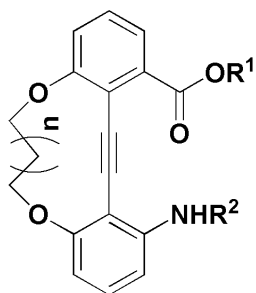
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



(상기 R^1 은 수소 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

상기 R^2 는 수소 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고; 및

상기 n 은 1 내지 4의 정수이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1 은 수소 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

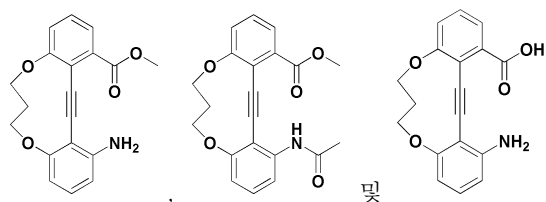
상기 R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고; 및

상기 n 은 1 내지 3의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 4

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 요오드화 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물을 트라이메틸실일-아세틸렌과 소노가시라(sonogashira) 커플링 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 탈실릴화 반응 및 아세틸화 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물을 화학식 6으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

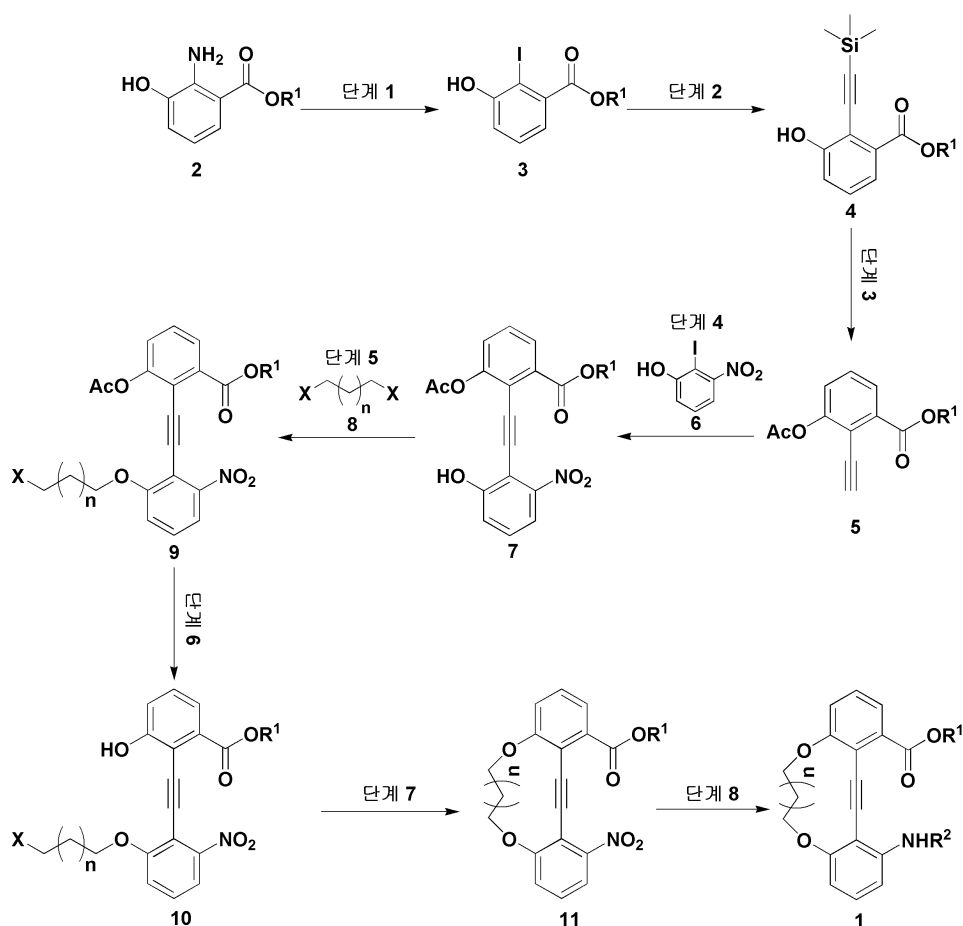
상기 단계 4에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물을 화학식 8로 표시되는 화합물과 윌리엄슨 에테르 합성법(Williamson ether synthesis)을 통해 화학식 9로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5);

상기 단계 5에서 제조한 화학식 9로 표시되는 화합물을 탈아세틸화 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

상기 단계 6에서 제조한 화학식 10으로 표시되는 화합물을 고리화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 7); 및

상기 단계 7에서 제조한 화학식 11로 표시되는 화합물을 환원반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 8)를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법;

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R^1 및 n 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고;

R^2 는 수소이고; 및

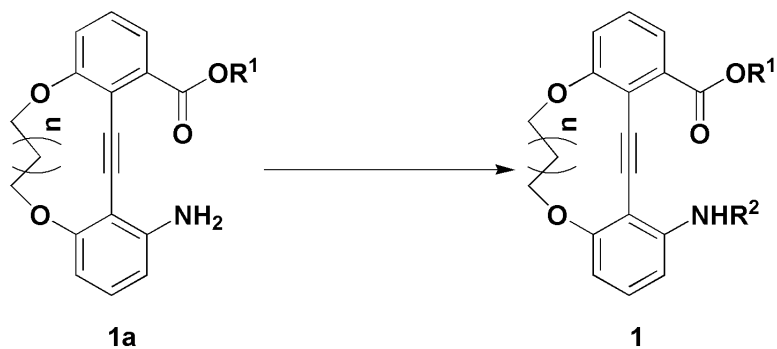
X는 할로겐이다).

청구항 5

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 1a로 표시되는 화합물을 아실화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

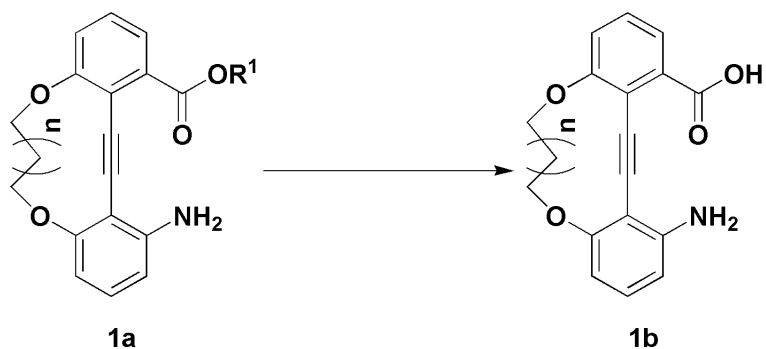
R^1 , R^2 및 n 은 독립적으로 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 6

하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

화학식 1a로 표시되는 화합물을 가수분해 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 3]

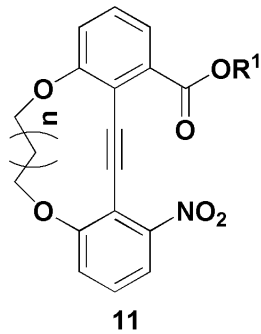


(상기 반응식 3에서,

R^1 및 n 은 독립적으로 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 7

제4항의 화학식 11로 표시되는 화합물:



(상기 R¹ 및 n은 독립적으로 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 8

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 β-시트 단백질 구조체 제조용 모티프.

청구항 9

제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 생체분자 검출용 형광체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 고리 톨란 화합물, 이의 제조방법 및 이로부터 제조되는 β-시트에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 톨란으로 알려져 있는 다이페닐아세틸렌(Diphenylacetylene)은 아세틸렌 축을 중심으로 수 많은 이형태체(conformer)가 존재한다.

[0005] 톨란 이형태체의 구조와 성질은 회전체의 뼈대, 스위치, 센서, 폴대머 및 β-턴 유사체(β-turn mimics)로 연구되어 왔으며, 이 중 β-턴 유사체로 연구되는 톨란은 Kemp에 의해 처음으로 고안되었는데(비특허문헌 1), 톨란의 양단 페닐기에 상호 수소결합으로 연결되는 상보적인 펩타이드 사슬을 형성함으로써 β-턴 유사체를 제조할 수 있다.

[0007] 상기 β-턴 유사체는 톨란의 양단의 페닐기에 연속적으로 붙어있는 두개의 펩타이드 사슬간 수소결합 상호작용을 더욱 강화하여 β-턴 유사체를 보다 안정하게 제조할 수 있는 장점이 있어 β-턴 유사체 및 β-시트 구조의 정성적인 연구에 유용하게 사용될 수 있으나, β-턴 유사체 제조에 톨란을 시작물질로 사용할 경우, 연속적인 펩타이드 사슬이 형성되어 수소결합 상호작용이 안정적으로 되기 전에는 톨란의 두페닐기가 아세틸렌을 축으로 회전할 수 있어 β-턴 유사체 제조에 방해되는 단점이 있다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 상기 톨란의 단점과 한계를 극복하기 위해 노력하던 중, 본 발명에 따른 신규한 고리 톨란 화합물이 톨란의 두 페닐기의 자유회전을 제한하여 기존의 β-턴 유사체 및 β-시트 제조시보다 더 안정적인 β-턴 유사체 및 β-시트를 제조할 수 있을 뿐만 아니라, 단일 평면상에 두 페닐기 및 아세틸렌을 위치시킬 수 있어 전혀 없던 우수한 형광성을 나타내 형광체로 유용하게 사용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성 하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) Kemp, D. S.; Li, Z. Q. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4175.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 고리형 톨란 화합물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 고리형 톨란 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 고리형 톨란 화합물을 함유하는 β -시트 단백질 구조체 제조용 모티프를 제공하는 것이다.

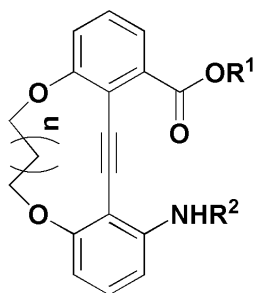
[0018] 본 발명의 다른 목적은 상기 고리형 톨란 화합물을 함유하는 생체분자 검출용 형광체를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 상기의 목적을 달성하기 위하여,

[0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 상기 R^1 은 수소 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0025] 상기 R^2 는 수소 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고; 및

[0026] 상기 n은 1 내지 4의 정수이다.

[0028] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0029] 화학식 2로 표시되는 화합물을 요오드화 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0030] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물을 트라이메틸실일-아세틸렌과 소노가시라(sonogashira) 커플링 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[0031] 상기 단계 2에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 탈실릴화 반응 및 아세틸화 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

[0032] 상기 단계 3에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물을 화학식 6으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

[0033] 상기 단계 4에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물을 화학식 8로 표시되는 화합물과 윌리엄슨 에테르 합성법(Williamson ether synthesis)을 통해 화학식 9로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5);

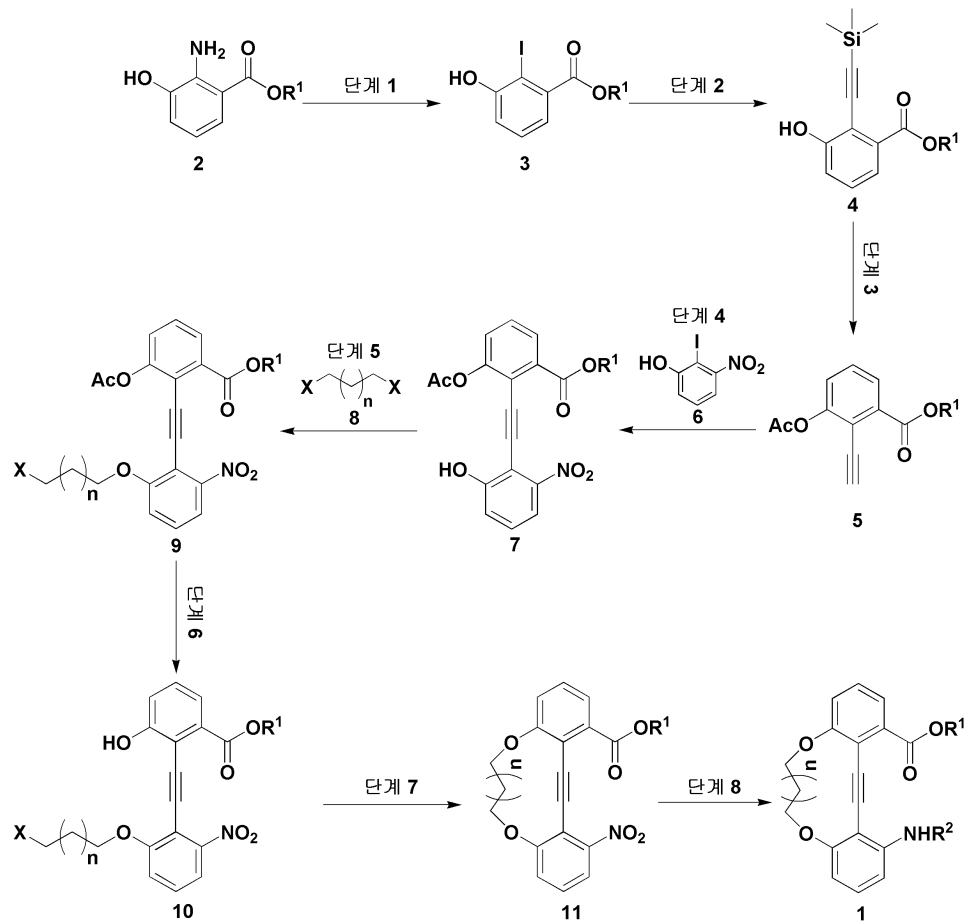
[0034] 상기 단계 5에서 제조한 화학식 9로 표시되는 화합물을 탈아세틸화 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

[0035] 상기 단계 6에서 제조한 화학식 10으로 표시되는 화합물을 고리화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제

조하는 단계(단계 7); 및

[0036] 상기 단계 7에서 제조한 화학식 11로 표시되는 화합물을 환원반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 8)를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0037] [반응식 1]



[0038]

[0039] 상기 반응식 1에서,

[0040] R¹ 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고;

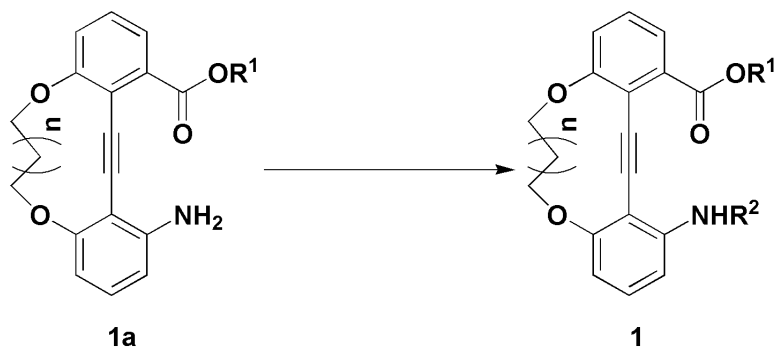
[0041] R²는 수소이고; 및

[0042] X는 할로젠이다.

[0044] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0045] 화학식 1a로 표시되는 화합물을 아실화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0046] [반응식 2]



[0047]

[0048] 상기 반응식 2에서,

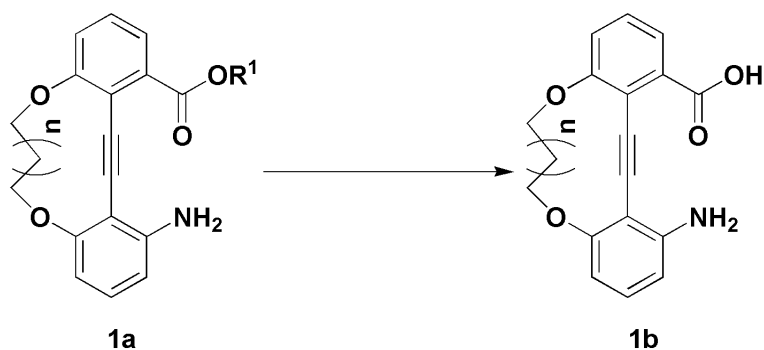
[0049] 화학식 1 및 1a로 표시되는 화합물은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되고; 및

[0050] R^1 , R^2 및 n 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0052] 또한, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[0053] 화학식 1a로 표시되는 화합물을 가수분해 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0054] [반응식 3]



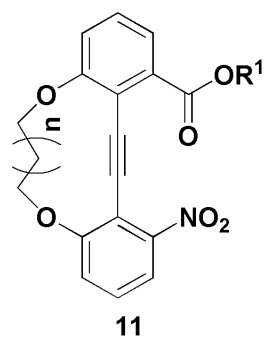
[0055]

[0056] 상기 반응식 3에서,

[0057] 화학식 1a 및 1b로 표시되는 화합물은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되고; 및

[0058] R^1 및 n 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0060] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 11로 표시되는 화합물을 제공한다:



[0061]

[0062] 상기 R^1 및 n 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0064] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 β -시트 단백질 구조체 제조용 모티프를 제공한

다.

[0066] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 생체분자 검출용 형광체를 제공한다.

발명의 효과

[0068] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 에테르 사슬을 도입하여 톨란 양단의 두 페닐기가 자유회전하는 것을 제한할 뿐만 아니라 평면적인 구조를 형성하도록 유도한다. 이로부터 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 두가지 효과를 나타낼 수 있는데 먼저, 톨란 화합물을 여기시킨 뒤 에너지를 방출하는데 있어 종래의 비고리 톨란 화합물과 다르게 페닐기의 자유회전을 제한함으로써 페닐기의 회전을 통한 비복사 에너지 손실을 막을 수 있고, 평면적인 구조로부터 기인하여 상승된 전하 이동이 가능하여 종래의 톨란 화합물에 비하여 1000배 이상 형광의 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0070] 도 1은 본 발명에 따른 톨란 화합물(실시예 3)의 X-선 결정 구조를 나타낸 것이다.

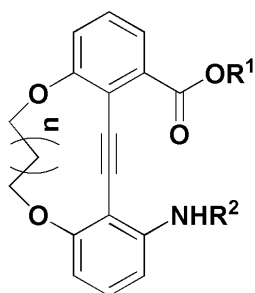
도 2의 (a)는 CH_2Cl_2 에서 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물(실시예 2-3), 이로부터 제조되는 β -헤어핀(실시예 5-7) 및 비고리 톨란 화합물(비교예 1)의 표준화된 UV-가시광선 흡수 스펙트럼을 나타낸 것이고, 도 2의 (b)는 CH_2Cl_2 에서 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물(실시예 2-3), 이로부터 제조되는 β -헤어핀(실시예 5-7) 및 비고리 톨란 화합물(비교예 1)의 표준화된 형광 스펙트럼을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0072] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0073] [화학식 1]



[0074]

[0075] 상기 R^1 은 수소 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0076] 상기 R^2 는 수소 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고; 및

[0077] 상기 n은 1 내지 4의 정수이다.

[0078] 보다 바람직하게, 상기 R^1 은 수소 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0079] 상기 R^2 는 수소 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고; 및

[0080] 상기 n은 1 내지 3의 정수이다.

[0082] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0083] 화학식 2로 표시되는 화합물을 요오드화 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0084] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물을 트라이메틸실일-아세틸렌과 소노가시라(sonogashira) 커플링 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[0085] 상기 단계 2에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 탈실릴화 반응 및 아세틸화 반응시켜 화학식 5로 표시되

는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

[0086] 상기 단계 3에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물을 화학식 6으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

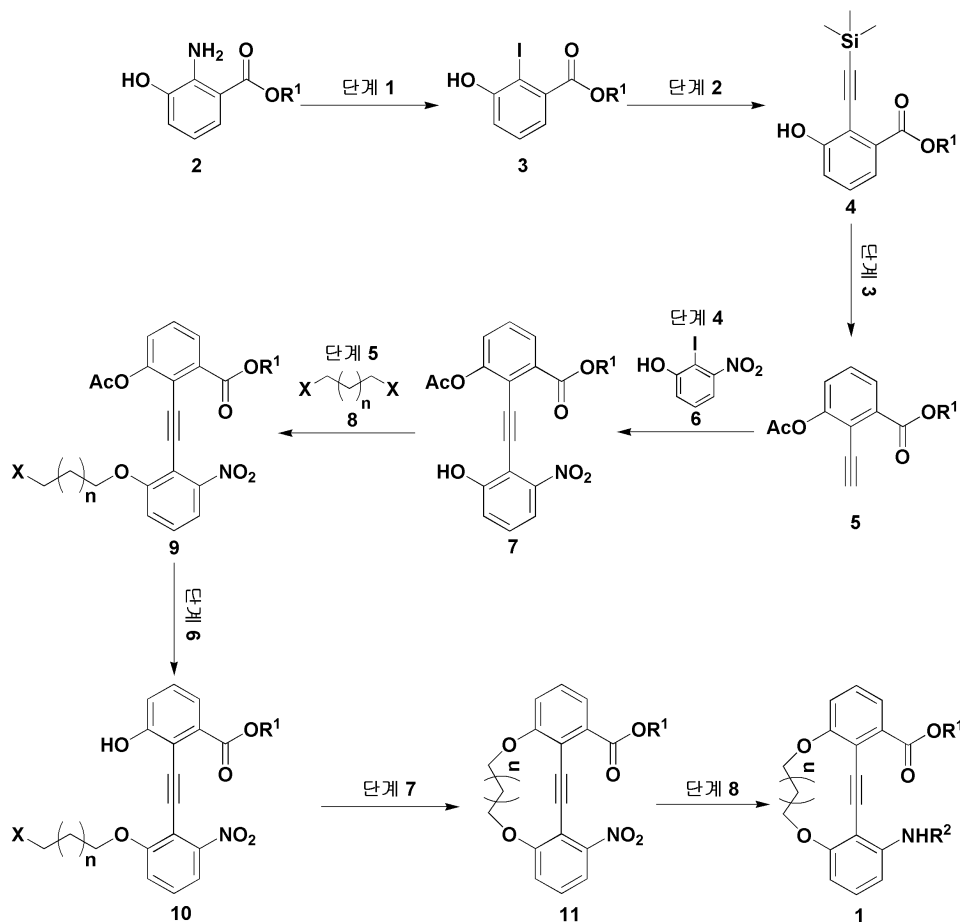
[0087] 상기 단계 4에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물을 화학식 8로 표시되는 화합물과 윌리엄슨 에테르 합성법(Williamson ether synthesis)을 통해 화학식 9로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 5);

[0088] 상기 단계 5에서 제조한 화학식 9로 표시되는 화합물을 탈아세틸화 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

[0089] 상기 단계 6에서 제조한 화학식 10으로 표시되는 화합물을 고리화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 7); 및

[0090] 상기 단계 7에서 제조한 화학식 11로 표시되는 화합물을 환원반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 8)를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다;

[0091] [반응식 1]



[0092]

[0093] 상기 반응식 1에서,

[0094] R^1 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고;

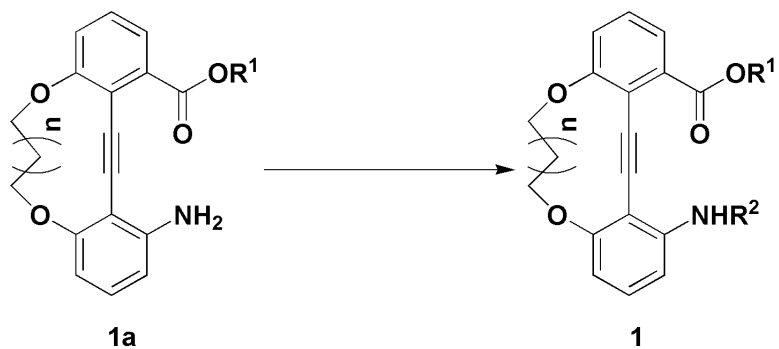
[0095] R^2 는 수소이고; 및

[0096] X 는 할로젠이다.

[0098] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0099] 화학식 1a로 표시되는 화합물을 아실화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다;

[0100] [반응식 2]



[0101]

[0102] 상기 반응식 2에서,

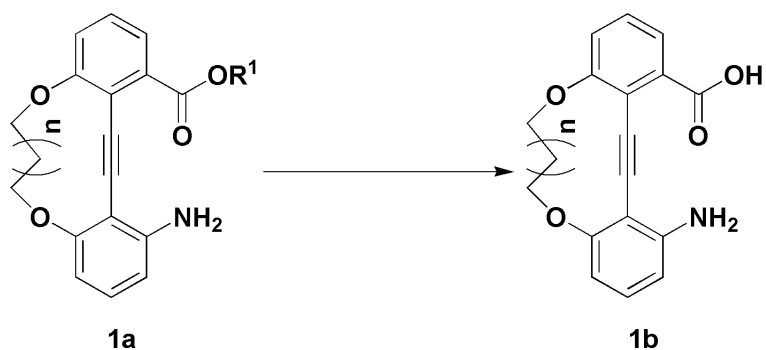
[0103] 화학식 1 및 1a로 표시되는 화합물은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되고; 및

[0104] R^1 , R^2 및 n 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0106] 또한, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[0107] 화학식 1a로 표시되는 화합물을 가수분해 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0108] [반응식 3]



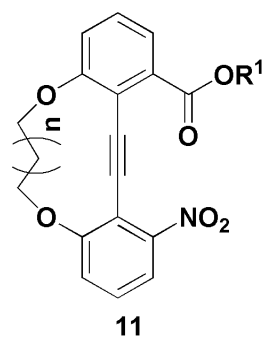
[0109]

[0110] 상기 반응식 3에서,

[0111] 화학식 1a 및 1b로 표시되는 화합물은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되고; 및

[0112] R^1 및 n 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0114] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 11로 표시되는 화합물을 제공한다:



[0115]

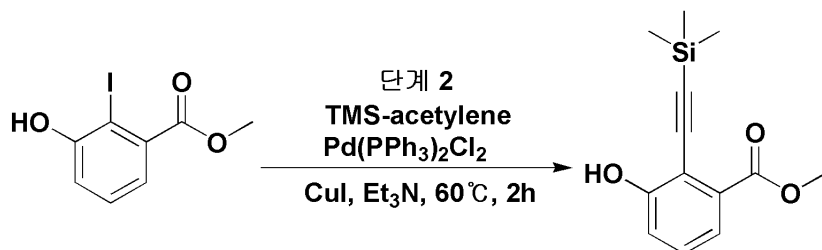
[0116] 상기 R^1 및 n 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0118] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 β -시트 단백질 구조체 제조용 모티프를 제공한

다.

- [0120] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 생체분자 검출용 형광체를 제공한다.
- [0122] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물의 구조를 분석하기 위해, X-선 촬영 분석을 수행한 결과, 큰고리 톨란 화합물은 에테르 사슬로 톨란의 두 페닐기가 연결되어 있어 아세틸렌 축을 기준으로 페닐기의 자유회전을 효과적으로 제한하고 있는 것을 확인할 수 있다. 또한, 큰고리 톨란 화합물이 한 평면상에 위치함이 확인되며, 상기과 같은 평면성은 두페닐기의 이면각으로부터 기인한 것임을 확인할 수 있다(하기 실험예 1 참조).
- [0124] 본 발명의 큰고리 톨란 화합물로부터 제조한 β -헤어핀의 구조 안정성을 평가하기 위해, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물 및 이로부터 제조한 β -헤어핀의 DMSO- d_6 에서 아미드 NH 수소원자들의 온도 상수값을 종래의 비고리 톨란 화합물(Kemp에 의해 고안된 톨란)의 온도 상수값과 비교하는 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은, 큰고리 톨란의 11 원자 고리가 두개의 펩타이드 사슬간 거리를 가깝게 하여 CO^{tol}과 NH^{tol}의 수소 결합 상호작용을 강화하고(아미드와 카보닐기 간의 수소결합은 고리 펜타펩타이드에서 관찰되는 수소결합만큼 강력하다), β -헤어핀의 구조를 안정화하는 효과가 있다(하기 실험예 2 참조).
- [0126] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물의 광학적 성질 및 특성을 평가하기 위해, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물의 표준화된 흡수 및 형광 스펙트럼 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 톨란 양단의 두 페닐기를 연결하는 사슬을 도입함으로써 종래의 톨란 화합물과 다르게 톨란의 자유 회전을 제한하여 페닐기의 회전으로 인한 비복사 에너지 손실을 줄이는 효과가 있고, 구조적으로 평면이 유도되어 전하간 이동이 상승되어 종래의 톨란 화합물보다 약 1000배 이상의 강한 형광성을 갖는 효과가 있다(하기 실험예 3 참조).
- [0128] 따라서, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 종래의 비고리 톨란 화합물보다 구조적으로 안정한 β -헤어핀 모티프로 유용하게 사용될 수 있을 뿐 아니라, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 종래의 비고리 톨란 화합물에서 찾아볼 수 없었던 현저한 형광성을 갖는 것으로 나타나 이를 함유하는 형광체로 유용하게 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 β -헤어핀, β -시트, β -턴 유사체 및 β 형 2차단백질 제조 시 이의 모티프로 유용하게 사용될 수 있으며, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물을 함유하는 유기발광다이오드 및 생체 탐지용 형광체로 사용될 수 있다.
- [0130] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.
- [0131] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0133] <실시예 1> 큰고리 톨란 화합물의 제조 1
- [0134] 다이아세틸렌(톨란)의 중심코어는 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응을 사용하여 제조하였다.
- [0136] 단계 1: 메틸 3-히드록시-2-아이오도벤조에이트의 제조
-
- [0137]
- [0138] 상기과 같이, 메틸 2-아미노-3-히드록시벤조에이트(1.00 g, 5.98 mmol)를 15%의 황산 40 mL에 녹였다. 0℃에서 물에 용해된 1 mL의 소듐 나이트라이트(0.45 g, 6.58mmol)를 상기 황산용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 저어주었다. 수용성 포타슘 아이오다이드(4.47 g, 26.91 mmol)를 반응 용액에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 60℃에서 1.5시간 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 Na₂S₂O₃로 씻어주고, 무수 Na₂SO₄로 건조 시킨 뒤 증발시켰다. 잔여물을 실리가 젤(DCM/헥산, 4.5/1)로 플래쉬 크로마토그래피 하여 밝은 갈색의 고체의 메틸 3-히드록시-2-아이오도벤조에이트를 제조하였다(0.86g, 52%).
- [0139] mp: 58-60 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) [ppm] 3.90 (s, 3H), 5.31 (bs, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) [ppm] 52.7, 86.9, 118.1, 123.3, 129.6, 135.7, 156.0, 167.1; HRMS-ESI: m/z [M -H]⁻ calcd for C₈H₆IO₃ : 276.9362; found: 276.9356.

[0141] 단계 2: 메틸 3-히드록시-2-((트리메틸실일)에티닐)벤조에이트의 제조

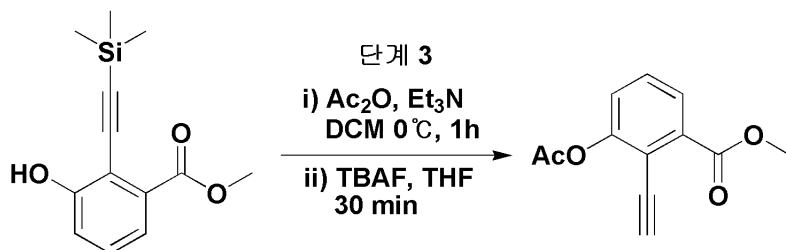


[0142]

[0143] 질소 기체하에 상기 단계 1에서 제조한, 메틸 3-히드록시-2-아이오도벤조에이트(0.55 g, 1.98 mmol)를 12 mL의 Et₃N(Triethylamine)에 첨가하고, Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.042 g, 0.059 mmol), 트리메틸실일 아세틸렌(0.6 mL, 3.96 mmol), 및 CuI(0.006 gm 0.03 mmol)를 상기 용액에 첨가한다. 이 용액을 60°C에서 2시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤, 비용해성 물질을 제거하기 위해 셀라이트 패드에 통과시켜 준다. 여과물을 증발건조하고 잔여물을 실리카겔(EA/헥산, 1/4.5)로 플래쉬 크로마토그래피 하여 갈색 액체로 메틸 3-히드록시-2-((트리메틸실일)에티닐)벤조에이트(0.408 g, 83%)를 제조하였다.

[0144] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] 0.25 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) [ppm] 0.1, 52.3, 97.8, 108.0, 109.6, 118.4, 122.7, 129.7, 132.0, 158.2, 166.3; HRMS-ESI: m/z [M - H]⁻ calcd for C₁₃H₁₅O₃Si: 247.0790; found: 247.0779.

[0146] 단계 3: 메틸 3-아세톡시-2-에티닐벤조에이트의 제조

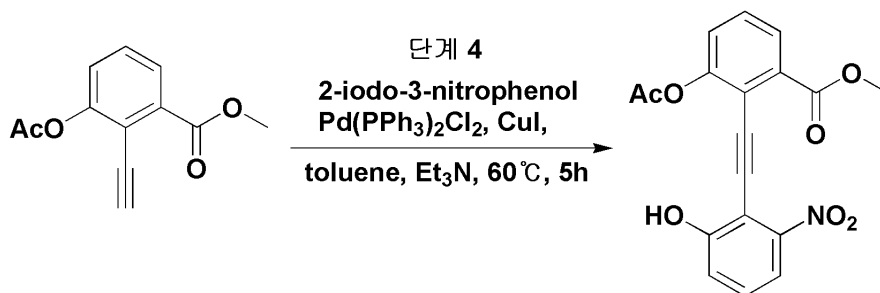


[0147]

[0148] 질소 기체하에 트리에틸아민(0.5 mL, 3.46 mmol) 및 DMAP(4-Dimethylaminopyridine)를 상기 단계 2에서 제조한, 메틸 3-히드록시-2-((트리메틸실일)에티닐)벤조에이트(0.43 g, 1.73 mmol)가 녹아있는 10 mL의 DCM(Dichloromethane)용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하여주고, Ac₂O(0.35mLm 3.63 mmol)을 한 방울씩 첨가한 뒤, 실온에서 1시간 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 NaHCO₃포화 수용액에 부은 뒤, DCM으로 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발건조한 뒤, 10 mL의 THF에 녹여주었다. 0°C 질소 기체하에 1 M Bu₄NF(0.15 mL, 18mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 30분 동안 저어준 뒤, 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발건조하였다. 생성된 잔여물을 실리카 겔(EA/헥산, 1/2.25)로 정제하여 밝은 갈색의 고체의 메틸 3-아세톡시-2-에티닐벤조에이트(0.348 g, 92%)를 제조하였다.

[0149] mp: 62-64 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] 2.37 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) [ppm] 21.0, 52.6, 76.7, 87.7, 117.1, 126.3, 128.1, 129.3, 134.4, 153.8, 165.9, 168.9; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₀NaO₄: 241.0477; found: 241.0481.

[0151] 단계 4: 메틸 3-아세톡시-2-((2-히드록시-6-니트로페닐)에티닐)벤조에이트의 제조



[0152]

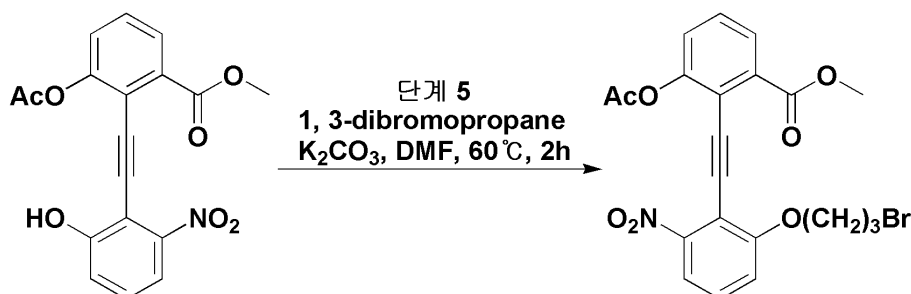
[0153] 2-아이오도-3-니트로페놀(0.34 g, 1.28 mmol)을 상기 단계 3에서 제조한, 메틸 3-아세톡시-2-에티닐벤조에이트(0.28 g, 1.28 mmol)을 녹인 8 mL 무수 톨루엔과 0.8 mL의 트리에틸아민이 녹인 용액에 첨가하였다. 5분 동안 생성 혼합물의 가스를 제거해 주고, 질소 기체하에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.027 g, 0.038 mmol), PPh₃ (0.034 g, 0.128 mmol) 및 CuI (0.004 g, 0.019 mmol)를 용액에 첨가해 준다. 생성 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 가열해준다. 실온으로 반응을 냉각한 뒤, 반응 혼합물을 NaCl 포화 수용액에 부어주고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조 시키고, 증발건조한다. 잔여물은 실리카겔(DCM/헥산/EA, 1/1.4/0.5)로 정제하여 황색의 고체인 메틸 3-아세톡시-2-((2-히드록시-6-니트로페닐)에티닐)벤조에이트(0.210 g, 46%)를 제조하였다.

[0154]

mp: 194-196 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] 2.54 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) [ppm] 21.3, 53.3, 91.3, 95.7, 105.2, 116.4, 118.1, 121.2, 127.7, 128.8, 129.6, 130.2, 131.6, 148.9, 152.9, 161.0, 166.3, 169.6; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺calcd for C₁₈H₁₃NNaO₇: 378.0590; found: 378.0590.

[0156]

단계 5: 메틸 3-아세톡시-2-((2-(3-브로모프로폭시)-6-니트로페닐)에티닐)벤조에이트의 제조



[0157]

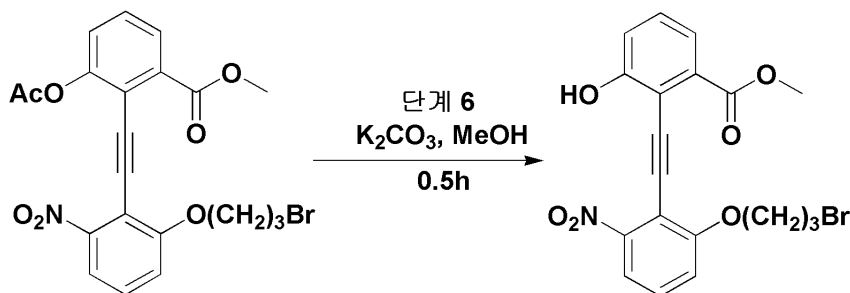
[0158]

질소 기체하에 1,3-다이브로모프로판(0.2 mL, 2.04 mmol) 및 K₂CO₃ (0.14 g, 1.02 mmol)을 상기 단계 4에서 제조한 메틸 3-아세톡시-2-((2-히드록시-6-니트로페닐)에티닐)벤조에이트(0.18 g, 0.51 mmol)이 녹아 있는 DMF 7 mL용액에 첨가하였다. 혼합물을 50 내지 60°C에서 두시간 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 NH₄Cl의 포화 수용액에 부어주고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 증발건조시켰다. 잔여물을 실리카겔(DCM/hexane/EA, 1/1/.08)로 정제하여 메틸 3-아세톡시-2-((2-(3-브로모프로폭시)-6-니트로페닐)에티닐)벤조에이트(0.164 g, 68%)를 제조하였다.

[0159]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) [ppm] 2.33 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.3, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.23(t, J = 5.7, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) [ppm] 21.0, 30.3, 32.2, 52.5, 67.4, 89.7, 94.2, 108.3, 116.2, 116.5, 117.5, 126.4, 128.0, 129.2, 129.6, 133.6, 151.4, 152.8, 160.8, 165.6, 169.2; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺calcd for C₂₁H₁₈BrNNaO₇: 498.0164; found: 498.0165.

[0161] 단계 6: 메틸 2-((2-(3-브로모프로폭시)-6-니트로페닐)에티닐)-3-히드록시벤조에이트의 제조



[0162]

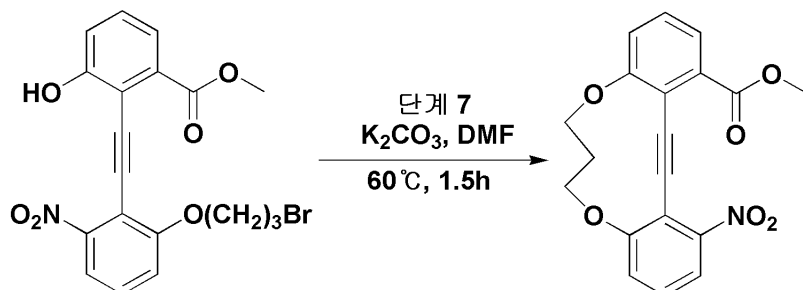
[0163] 실온에서 K_2CO_3 (0.072 g, 0.52 mmol)를 상기 단계 5에서 제조한, 메틸 3-아세톡시-2-((2-(3-브로모프로폭시)-6-니트로페닐)에티닐)벤조에이트(0.125 g, 0.26 mmol)가 녹아있는 메탄올 6 mL에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 중화시키고 생성 용액을 메탄올을 제거하여 농축하였다. 잔여물을 에틸아세테이트와 물로 분획하였다. 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시키고 증발건조하였다. 잔여물을 실리카겔(EA/hexane, 1/2.5)로 정제하여 황색의 고체의 메틸 2-((2-(3-브로모프로폭시)-6-니트로페닐)에티닐)-3-히드록시벤조에이트(0.102 g, 89%)를 제조하였다.

[0164]

mp: 94-96 °C; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) [ppm] 2.55 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.2, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.37 (t, J = 5.9, 2H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) [ppm] 30.2 32.0, 52.6, 68.1, 92.3, 95.9, 108.4, 109.1, 116.4, 117.4, 119.0, 122.9, 129.0, 130.6, 131.4, 150.0, 159.4, 160.4, 166.1; HRMS-ESI: m/z [$M + Na$]⁺calcd for $C_{19}H_{16}BrNNaO_6$: 456.0059; found: 456.0061.

[0166]

단계 7: 큰고리 톨란 화합물의 제조



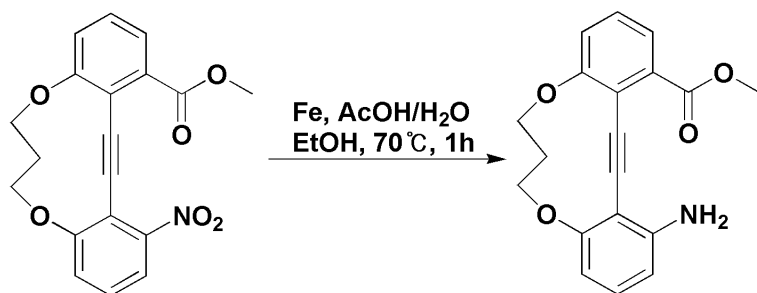
[0167]

[0168] 질소 기체하에 K_2CO_3 (0.048 g, 0.345 mmol)를 상기 단계 6에서 제조한 메틸 2-((2-(3-브로모프로폭시)-6-니트로페닐)에티닐)-3-히드록시벤조에이트(0.108 g, 0.23 mmol)가 녹아있는 5 mL의 무수 DMF에 첨가하였다. 혼합물을 50 내지 60 °C에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액에 부어주고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 증발건조하였다. 잔여물을 실리카겔(EA/hexane, 1/2)로 정제하여 황색의 고체의 목적 화합물(0.074 g, 91%)을 제조하였다.

[0169]

mp: 138-139 °C; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) [ppm] 2.12 (m, 2H), 4.27 (t, J = 5.0, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.34 (t, J = 5.0, 2H), 7.26 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) [ppm] 30.0 52.6, 70.1, 70.6, 89.9, 96.5, 114.0, 117.1, 120.3, 126.0, 126.6, 127.3, 129.3, 130.1, 133.7, 149.9, 162.3, 162.5, 166.6; HRMS-ESI: m/z [$M + Na$]⁺calcd for $C_{19}H_{15}NNaO_6$: 376.0797; found: 376.0800.

[0171] <실시예 2> 큰고리 톨란 화합물의 제조 2

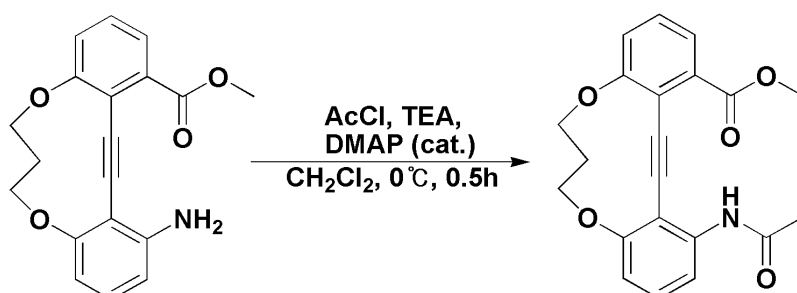


[0172]

[0173] Fe 파우더(0.14 g, 2.55 mmol)를 상기 실시예 1에서 제조한 목적 화합물이 녹아 있는 빙초산(0.4 mL), 에탄올(8 mL) 및 물(0.6 mL)의 현탁액에 첨가하였다. 상기 현탁액을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 뒤, Fe 잔여물을 제거하기 위해 반응 혼합물을 여과하였고, 이것을 에틸아세테이트로 씻어주었다. 여과물을 증발건조하고, 잔여물을 실리카겔(DCM/hexane, 3/1)로 정제하여 밝은 황색 고체의 목적 화합물 (0.068 g, 83%)을 제조하였다.

[0174] mp: 169-171 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) [ppm] 2.12 (tt, J = 5.0, 5.0, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.18 (m, 4H), 4.70 (bs, 2H), 6.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) [ppm] 30.0 52.6, 70.1, 70.6, 89.9, 96.5, 114.0, 117.1, 120.3, 126.0, 126.6, 127.3, 129.3, 130.1, 133.7, 149.9, 162.3, 162.5, 166.6; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NNaO₄: 346.1055; found: 346.1059.

[0176] <실시예 3> 큰고리 톨란 화합물의 제조 3



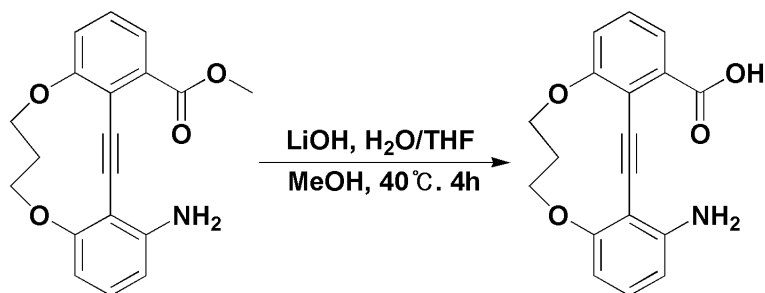
[0177]

[0178] 질소 기체하에 0°C에서 AcCl(0.03 mL, 0.368 mmol)을 한 방울씩 상기 실시예 2에서 제조한 목적 화합물(0.03 g, 0.092 mmol), 트리에틸아민(0.05 mL, 0.368 mmol) 및 DMAP가 녹아있는 7 mL의 DCM에 첨가하였다. 첨가 단계가 완전히 끝난 뒤, 반응 혼합물을 30분 이상 저어주었다. 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 수용액에 부어주고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조 시키고 증발건조하였다. 잔여물을 실리카겔(DCM/EA, 20/1)로 정제하여 하얀 고체의 목적 화합물(0.032 g, 94%)을 제조하였다.

[0179] mp: 191-197 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] 2.13 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.43 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.83 (m, 1H) 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) [ppm] 24.7, 31.4, 52.5, 69.1, 69.6, 92.9, 96.8, 115.0, 116.9, 119.2, 126.5, 127.1, 129.2, 131.0, 131.2, 141.6, 152.1, 161.2, 165.9 169.8; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₉NNaO₅: 388.116. ; found: 388.1161.

[0180]

[0181] <실시예 4> 큰고리 톨란 화합물의 제조 4



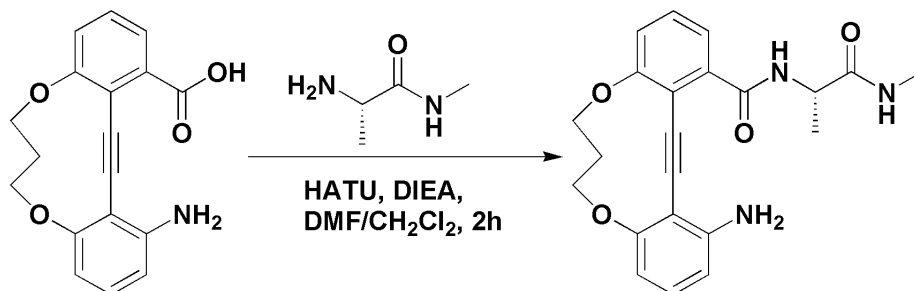
[0182]

[0183] 상기 실시예 2에서 제조한 큰고리 톨란 화합물(0.15 g, 0.464 mmol)을 메탄올(5 mL) 및 THF(2 mL)의 혼합용액에 녹여주었다. LiOH(0.089 g, 1.5 mL의 H₂O에 3.71 mmol)를 상기 용액에 첨가하고 40°C에서 4시간 동안 가열하였다. 유기용매를 증발시킨 뒤, 남아있는 혼합물을 물에 희석시켰다. 수층을 에테르로 씻어 필요없는 부가 생성물을 제거하였다. 수층을 HCl(1M)을 사용하여 PH 5.0으로 만들어주고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔여물을 실리카겔(DCM/MeOH, 19/1)로 정제하여 하얀 고체의 목적 화합물(0.128 g, 89%)을 제조하였다.

[0184]

mp: 196-197 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm] 2.03 (m, 2H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.30 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) [ppm] 30.5, 68.3, 68.6, 93.4, 95.3, 100.7, 108.8, 109.2, 117.8, 124.8, 126.0, 128.3, 130.4, 136.1, 151.2, 160.0, 161.0, 168.3; ; HRMS-ESI: m/z [M - H]⁺ calcd for C₁₈H₁₄NO₄: 308.0923; found: 308.0910.

[0186] <실시예 5> β-헤어핀의 제조 1



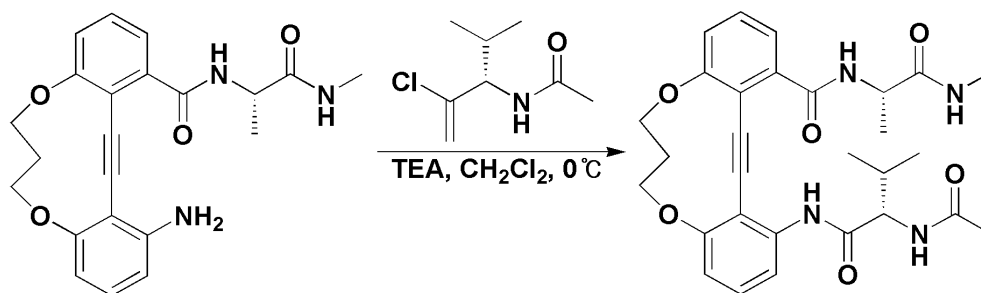
[0187]

[0188] 질소 기체하에 다이아이소프로필에틸아민(0.068 mL, 0.388 mmol) 및 HATU(0.492 g, 1.29 mmol)를 상기 실시예 4에서 제조한 화합물(0.1 g, 0.323 mmol)이 녹아있는 DCM(3 mL) 및 DMF(0.3 mL)의 혼합용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 저어준 뒤, (S)-2-아미노-N-메틸프로판아미드(0.132 g, 1.29 mmol)이 녹아있는 DMF(0.9 mL) 및 DCM(0.3 mL)의 혼합용액을 상기의 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성 용액을 두 시간 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 0.1M HCL(10 mL) 수용액에 부어주었고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 실리카겔(DCM/MeOH, 20/1)로 정제하여 하얀 고체의 목적 화합물(0.102 g, 79%)을 제조하였다.

[0189]

mp: 52-53 °C; [α]_D²⁵ = -6.3 (c = 0.1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.81 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 4.26 (m, 2H), 4.40(m, 2H), 4.73 (td, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.70 (bs, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) [ppm] 18.6, 26.6, 30.6, 50.1, 70.0, 70.2, 93.5, 95.4, 103.9, 112.3, 112.9, 115.9, 125.1, 125.3, 129.5, 131.2, 135.4, 147.3, 161.5, 162.4, 166.6, 173.4; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₃N₃O₄Na: 416.1586; found: 416.1588.

[0191] <실시예 6> β-헤어핀의 제조 2



[0192]

[0193]

질소 기체하에 0℃에서 옥살일 클로라이드(0.025 mL)를 (S)-2-아세틸아미노-3-메틸부티르 산(0.043 g, 0.27 mmol)이 녹아있는 DCM(1 mL) 및 DMF(0.05 mL) 혼합용액에 천천히 첨가하였다. 15분이 지난 뒤, 0℃에서 상기 실시예 5에서 제조한 화합물(0.07 g, 0.178 mmol)이 녹아있는 DCM(0.5mL) 및 Et₃N(0.04 mL)의 혼합용액을 상기 반응 혼합물에 한 방울씩 첨가하였고 30분 동안 저어주었다. 반응을 조심스럽게 물로 희석시키고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 증발건조하였다. 잔여물을 실리카겔(DCM/MeOH, 25/1)로 정제하여 하얀 고체의 목적 화합물(0.072 g, 76%)을 제조하였다.

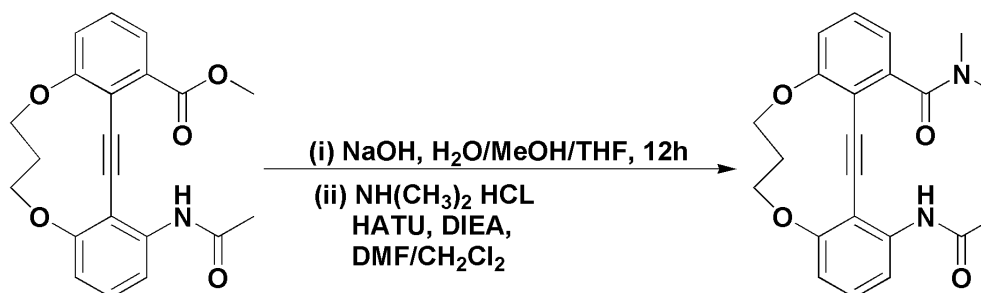
[0194]

mp: 267-268 °C; [α]_D²⁵ = +222.9 (c = 0.1, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm] 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.22 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 5.36 (m, 2H), 6.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.3Hz 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.92 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) [ppm] 17.3, 19.2, 20.5, 23.7, 26.0, 31.4, 33.0, 48.5, 58.1, 68.7, 69.1, 91.1, 97.3, 107.1, 114.7, 117.1, 117.3, 122.7, 125.2, 129.3, 130.6, 136.5, 140.6, 160.7, 161.1, 165.7, 170.4, 170.9, 173.5; HRMS-ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₉H₃₄N₄O₆Na: 557.2376; found: 557.2378.

[0196] <실시예 7> β-헤어핀의 제조 3

[0197]

하기 단계와 같이 상기 실시예 3에서 제조한 큰고리 톨란 화합물을 사용하여 β-헤어핀을 제조하였다.



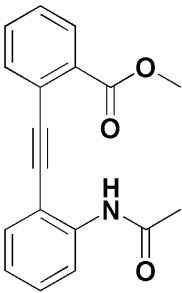
[0198]

[0199]

상기 실시예 3에서 제조한 화합물(0.10 g, 0.309 mmol)을 메탄올(2.5 mL) 및 THF(1 mL)의 혼합용액에 녹여주었다. 3N NaOH(aq)(1 mL, 3 mmol)을 상기 용액에 첨가하고 실온에서 밤새도록 저어주었다. 유기용매를 증발시킨 뒤, 잔여 혼합물을 물에 희석시켜 주었다. 수층을 에테르로 씻어 필요없는 부가 생성물을 제거하였다. 수층을 HCl(1M)으로 PH 5.0이 되도록 만들어 주고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 생성된 조생성물을 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다. 질소 기체하에 다이아미소프로필에틸아민(0.21 mL, 1.23 mmol) 및 HATU(0.467 g, 1.23 mmol)을 상기 조생성물이 녹아있는 DCM(2 mL) 및 DMF(0.2 mL)의 혼합용액에 첨가하였다. 다이에틸아민 HCl(0.10 g, 1.23 mmol)을 상기 반응 혼합물에 녹여주었다. 생성 용액을 2시간 동안 저어주었다. 반응 혼합물을 0.1M의 HCl(10 mL)에 부어주고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 실리카겔(EA/Hexane, 6/1)로 정제하여 하얀 고체의 목적 화합물(0.095 g, 81%)을 제조하였다.

[0200] mp: 202-205 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Acetone-d⁶) [ppm] 2.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.39 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄) [ppm] 24.1, 31.8, 35.4, 39.2, 70.9, 71.1, 91.7, 95.0, 111.5, 116.3, 119.6, 119.8, 123.3, 124.6, 128.2, 131.5, 140.2, 140.6, 148.5, 162.9, 171.7, 171.8; HRMS-EI: m/z [M]⁺ calcd for C₂₂H₂₂N₂O₄: 378.1580; found: 378.1577.

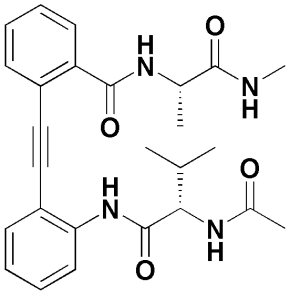
[0202] <비교예 1> 고리가 없는 톨란 화합물의 제조



[0203]

[0204] Kemp에 의해 고안되었던 고리가 없는 톨란 화합물을 하기와 같이 제조하였다. 상기 실시예 1의 제조방법에서 단계 5 및 단계 7을 제외하고 동일하게 반응을 수행한 뒤, 상기 실시예 2와 같이 니트로기를 아민기로 환원한 후, 상기 실시예 3과 같이 상기 아민기에 메틸카보닐기를 도입하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0206] <비교예 2> 고리가 없는 톨란으로부터 β-헤어핀의 제조



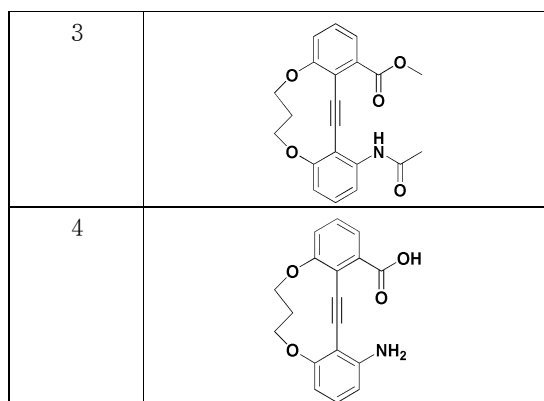
[0207]

[0208] 상기 실시예 1의 제조방법에서 단계 5 및 단계 7을 제외하고 동일하게 반응을 수행한 뒤, 상기 실시예 2와 같이 니트로기를 아민기로 환원한 후, 상기 실시예 4 내지 6의 제조방법을 순차적으로 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0210] 상기 실시예 1 내지 실시예 4에서 제조한 큰고리 톨란 화합물의 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	구조
1	
2	



[0214] <실험예 1> X-선 촬영 분석

[0215] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물의 구조를 분석하기 위해, X-선 촬영 분석을 수행하였다.

[0217] 실시예 3이 녹아있는 에틸 아세테이트 및 n-헥산의 혼합용액을 조심스럽게 증발건조하여 제조한 실시예 3의 단일결정을 X-선 결정 분석하였고, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0219] 도 1은 본 발명에 따른 톨란 화합물(실시예 3)의 X-선 결정 구조를 나타낸 것이다.

[0221] 도 1을 살펴보면 실시예 3의 단일결정 구조를 확인할 수 있는데, 큰고리 톨란 화합물(실시예 3)은 에테르 사슬로 두 페닐기가 연결되어 있어 아세틸렌 축을 기준으로 페닐기의 자유회전을 효과적으로 제한하고 있는 것을 확인할 수 있다. 또한, 큰고리 톨란 화합물(실시예 3)이 한 평면상에 위치함이 확인되며, 상기와 같은 평면성은 두페닐기의 이면각으로부터 기인한 것임을 확인할 수 있다.

[0223] <실험예 2> β-헤어핀의 구조 안정성 평가

[0224] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물과 종래의 비고리 톨란 화합물로부터 제조되는 β-헤어핀 구조 안정성을 평가하기 위해, 다음과 같은 실험을 하였다.

[0225] 상기 실시예 3, 실시예 6, 비교예 1 및 비교예 2 화합물의 DMSO-d₆에서 아마이드 NH 수소원자들의 온도 상수값을 비교하여 β-헤어핀 구조 안정성을 비교하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0227]

	NH ^{tol}	NH ^{ala}	NH ^{val}	NH ^{CH₃}
비교예 1	-2.7	-	-	-
비교예 2	-3.1	-5.9	-5.3	-4.5
실시예 3	-2.4	-	-	-
실시예 6	-1.5	-6.0	-5.6	-4.7

[0229] 표 2를 살펴보면, 비고리 톨란 화합물(비교예 1)을 β-헤어핀(비교예 2)으로 제조시, NH^{tol} 수소원자의 온도 상수값이 -2.7 ppb/K(비교예 1)에서 -3.1 ppb/K(비교예 2)로 감소하는 것으로 나타나는 반면, 큰고리 톨란 화합물(실시예 3)은 β-헤어핀(실시예 6)으로 제조시, NH^{tol} 수소원자의 온도 상수값이 -2.4 ppb/K(실시예 3)에서 -1.5 ppb/K(실시예 6)로 증가하는 것을 알 수 있다. 상기와 같은 실시예 6의 높은 NH^{tol} 수소원자의 온도 상수값은 비고리 β-헤어핀에서 관찰되지 않는 전례없던 것이다. 이런 NH^{tol}의 높은 온도 상수값은 큰고리 톨란 화합물의 11원자 고리가 두개의 펩타이드 사슬간 거리를 가깝게 만들어 나타나는 것으로, CO^{tol}과 NH^{tol}의 수소 결합 상호작용을 증가시키고, 이로부터 제조된 β-헤어핀 구조를 안정화한다.

[0231] 따라서, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 β-헤어핀 제조에 사용될 경우, 종래의 비고리 톨란 화합물보다 안정한 β-헤어핀 구조체를 제조할 수 있어 우수하게 β-헤어핀 모티브로 사용될 수 있다.

[0233] <실험예 3> 광학적 특성 평가

- [0234] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물의 광학적 성질 및 특성을 평가하기 위해, 다음과 같은 실험을 하였다.
- [0236] 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물(실시예 2-3), 이로부터 제조되는 β -헤어핀(실시예 5-7) 및 비고리 톨란 화합물(비교예 1)의 표준화된 흡수 및 형광 스펙트럼을 평가하여 화합물의 흡수대 및 방출대를 알아내고, CH_2Cl_2 와 CH_3CN 두 용매에서 각 화합물의 흡수 파장대의 빛을 조사하여 화합물을 여기 시킨 뒤, 화합물이 방출하는 빛의 양자수율을 쿠마린 120(coumarin 120)과 상대적으로 비교하여 그 결과를 도 2 및 표 3에 나타내었다.
- [0238] 도 2의 (a)는 CH_2Cl_2 에서 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물(실시예 2-3), 이로부터 제조되는 β -헤어핀(실시예 5-7) 및 비고리 톨란 화합물(비교예 1)의 표준화된 UV-가시광선 흡수 스펙트럼을 나타낸 것이고, 도 2의 (b)는 CH_2Cl_2 에서 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물(실시예 2-3), 이로부터 제조되는 β -헤어핀(실시예 5-7) 및 비고리 톨란 화합물(비교예 1)의 표준화된 형광 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- [0240] 도 2의 (a)를 살펴보면 각 화합물의 흡수 파장대를 알 수 있고, 도 (2)의 (b)를 살펴보면 각각의 $^{\text{em}}\lambda_{\text{max}}$ 를 알 수 있어 방출 스펙트럼 파장대를 알 수 있다. 실시예 3과 실시예 7의 $^{\text{em}}\lambda_{\text{max}}$ 값은 실시예 2에 비해 47nm와 63nm만큼 각각 블루-시프트 된 것으로 나타나는데, 이런 짙은색의 파장으로 방출 스펙트럼의 이동은 분자내 전하-이동(ICT)의 분자에서 공통적으로 관찰되는 것이다.

표 3

	비교예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 5	실시예 6	실시예 7
$^{\text{abs}}\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	334	363	341	345	336	318
$\epsilon(\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1})$	16100	12700	14300	10386	19700	21667
$^{\text{em}}\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	419	453	406	456	390	390
스토크스 이동(nm)	85	90	65	107	54	72
$\Phi(\%)$	0.03	14	33	44	3	1.2
$\Phi(\%)^a$	0.02	3	29	25	2	0.5

- [0244] 표 3의 $^{\text{abs}}\lambda_{\text{max}}$ 는 흡수 스펙트럼의 최대 흡수 파장대를 나타낸다;
- [0245] $\epsilon(\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1})$ 는 유전율을 나타낸다;
- [0246] $^{\text{em}}\lambda_{\text{max}}$ 는 방출 스펙트럼의 최대 방출 파장대를 나타낸다;
- [0247] 스토크스 이동(stokes shift)는 $^{\text{em}}\lambda_{\text{max}}$ 와 $^{\text{abs}}\lambda_{\text{max}}$ 의 차이(nm)를 나타낸다;
- [0248] $\Phi(\%)$ 는 CH_2Cl_2 에서 화합물의 쿠마린 120에 대한 상대적인 양자수율을 나타낸다; 및
- [0249] $\Phi(\%)^a$ 는 CH_3CN 에서 화합물의 쿠마린 120에 대한 상대적인 양자수율을 나타낸다.

[0251] 표 3을 살펴보면, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물 및 이로부터 제조되는 β -헤어핀의 양자 수율이 현저히 증가 되었음(약 1000배)을 알 수 있다. 또한, 상기 형광 양자수율은 CH_2Cl_2 에서 실시예 5 > 실시예 3 > 실시예 2 > 실시예 6 > 실시예 7 > 비교예 1 순으로 감소하는 경향을 나타내는데, 두 펩타이드 사슬의 첫번째 작용기가 아미드기일 때, 양자수율이 크게 감소하는 것으로 나타나고, 실시예 2와 실시예 5의 양자수율이 CH_2Cl_2 보다 상대적으로 극성인 CH_3CN 용매에서 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 상기 양자수율 경향은 여기 상태에서 극성용매와 강력한 ICT 화합물 간의 우선적인 상호작용에 기인한 것이다. 또한, 실시예 2와 실시예 5에서 상대적으로 큰 스트로크 이동이 관찰되어 실시예 2와 실시예 5의 큰고리 톨란이 상대적으로 큰 전하-이동 특성을 갖는 ICT 화합물인 것을 알 수 있다.

[0253] 결론적으로, 큰고리 톨란 화합물로부터 관찰되는 큰 양자 수율은 큰고리 톨란 화합물에 도입된 고리구조가 아세

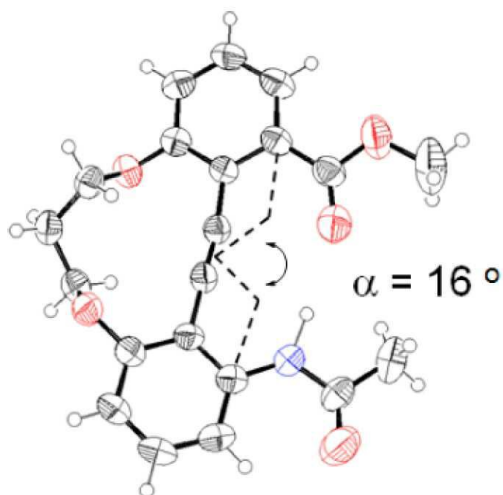
틸렌 축을 기준으로 하는 페닐기의 회전을 제한함으로써 여기 에너지의 비복사 손실을 막고, 동시에 톨란 화합물을 한 평면에 위치하도록 유도하여 전하간 이동을 상승시키는 효과가 발생하고 이에 여기된 전자의 에너지를 효율적으로 빛으로 방출할 수 있게 되어 나타나는 것임을 확인할 수 있다.

[0255] 따라서, 톨란의 두페닐기를 연결하는 사슬을 도입한 큰고리 톨란 화합물은 종래의 비고리 톨란 화합물과 다르게 구조적으로 평면성을 나타내어 종래의 비고리 톨란 화합물보다 약 1000배 이상의 강한 형광성을 갖으며, 이를 함유하는 형광체로 유용하게 사용될 수 있다.

[0257] 상기 실험예 1 내지 3에서 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 에테르 사슬을 도입하여 톨란 양단의 두 페닐기가 자유회전하는 것을 제한할 뿐만 아니라 평면적인 구조를 형성하도록 유도한다. 이로부터 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 두가지 효과를 나타낼 수 있는데 먼저, 톨란 화합물을 여기시킨 뒤 에너지를 방출하는데 있어 종래의 비고리 톨란 화합물과 다르게 페닐기의 자유회전을 제한함으로써 페닐기의 회전을 통한 비복사 에너지 손실을 막을 수 있고, 평면적인 구조로부터 기인하여 상승된 전하 이동이 가능하여 1000배 이상의 빛을 방출하는 효과가 있다. 이에 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물을 함유하는 형광체, 바람직하게는 유기발광다이오드 및 생체분자 탐지용 형광체로 유용하게 사용될 수 있고, 또한 본 발명에 따른 큰고리 톨란 화합물은 상기와 동등한 큰고리 톨란 화합물의 구조적인 효과에 기인하여 β -헤어핀, β -시트, β -턴 유사체 및 β 형 2차 단백질 제조시 종래의 방법보다 구조적으로 안정한 β -헤어핀, β -시트, β -턴 유사체 및 β 형 2차 단백질을 제조할 수 있어 β -헤어핀, β -시트, β -턴 유사체 및 β 형 2차 단백질 모티브로 유용하게 사용될 수 있다.

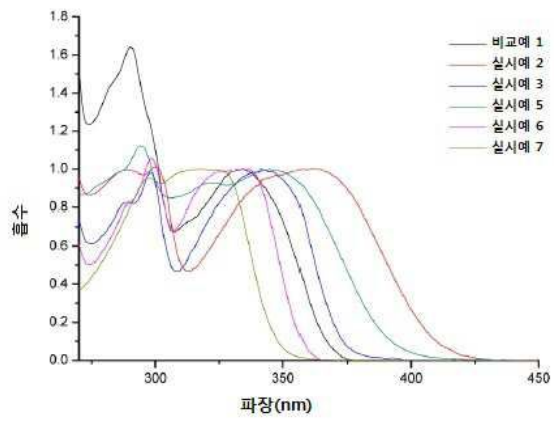
도면

도면1



도면2

(a)



(b)

