



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0073001  
(43) 공개일자 2014년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 211/74 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/45 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-0140515  
(22) 출원일자 2012년12월05일  
심사청구일자 2012년12월05일

(71) 출원인  
아주대학교산학협력단  
경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)  
한림대학교 산학협력단  
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)  
(72) 발명자  
장혜영  
경기도 수원시 영통구 206번지 아주대학교(원천동) 원천관 211호  
이정태  
서울특별시 송파구 올림픽로 435 파크리오아파트 306동 3303호  
김미정  
경기 구리시 장자대로37번길 70, 108동 1602호 (교문동, 한가람아파트)  
(74) 대리인  
특허법인 태웅

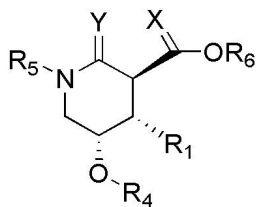
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 항산화 활성을 갖는 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물 및 그 합성방법

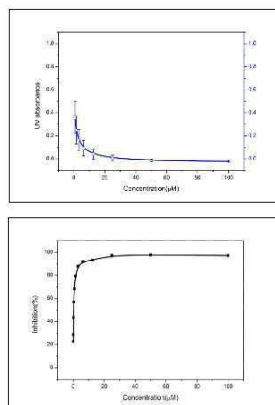
### (57) 요약

본 발명은 하기의 화학식 1로 표현되는 항산화 활성의 3, 4, 5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 제공한다.

<화학식 1>



대표도 - 도2

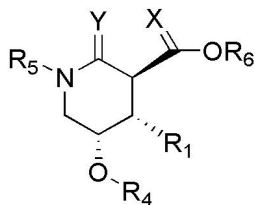


## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기의 화학식 1로 표현되는 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

<화학식 1>



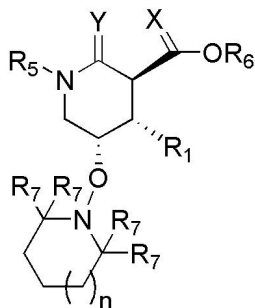
(여기서, R1은 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, R4는 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 알킬아민기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 3~20의 시클로알킬아민기이며, R5, R6는 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, X, Y는 각각 독립적으로 산소 또는 2개의 수소이다.)

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기의 화학식 2로 표현되는 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

<화학식 2>



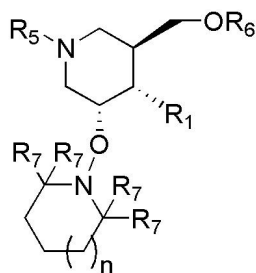
(여기서, R7은 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, n은 0 내지 3의 정수이다.)

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기의 화학식 3로 표현되는 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

<화학식 3>

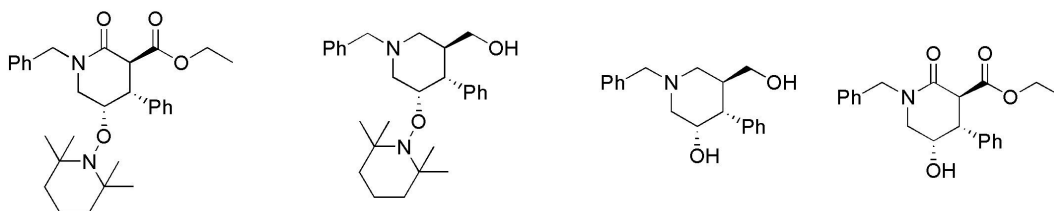


(여기서, R7은 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, n은 0 내지 3의 정수이다.)

청구항 4

제1항에 있어서,

하기 화합물 중 어느 하나인 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.



청구항 5

제1항에 있어서,

ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 평가시 IC<sub>50</sub>(μM)이 100 이하인 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 평가시 IC<sub>50</sub>(μM)이 5 이하인 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

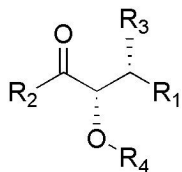
ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 평가시 IC<sub>50</sub>(μM)이 1 이하인 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 4의  $\alpha$ ,  $\beta$ - 치환 카르보닐 화합물과 아민 화합물을 반응시켜 얻어진 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

<화학식 4>



(여기서, R3에는 카르보닐기가 적어도 하나 포함되며, R2는 수소이다.)

## 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 아민 화합물은 벤질아민인 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물.

## 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 3, 4, 5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 항산화 활성의 유효성분으로 포함하는 항산화 조성물.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 기재는 항산화 활성을 갖는 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물 및 그 합성방법 등에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 피페리딘 유도체, 특히 위치 선택성(regioselectivity)과 입체 선택성(stereoselectivity)을 갖는 피페리딘 유도체는 그들이 제공하는 생리 활성과 천연물 합성에서의 구조적 중요성으로 인해 다양하게 연구되고 있다.

[0003] 다양한 비대칭 유기촉매 반응의 발전을 통해 광학 활성을 가지는 키랄 유기분자의 합성이 비교적 간단하고 효율적인 환경친화적인 조건에서 가능하며, 그 결과 비대칭 유기촉매 반응은 천연물합성과 제약 산업에서 유기촉매 반응이 적용되어 왔다. 그러나 현재까지 보고된 유기-광촉매 반응은 화합물 산화/환원제에 비해서 적은 양을 쓰지만 여전히 비싸고 유독한 광촉매 물질이 많이 사용되고 있으며, 적용할 수 있는 비대칭 반응의 범위도 단일 단계 반응으로 제한되어 왔다. 또한, 유기-광촉매 프로세스를 이용하여 여러 입체중심을 한번에 만들 수 있는 반응은 아직 보고되지 않았다.

[0004] 한편, 피페리딘 유도체로서, 항산화 활성에 대하여는 미국특허 제6,008,359호에서 개시하고 있다. 그러나, 상기 특허는 위치 선택성 및 입체 선택성이 없는 2,4,6-치환 피페리딘 구조로서 한계를 지닌다.

[0005] 위치 선택성(regioselectivity)과 입체 선택성(stereoselectivity)을 가지면서, 항산화 활성을 갖는 피페리딘 화합물, 특히 3,4,5-치환 피페리딘 화합물은 알려진 바 없다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 다양한 실시예는, 다음과 같은 어느 하나 이상의 과제를 목적으로 한다.

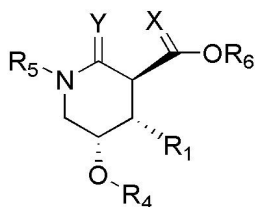
[0007] 즉, 본 발명에서는 항산화 활성을 갖는 피페리딘 화합물, 특히 3,4,5-치환 피페리딘 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한, 위치 선택성(regioselectivity)과 입체 선택성(stereoselectivity)을 갖는 항산화 활성의 피페리딘 화합물을 친환경적이며 마일드한 조건으로 합성하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 상기의 목적을 달성하기 위한 수단으로서, 본 발명은하기의 화학식 1로 표현되는 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 제공한다.

[0010] <화학식 1>



[0011]

[0012] (여기서, R1은 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, R4는 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 알킬아민기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 3~20의 시클로알킬아민기이며, R5, R6는 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, X, Y는 각각 독립적으로 산소 또는 2개의 수소이다.)

[0013] 본 발명에 따른, 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물은 ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 평가시 IC<sub>50</sub>(μM)이 100 이하인 항산화 활성을 제공한다.

[0014] 상기 화학식 1의 화합물은 α, β- 치환 카르보닐 화합물과 아민 화합물을 반응시켜 얻어질 수 있다.

[0015] 본 발명은 또한, 상기 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 항산화 활성의 유효성분으로 포함하는 항산화 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

[0016] 본 발명에 따른 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물은 ABTS 실험 결과, 항산화 효과가 현저히 우수한 것으로 나타났다. 또한, 본 발명에서 제시하는 입체 선택성을 갖는 피페리딘 화합물의 합성 조건은 매우 친환경적이며 마일드하다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] 도 1 및 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 유도체 화합물의 ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 실험을 수행한 결과를 나타내는 도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 본 발명에 따른 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 상세하게 설명한다.

[0019] 본 명세서에 사용된 용어는 하기와 같은 의미를 갖는다:

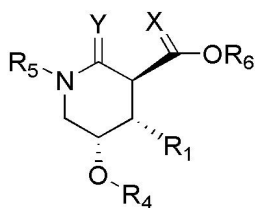
[0020] 지방족 탄화수소기란 알케닐, 알케닐렌, 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 시클로알킬렌 등을 포함한다. 알케닐 및 알

케닐렌은 C2내지 C20의 알켄으로부터 각각 1개 및 적어도 2개의 수소원자를 제거한 후 남아있는 1가 및 다가의 잔기를 의미하며, 존재할 수도 있는 작용성 그룹은 하나 이상의 아릴, 아미드, 티오아미드, 에스테르, 티오에스테르, 케톤(옥소-탄소를 포함함), 티오케톤, 니트릴, 니트로, 설펡사이드, 설펡, 디설펡사이드, 3급아민, 에테르, 우레탄, 디티오카바메이트, 4급 암모늄 및 포스포늄, 할로젠, 실릴, 실록시 등이며, 이때 치환체를 필요로 하는 작용성 그룹은 수소, 알킬 또는 아릴 그룹으로 치환되며, 또한 알케닐 및 알케닐렌 잔기는 채상 S, O, N, P 및 Si 헤테로 원자중 하나 이상을 포함할 수도 있으며, 알킬 및 알킬렌은 C1 내지 C20의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소로부터 각각 1개 및 적어도 2개의 수소원자를 제거한 후 남아 있는 1가 및 다가의 잔기를 의미하며, 존재할 수도 있는 작용성 그룹 및 채상의 헤테로 원자는 알케닐 정의에 목록화된 바와 같다.

[0021] 방향족 탄화수소기란 아릴, 아릴렌 등을 포함한다. 아릴 및 아릴렌은 5내지 12개의 환 원자(5개 이상의 환 원자는 S, Si, O, N 및 P 헤테로 원자중에서 선택할 수도 있다)를 갖는 방향족 화합물(단일 환과 다중 환 및 축합-사이클)로부터 각각 1개 및 적어도 2개의 수소원자를 제거한 후 남아 있는 1가 및 다가의 잔기를 의미하며, 또한 존재할 수도 있는 작용성 그룹은 알케닐 정의에 목록화된 바와 같다.

[0022] 본 발명은 하기의 화학식 1로 표현되는, 항산화 활성이 우수한 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 제공한다.

[0023] <화학식 1>



[0024]

[0025] 여기서, R1은 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이다.

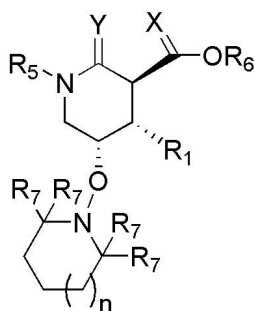
[0026] R4는 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 알킬아민기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 3~20의 시클로알킬아민기이다.

[0027] R5, R6는 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이다.

[0028] X, Y는 각각 독립적으로 산소 또는 2개의 수소이다.

[0029] 보다 바람직하기로는, 상기 화학식 1은 하기의 화학식 2로 표현되는 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물일 수 있다.

[0030] <화학식 2>



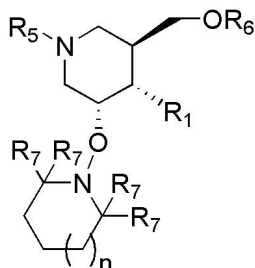
[0031]

[0032] 여기서, R7은 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, n은 0 내지 3의 정수이다. R1, R5, R6, X, Y는 화학식 1

의 설명과 동일하다.

[0033] 종기로는, 상기 화학식 1은 하기의 화학식 3로 표현되는 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물 일 수 있다.

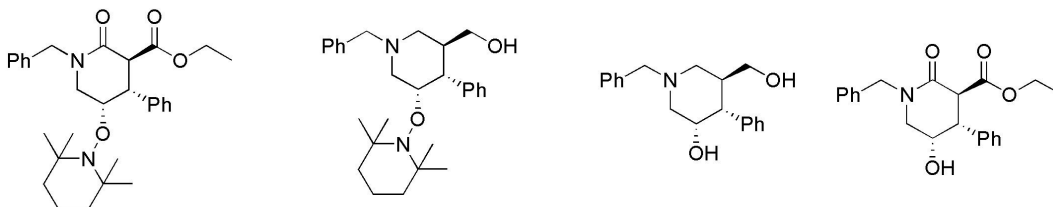
[0034] <화학식 3>



[0035]

[0036] 여기서, R7은 각각 독립적으로 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, n은 0 내지 3의 정수이다. R1, R5, R6는 화학식 1의 설명과 동일하다.

[0037] 구체적으로는, 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다.

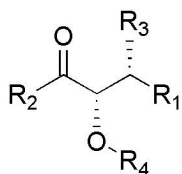


[0038]

[0039] 본 발명에 따른 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물 후술하는 실험예에서 볼 수 있듯이, ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 평가시  $IC_{50}(\mu M)$ 이 100 이하인 항산화 활성을 가질 수 있다. 특히,  $IC_{50}(\mu M)$ 이 5 이하, 더 좋기로는 1 이하의 항산화 활성을 가질 수 있다.

[0040] 상기과 같은 항산화 활성의 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물은 다음의 방법으로 친환경적이며 마일드한 조건으로 합성을 할 수 있다. 즉, 하기 화학식 4의  $\alpha$ ,  $\beta$ - 치환 카르보닐 화합물과 아민 화합물을 반응시켜 얻어질 수 있다.

[0041] <화학식 4>



[0042]

[0043] 여기서, R3는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이며, R2는 수소이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 5~30의 방향족 탄화수소기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 알킬옥시기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수 3~20의 시클로알킬옥시기이거나, 치환 또는 비치환의 탄소수

5-30의 아릴옥시기이며, R1, R4는 화학식 1에서의 설명과 동일하다.

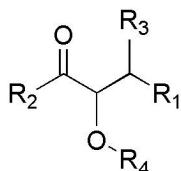
[0044] 좋기로는, R3에는 카르보닐기가 적어도 하나 포함되며, R2는 수소일 수 있다.

[0045] 상기 화학식 4의  $\alpha$ ,  $\beta$ - 치환 광학 활성 카르보닐 화합물은 본 발명자가 신규로 개발한 다음의 합성 방법에 의해 얻어질 수 있다. 즉, 본 발명에서는 가시광선을 광원으로 사용하는 광촉매 조건에서 카르보닐의  $\alpha$ ,  $\beta$ -위치에 치환체를 도입하는 고선택성 (enantioselective and diastereoselective) 연속 iminium /SOMO(singly occupied molecular orbital) 반응을 광산화환원 물질과 아민 촉매를 이용하여 수행하는 방법을 제공한다. 광산화환원 물질, 일례로 이산화티탄(TiO<sub>2</sub>)에 붙어있는 Ru(2) 화합물(N719)은 염료감응태양전지(DSSC)에 사용되었지만 비대칭 유기 반응에 사용된 예는 처음이다. 더 나아가, 이미늄(iminium) 유기촉매반응과 광산화환원 촉매 반응을 융합한 예는 처음으로 본 발명에서 보고하고 있다. 또한, 본 발명의 유기-광촉매 프로세스는 여러 입체중심을 한번에 만들 수 있는 강점을 갖는다.

[0046]  $\alpha$ ,  $\beta$ - 치환 카르보닐 화합물의 합성방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

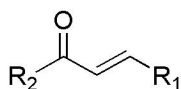
[0047] 본 발명은 하기의 화학식 5의  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 카르보닐 화합물, 옥시라디칼 화합물, 및 1,4-부가반응성 친핵체(Nucleophile)를 광산화환원 촉매하에서 가시광선을 조사하는 것을 포함하여 이루어진, 하기의 화학식 4-11의  $\alpha$ ,  $\beta$ - 치환 카르보닐 화합물의 합성방법을 제공한다.

[0048] <화학식 4-1>



[0049]

[0050] <화학식 5>



[0051]

[0052] 여기서, R1, R2, R3, R4는 전술한 바와 같다.

[0053] 상기 반응에서 반응성을 높이기 위해 이미늄(iminium)을 형성하는 아민 촉매가 더 포함될 수 있다. 또한, 비대칭 유기 반응을 통해 상기 화학식 4와 같은 광학 활성을 갖는 화합물을 합성하기 위해, 분자내에 키랄 센터가 존재하고 광학 활성을 갖는 아민 촉매를 사용할 수 있다. 구체적 일례로는 (S)-2-[diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl]pyrrolidine, 또는 (R)-2-[diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl]pyrrolidine 등을 사용할 수 있다. 이외에도 알려진 광학 활성 아민 촉매를 사용할 수 있으며 본 발명에 포함된다.

[0054] 또한, 반응성을 높이기 위해 산성 촉매를 더 포함할 수 있다. 산성 촉매로는 제한되지 않으나 촉매로는 벤조산, 아세트산, 2-브로모벤조산, 톨루엔설폰산(TsOH), 아다만탄카복실산, 과염소산(perchloric acid), 아세트산나트륨염 중에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다. 염기성 촉매를 배제하는 것은 아니나 산성 촉매가 반응성이 우수하여 바람직하다.

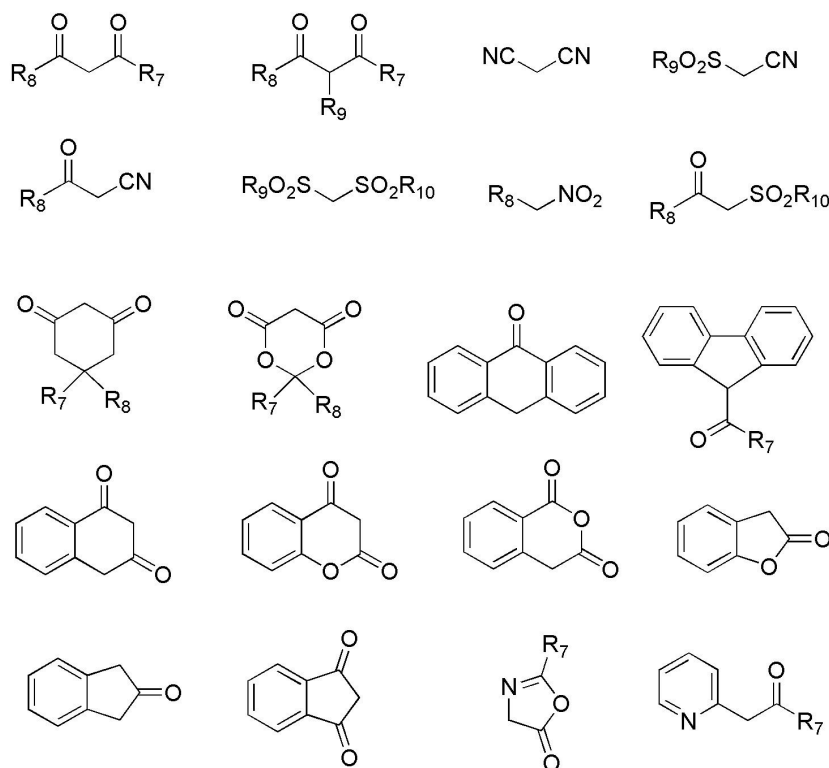
[0055] 상기 옥시라디칼 화합물은 옥시라디칼 활성종(R<sub>4</sub>O·)을 형성할 수 있는 물질이라면 제한되지 않고 사용될 수 있다. 여기서의 옥시라디칼 화합물은 분자내에 옥시라디칼(R<sub>4</sub>O·)이 존재하는 화합물, 라디칼 반응에 옥시라디칼로 참여하거나, 옥시라디칼 활성종이 발생하는 옥시라디칼 전구체 화합물 등을 모두 포함하는 넓은 의미이다.

[0056] 본 발명은 광산화환원 반응에 의한 라디칼 반응이 수행되며, 옥시라디칼 화합물은 카르보닐의  $\beta$  위치에 친핵제가 치환된 후  $\alpha$  위치에 발생하는 라디칼과 반응하게 된다. 라디칼 반응에서 쉽게 옥시라디칼 활성종을 형성할 수 있는 물질이라면 제한되지 않고 사용될 수 있다. 바람직한 옥시라디칼 활성종의 일례로는 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘옥시(TEMPO) 라디칼, 4-히드록시-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘옥시 라디칼(4-hydroxy TEMPO), 4-옥소-TEMPO(4-oxo TEMPO) 라디칼, 3-카바모일-2,2,5,5-테트라메틸피롤리딘-1-일옥시 라디칼, 3-카바모일-2,2,5,5-테트라메틸-3-피롤린-1-일옥시 라디칼, 디-t-부틸-4-옥소-2.5-시클로헥사디엔-1-이리덴-파라-토릴 옥시 라디칼(galvinoxyl radical) 중에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다.

[0057] 또한, 옥시라디칼 활성종의 또 다른 일례로서, 벤조일 퍼옥사이드, 디-t-부틸 하이드로 퍼옥사이드, t-부틸 하이드로 퍼옥사이드, 큐밀 퍼옥사이드, 큐멘 하이드로 퍼옥사이드, 디아이소프로필 벤젠 하이드로 퍼옥사이드, t-부틸 퍼옥시 벤조에이트, 라우릴 퍼옥사이드, 하이드로젠 퍼옥사이드, 퍼옥시 디설페이트의 암모니움, 소듐염 또는 포타슘의 염으로 구성되어지는 군에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다.

[0058] 상기 1,4-부가반응성 친핵체(Nucleophile)는 마이클 반응(Michael reaction)에서 1,4-부가 반응이 일어날 수 있는 친핵체라면 제한되지 않고 사용될 수 있다. 바람직한 친핵체로서는 카르보닐기, 니트로기, 시아노기, 알킬설폰기, 및 아릴설폰기 중에서 하나 또는 둘 이상이 친핵성 탄소에 결합된 친핵체를 사용하는 것이 좋다. 특히 에놀레이트를 형성할 수 있는 탄소산 화합물이 바람직하다. 구체적으로는 하기의 화학식 6로 표현되는 화합물 중에서 선택될 수 있다.

[0059] <화학식 6>



[0060]

[0061] 여기서, R7, R8은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환의 탄소수 6~30의 방향족 탄화수소기, 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 알콕시기, 또는 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 알킬아미노기이며, R9, R10은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환의 탄소수 6~30의 방향족 탄화수소기, R11은 치환 또는 비치환의 탄소수 1~20의 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환의 탄소수 6~30의 방향족 탄화수소기이며, R7, R8, R9, 및 R10은 쇠상에 질소, 탄소, 산소 등의 헤테로원소가 포함될 수 있으며, 서로 연결되어 고리를 형성할 수 있다.

[0062] 상기 광산화환원 촉매는 가시광에 의해 광산화환원 반응이 일어나는 물질이라면 제한되지 않고 사용될 수 있다.

일례로서, 염료감응 태양전지에 사용될 수 있는 염료가 바람직하다. 구조적으로는 광산화환원 촉매는 루테튬계 유기금속화합물, 이리듐계 유기금속화합물, 쿠마린계 유기염료, 인돌계 유기염료 중에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다. 보다 구체적 일례로서, N719, N749, N3, Z907, NKX-2311, 및 Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> 염료, 검은색계 염료 (black dye) 중에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다. 상기 광산화환원 촉매는 염료감응 태양전지에서와 같이 이산화티탄 입자와 복합화되는 것이 수율면에서 더 바람직할 수 있다. 더 나아가 현재 개발되고 있고, 앞으로 개발될, 염료감응 태양전지용 염료는 광산화환원 반응을 기본으로 하므로, 본 발명의 광산화환원 촉매로서 적합하고, 본 발명의 광산화환원 촉매에 포함된다.

[0063] 광산화환원 촉매의 사용량은 현저히 적게 사용될 수 있는 점에서 친환경적이며 가격 경쟁력이 있다. 광산화환원 촉매는 α, β-불포화 카르보닐 화합물 1 몰 기준으로 0.01 ~ 1.00 몰% 사용될 수 있다.

[0064] 사용되는 용매는 제한되지 않으며, 바람직하게는 아세토니트릴을 사용할 수 있다. 반응 온도는 상온에서 수행될 수 있으며 제한되지 않는다.

[0065] 본 발명은 또한, 전술한 3,4,5-치환 광학 활성 피페리딘 화합물을 항산화 활성의 유효성분으로 포함하는 항산화 조성물을 제공한다. 조성물의 형태는 제한되지 않는다. 일례로, 화장품 조성물을 들 수 있다. 화장품 조성물은 인체를 청결, 미화하여 매력을 더하고 용모를 밝게 변화시키거나 피부, 모발의 건강을 유지 또는 증진하기 위하여 인체에 사용되는 물품으로서, 세정제, 목욕 용제와 같은 개인 위생 관리 물품을 포함하는 광의의 개념이다. 항산화 활성을 이용할 수 있는 용도로서, 노화방지용, 주름 개선용 화장품의 성분으로 유용하게 사용될 수 있다. 항노화 또는 주름 개선 기능의 화장품 조성물은 전술한 피페리딘 유도체 화합물 단독으로 이루어질 수 있고, 항노화 또는 주름 개선 기능을 가진 공지의 다른 성분들과 혼합된 형태로도 이루어질 수 있다. 또한, 수상 매질 및 유상매질로서, 고급 지방산, 고급 알코올, 탄화 수소 등을 더 포함할 수 있고, 필요에 따라 에스테르, 실리콘, 음이온 계면 활성제, 양이온 계면 활성제, 양성 계면 활성제, 비이온 계면 활성제, 수용성 고분자, 피막제, 자외선 흡수제, 금속 이온 봉쇄제, 저급 알코올, 다가 알코올, 당, 아미나산, 유기 아민, 고분자 에멀전, pH 조정제, 피부 영양제, 비타민, 산화 방지제, 산화 방지조제, 향료 등을 적당히 배합하고, 공지의 방법에 의해 화장수, 에센스, 린스, 로션, 왁스 등 목적으로 하는 다양한 제형으로 제조될 수 있다.

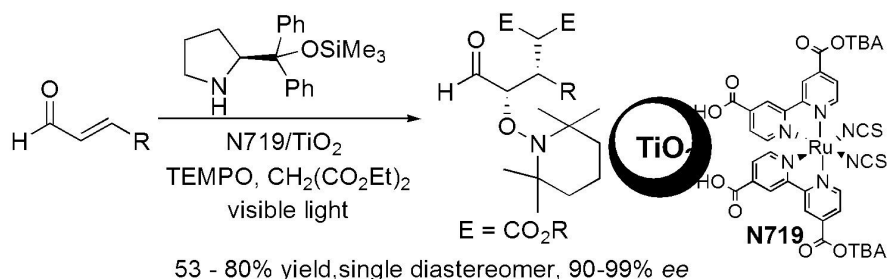
[0066] 이외에도 약제 조성물로도 사용될 수 있으며 제한되지 않는다.

[0067] 이하, 실시예에 의하여 본 발명을 좀더 상세하게 설명한다. 그러나, 이하의 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐 이에 의하여 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

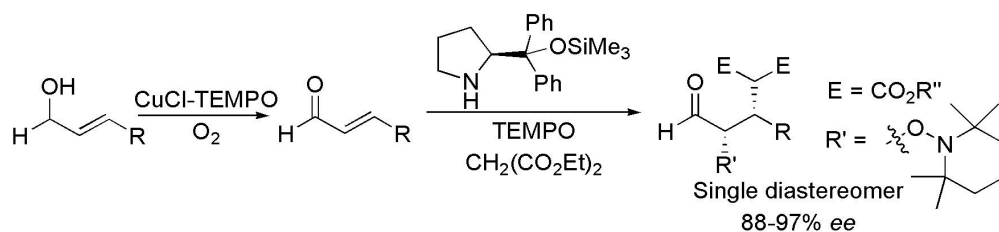
[0068] <실시예 1>

[0069] 하기의 반응식 1의 반응물과 반응 조건하에서 입체선택적으로(enantioselective) α, β-치환된 알데히드 화합물을 합성하였다. 합성 루트는 N719/TiO<sub>2</sub> 광촉매를 이용하여 제조하거나, 구리염-TEMPO를 이용하여 제조할 수 있다.

[0070] <반응식 1>



[0071]

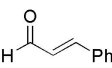
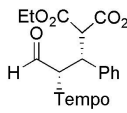
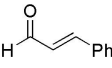
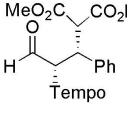
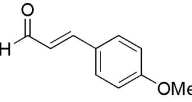
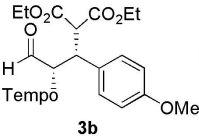
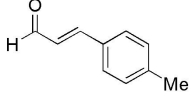
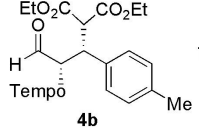
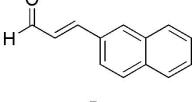
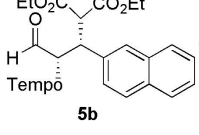
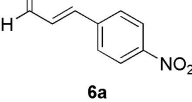
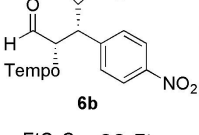
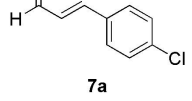
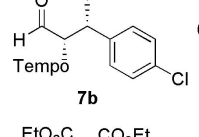
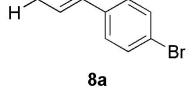
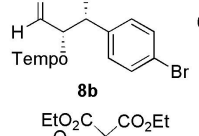
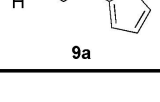
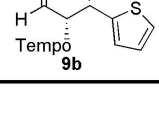


[0072]

[0073]

구체적 합성으로서, 카르보닐 화합물(0.25mmol), 디에틸말로네이트(0.75mmol), Tempo(0.5mmol), 아다만탄카복실산(30 mol%)을 아세토니트릴(0.4M)에 녹인 혼합물에 (S)-2-[디페닐(트리메틸실릴록시)메틸]피롤리딘(20mol%)과 N719/TiO2 (25 mg, Ru함량은 카르보닐 대비 0.04 mol%)를 첨가한 후 8W cool white fluorescent tube(10개)를 광원으로 사용한 상온의 가시광선 조건에서 교반하였다. 반응에 참여한 다양한 카르보닐 화합물의 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

| Entry | Reactant                                                                            | Product                                                                             | Yield (ee, dr)   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1     |    |    | 80 % (99%, >95%) |
| 2     |    |    | 30 % (90%, >95%) |
| 3     |    |    | 79 % (98%, >95%) |
| 4     |    |    | 73 % (98%, >95%) |
| 5     |   |   | 65 % (96%, >95%) |
| 6     |  |  | 53 % (99%, >95%) |
| 7     |  |  | 67 % (98%, >95%) |
| 8     |  |  | 62 % (99%, >95%) |
| 9     |  |  | 69 % (98%, >95%) |

[0074]

[0075]

표 1에서 볼 수 있듯이, 예난시오머 과량(enantiomeric excess)은 90% 이상, 다이아스테레오머 과량(diastereomeric excess)은 95% 이상으로 매우 우수한 입체 선택성이 존재하는 것을 볼 수 있다.

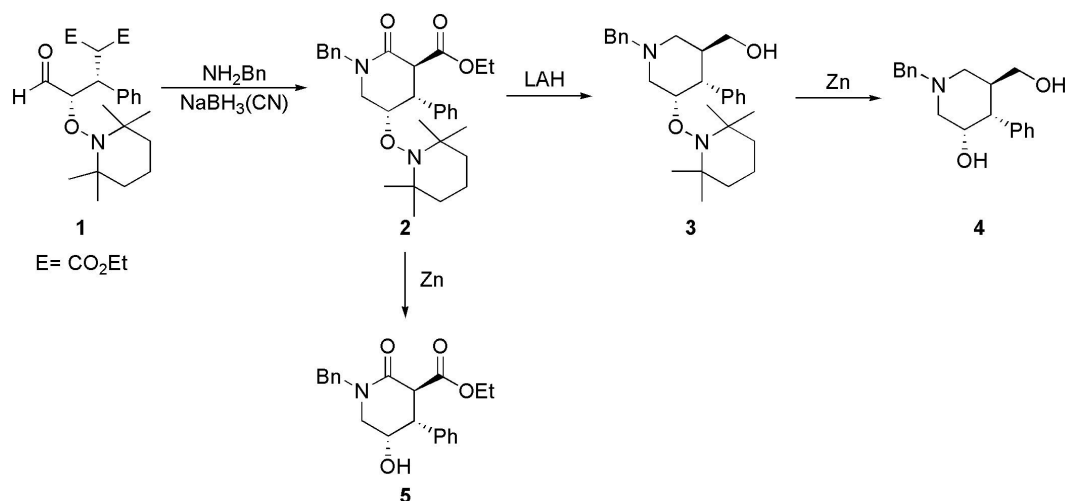
[0076]

<실시예 2>

[0077]

하기의 반응식 2의 반응물과 조건으로 반응을 수행하였으며, 피페리딘 고리화 반응 및 유도체화 반응이 우수하게 진행된 것을 확인할 수 있었다.

[0078] <반응식 2>



[0079]

[0080] 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 2의 합성

[0081] 먼저,  $\alpha, \beta$ -치환된 알데히드 화합물 1(0.55mmol, 1equiv.), 벤질 아민(0.825mmol, 1.5equiv.) 및 소량의 아세트산을 다이옥산(10ml)에 녹인 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후, 소듐 사이아노보로하이드라이드( $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ , 0.65mmol, 1.3equiv.)를 첨가하였다. 반응  $40^\circ\text{C}$ 로 승온한 후 밤새(overnight) 반응시켰다. 그 후 반응 혼합물에 탄산수소나트륨( $\text{NaHCO}_3$ ) 포화수용액 10ml를 첨가하고 10ml의 에틸아세테이트( $\text{EtOAc}$ )로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 수분을 제거하고 용매를 감압 증발시키고 정제 과정(FC on silica gel)을 거쳐 흰색 결정으로 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 2를 얻었다(97% 수율).

[0082] 3-히드록시메틸 피페리딘 화합물 3의 합성

[0083] 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 2(0.30mmol, 1equiv.)를 THF(8 ml)에 녹이고,  $-78^\circ\text{C}$ 에서 리튬알루미늄하이드라이드(LAH, 7.2mmol, 24equiv.) THF(12ml) 용액을 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을  $65^\circ\text{C}$ 에서 교반하면서 밤새 반응시켰다. 그 후 반응 혼합물에 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 수용액을 첨가하여 반응을 종료한 후 에테르로 추출하였다. 유기층의 수분을 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 제거하고 용매를 감압 증발시키고 정제 과정(FC on silica gel)을 거쳐 흰색 결정으로 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 3을 얻었다(57% 수율).

[0084] 3-히드록시메틸, 5-히드록시 피페리딘 화합물 4의 합성

[0085] 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 3(0.45mmol, 1equiv.)을 3:1:1의  $\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (5ml)에 녹이고, 상온에서 교반하면서 아연 분말( $\text{Zn dust}$ , 5.31mmol, 11.8equiv.)을 소량씩 첨가하였다. 그 후  $60^\circ\text{C}$ 로 승온하여 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후 냉각시키고 필터하여 여과액을 진공으로 농축시켰다. 그 후 15%의 탄산나트륨 수용액으로 중화시키고 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 수분을 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 제거하고 농축하였다. 정제 과정(FC on silica gel)을 거쳐 흰색 결정으로 3-히드록시메틸,5-히드록시 피페리딘 화합물 4를 얻었다(87% 수율).

[0086] 3-카복실레이트, 5-히드록시 피페리딘 화합물 5의 합성

[0087] 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 2(0.32mmol, 1equiv.)을 3:1:1의  $\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (5ml)에 녹이고, 상온에서 교반하면서 아연 분말( $\text{Zn dust}$ , 1.76mmol, 11.8equiv.)을 소량씩 첨가하였다. 그 후  $60^\circ\text{C}$ 로 승온하여 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후 냉각시키고 필터하여 여과액을 진공으로 농축시켰다. 그 후 15%의 탄산나트륨 수용액으로 중화시키고 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 수분을 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 제거하고 농축하였다. 정제 과정(FC on silica gel)을 거쳐 흰색 결정으로 3-카복실레이트,5-히드록시 피페리딘 화합물 5를 얻었다(35% 수율).

[0088] <실험예 1>

[0089] 실시예 2에서 합성된 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 2에 대하여, ABTS 라디칼 양이온 제거 활성(ABTS radical cation scavenging activities) 실험을 수행하였다. 먼저, 7mM ABTS와 2.45mM potassium persulfate를 물에 각각 녹였다. 라디칼을 형성시키기 위해서 각각의 용액을 1:1 비율로 섞어주고 빛에 의한 라디칼 소모를 최소화하기 위하여 어두운 곳에서 7-12시간동안 보관하였다. 1mM의 화합물 2는 1000  $\mu$ M, 500  $\mu$ M, 250  $\mu$ M, 125  $\mu$ M, 62.5  $\mu$ M 등의 농도로 희석하였다. ABTS 용액과 메탄올을 적절하게 희석하여 UV흡광도가 1.000이 되도록 조정하였다. 그 후 시험관에 0.9ml의 ABTS 용액과 0.1ml 테스트 화합물을 섞어주었다. 섞어준 혼합물을 UV cell에 넣어주고 734nm에서 낮은 농도부터 최소 3번 반복하여 측정하였다. 그 후 UV흡광도를 이용하여 inhibition %값을 구하였다. 그 결과를 하기 표 2 및 도 1에 나타내었다. 그 결과, IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)이 63.17로 나타나 항산화 활성이 우수한 것으로 나타났다.

표 2

[0090]

|               | 1     | 2     | 3     | 평 균   | Inhibition(%) |
|---------------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| Control       | 0.699 | 0.738 | 0.729 | 0.722 | 0             |
| 0.78 $\mu$ M  | 0.719 | 0.758 | 0.725 | 0.734 | -1.66         |
| 1.56 $\mu$ M  | 0.715 | 0.719 | 0.738 | 0.724 | -0.28         |
| 3.125 $\mu$ M | 0.707 | 0.706 | 0.708 | 0.707 | 2.08          |
| 6.25 $\mu$ M  | 0.675 | 0.67  | 0.662 | 0.669 | 7.34          |
| 12.5 $\mu$ M  | 0.649 | 0.618 | 0.623 | 0.630 | 12.74         |
| 25 $\mu$ M    | 0.56  | 0.521 | 0.497 | 0.526 | 27.15         |
| 50 $\mu$ M    | 0.438 | 0.395 | 0.363 | 0.399 | 44.78         |
| 100 $\mu$ M   | 0.293 | 0.246 | 0.228 | 0.256 | 64.59         |

[0091] <실험예 2>

[0092] 실험예 1에서 3-카복실레이트 피페리딘 화합물 2 대신에, 3-히드록시메틸 피페리딘 화합물 3을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실험하였다. 그 결과를 표 3 및 도 2에 나타내었다. 그 결과, IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)이 0.31로 나타나 항산화 활성이 특히 우수한 것으로 나타났다.

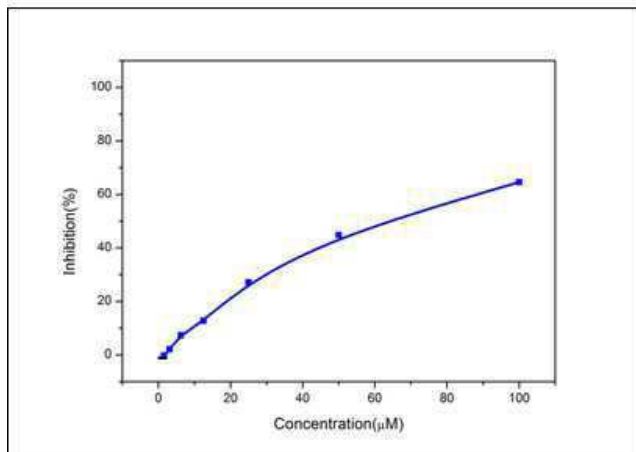
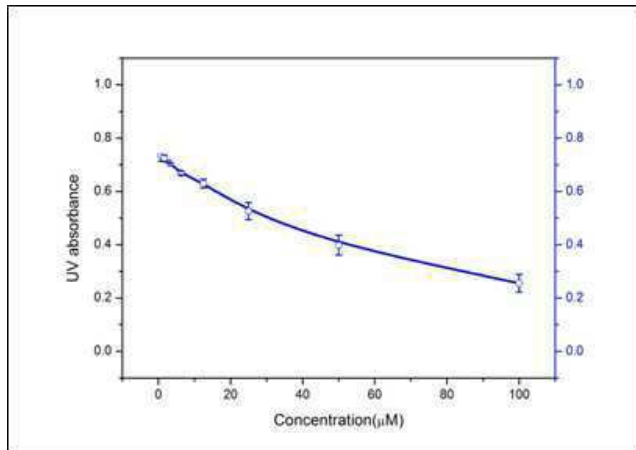
표 3

[0093]

|                | 1     | 2     | 3     | 평 균   | Inhibition(%) |
|----------------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| Control        | 0.776 | 0.714 | 0.755 | 0.748 | 0             |
| 0.0525 $\mu$ M | 0.617 | 0.574 | 0.543 | 0.578 | 22.76         |
| 0.105 $\mu$ M  | 0.603 | 0.527 | 0.474 | 0.535 | 28.55         |
| 0.21 $\mu$ M   | 0.508 | 0.427 | 0.333 | 0.423 | 43.52         |
| 0.42 $\mu$ M   | 0.439 | 0.301 | 0.227 | 0.322 | 56.93         |
| 0.78 $\mu$ M   | 0.325 | 0.218 | 0.166 | 0.236 | 68.42         |
| 1.56 $\mu$ M   | 0.25  | 0.13  | 0.086 | 0.155 | 79.24         |
| 3.125 $\mu$ M  | 0.154 | 0.071 | 0.048 | 0.091 | 87.84         |
| 6.25 $\mu$ M   | 0.11  | 0.049 | 0.024 | 0.061 | 91.85         |
| 12.5 $\mu$ M   | 0.128 | 0.018 | 0.007 | 0.051 | 93.18         |
| 25 $\mu$ M     | 0.042 | 0.007 | 0.013 | 0.021 | 97.24         |
| 50 $\mu$ M     | 0.026 | 0.014 | 0.011 | 0.017 | 97.73         |
| 100 $\mu$ M    | 0.03  | 0.016 | 0.018 | 0.021 | 97.15         |

도면

도면1



도면2

