



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0098014

(43) 공개일자 2015년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 275/24 (2006.01) C07C 273/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0019021

(22) 출원일자 2014년02월19일

심사청구일자 2015년02월17일

(71) 출원인

주식회사 아미노로지스

서울특별시 강남구 역삼로 151, 3층 301호 (역삼동, 삼오빌딩)

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

김관목

서울특별시 서초구 신반포로 45, 61동 307호 (반포동, 주공아파트)

황하오페이

서울 서대문구 이화여대길 52, 종합과학관 D동 214호 (대현동, 이화여자대학교)

(74) 대리인

특허법인엠에이피에스

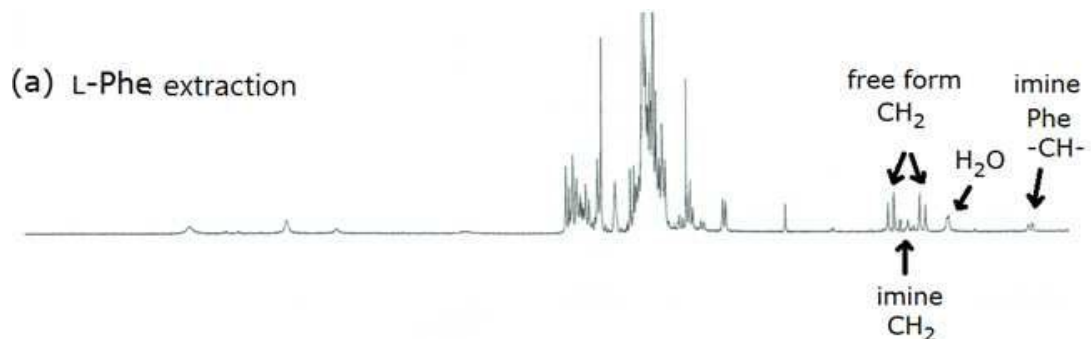
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본원은 수용액 상의 아미노산을 매우 높은 키랄선택성으로 유기층으로 추출하고 용이하게 가수분해할 수 있으며 상기 유기층을 계속 재사용할 수 있는 고효율 키랄추출제로서의 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345175398

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 SRC(선도연구센터지원사업)

연구과제명 나노구조를 이용한 유기하이브리드 바이오센서 연구(5-1)

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

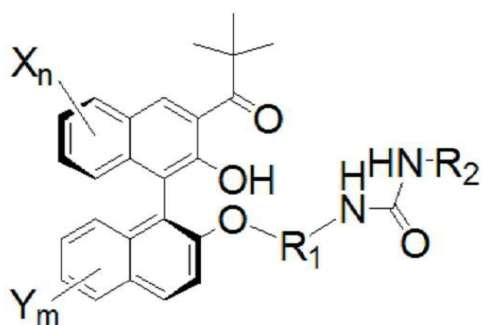
연구기간 2011.03.01 ~ 2014.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로서 표시되는, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체:

[화학식1]



상기 식에서,

상기 X는 각각 독립적으로 수소; 할로겐; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로겐, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 Y는 각각 독립적으로 수소; 할로겐; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로겐, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

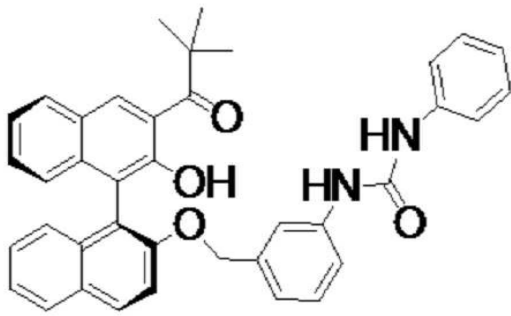
상기 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 할로겐 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 할로겐 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀의 사이클릭 알킬; 할로겐 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 할로겐 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐; 또는 할로겐 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 것인, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체:

[화학식 2]



청구항 3

제 1 항에 따른 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 포함하는, 키랄추출제.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 95% 이상의 키랄선택성을 가지는 것인, 키랄추출제.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 (S)형 또는 (R)형인 것인, 키랄추출제.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 아미노산의 L/D 광학변환을 위한 용도로 사용되는 것을 포함하는, 키랄추출제.

청구항 7

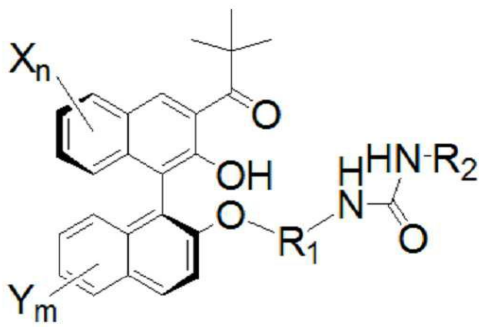
제 3 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 아미노산과 결합하여 이민을 형성하는 카르보닐기(C=O)를 포함하는, 키랄추출제.

청구항 8

하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 포함하는 키랄추출제를 이용하는 것을 포함하는, 라세믹 아미노산의 광학분할 방법:

[화학식 1]



상기 식에서,

상기 X는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 Y는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

상기 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀의 사이클릭 알킬; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐; 또는 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴임.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 광학분할 방법은 키랄선택적 액-액 추출 방법을 포함하는 것인, 라세믹 아미노산의 광학분할 방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 아미노산의 D-form 을 L-form 으로, 또는 L-form 을 D-form 으로 광학변환시키는 것인, 라세믹 아미노산의 광학분할 방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

상기 광학분할 방법은 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체와 아미노산의 아민기가 결합하여 형성된 이민 화합물의 안정성의 차이에 기인하는 것인, 라세믹 아미노산의 광학분할 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 수용액 상의 아미노산을 매우 높은 키랄선택성으로 유기층으로 추출하고 용이하게 가수분해할 수 있으며 상기 유기층을 계속 재사용할 수 있는 고효율 키랄추출제로서의 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

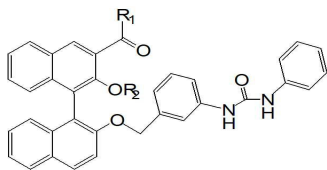
배경기술

[0002] 광학적으로 순수한 아미노산은 비대칭 촉매(asymmetric catalyst)의 리간드로 사용되거나, 각종 의약품 및 생리 활성 물질을 합성하는데 필요한 출발물질 혹은 중간체로 광범위하게 사용되므로 산업적으로 매우 중요한 화합물이다[Helmchen, G.; Pfaltz, A., Acc. Chem. Res. 2000, 33, 336-345].

[0003] 아미노산을 수득하는 경제적인 방법은 발효 방법이 알려져 있다. 그러나 발효를 통해 수득할 수 있는 아미노산은 천연 아미노산 중 L-아미노산에 국한되어 있다. 광학적으로 순수한 D-아미노산 및 비천연 아미노산은 효소법, 광학분할법을 통해 생산되고 있으나 제조비용이 많이 들어가므로 발효로 제조되는 천연 L-아미노산에 비해 단가가 5배 내지 10배 정도로 높게 형성되고 있을 뿐만 아니라 대량생산에도 어려움이 있다. 따라서, 아미노산을 경제적으로 대량생산하려는 노력이 활발하게 이루어지고 있다[Maruoka, K.; Ooi, T. Chem. Rev. 2003, 103, 3013].

[0004] 그러한 노력의 일환으로, 본 발명자들은 하기와 같은 알데하이드기를 갖는 바이나프톨 유도체를 사용하여, 이민결합을 통해 아미노 알코올 및 아미노산의 키랄성을 인식하고 L-아미노산을 D-아미노산으로 변환시키는 방법을 개발한 바 있다(a)Park, H.; Kim, K. M.; Lee, A.; Ham, S.; Nam, W.; Chin, J., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 1518-1519; (b)Kim, K. M.; Park, H.; Kim, H.; Chin, J.; Nam, W., Org. Lett. 2005, 7, 3525-3527].

[0005] [바이나프톨 유도체]



[0006]

[0007] 한편으로 키랄선택적 액-액 추출(enantioselective liquid-liquid extraction; ELLE) 방법은 공정이 단순하고, 스케일업이 용이하며, 저비용 생산이 가능하므로 이 ELLE 방법으로 순수광학 아미노산을 생산하고자 하는 연구가 오랫동안 이루어져 왔다[Schuur, B.; Verkuijl, B. J. V.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Heeres, H. J.; Feringa, B. L. Org., Biomol. Chem. 2011, 9, 36-51]. 아미노산의 ELLE에서 매우 중요한 요소는 높은 선택성을 갖는 키랄추출제를 개발하는 것이다. 지금까지 수많은 아미노산 키랄추출제가 개발되었지만 대체로 선택성이 2/1 내지 5/1 정도로써 아미노산의 ELLE를 위해서는 높은 선택성을 가진 키랄추출제의 개발이 시급하다 [(a) Amato, M. E.; Ballistreri, F. P.; D'Agata, S.; Pappalardo, A.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; Sfrassetto, G. T. Eur. J., Org. Chem. 2011, 28, 5674-5680; (b) Colera, M.; Costero, A. M.; Gavina, P.; Gil, S., Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 2673-2679].

[0008] 최근 본 발명자들은 앞에서 설명한 아미노산 키랄변환제인 바이나프톨 유도체를 아미노산 ELLE의 키랄추출제로 이용하는 방법에 관한 특허를 출원한 바 있다(대한민국 특허 출원번호 제 10-2009-0032956 호). 이 바이나프톨 유도체는 이민 형성을 통해 수용액 층의 아미노산을 유기층으로 추출하며 키랄선택성은 대체로 아미노산의 종류에 따라 5/1 내지 20/1 정도로서 이전에 개발된 키랄추출제에 비해서 높은 선택성을 보여준다.

[0009] 본원은 이러한 바이나프톨 유도체보다도 현저히 우수한 키랄선택성을 가진 키랄추출제를 개발하는 과정에서 나온 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이에, 본원은 수용액 상의 아미노산을 매우 높은 키랄선택성으로 유기층으로 추출하고 용이하게 가수분해할 수 있으며 상기 유기층을 계속 재사용할 수 있는 고효율 키랄추출제로서의 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체, 및 이의

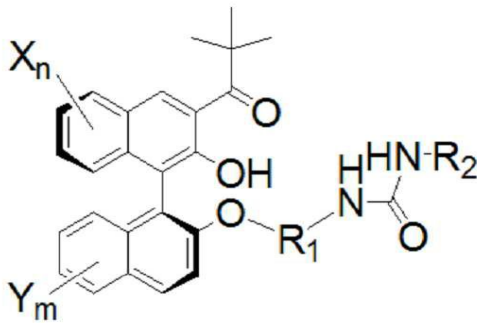
제조 방법을 제공하고자 한다.

[0011] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 제공한다:

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 본원의 제 2 측면은, 상기 제 1 측면에 따른 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 포함하는, 키랄추출제를 제공한다.

[0016] 본원의 제 3 측면은, 상기 제 1 측면에 따른 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 포함하는 키랄추출제를 이용하는 것을 포함하는, 라세믹 아미노산의 광학분할 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본원에 의하면, 신규한 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 기존의 바이나프톨 유도체보다 현저히 우수한 키랄선택성을 가지며 용해도도 우수하여, 아미노산의 키랄선택적 액-액 추출에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1a는, 본원의 일 실시예에 따른 페닐알라닌의 ELLE 실험에서 수용액 층에 L-Phe만을 사용하여 액-액 추출한 후 유기층의 ¹H NMR 스펙트럼을 나타내는 그래프이다.

도 1b는, 본원의 일 실시예에 따른 페닐알라닌의 ELLE 실험에서 수용액 층에 D-Phe만을 사용하여 액-액 추출한 후 유기층의 ¹H NMR 스펙트럼을 나타내는 그래프이다.

도 1c는, 본원의 일 실시예에 따른 페닐알라닌의 ELLE 실험에서 수용액 층에 DL-Phe를 사용하여 액-액 추출한 후 유기층의 ¹H NMR 스펙트럼을 나타내는 그래프이다.

도 2는, 본원의 일 실시예에 따른 왼쪽의 2-D-Ala와 오른쪽의 2-L-Ala의 수소결합 및 입체장애를 나타내는 구조식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

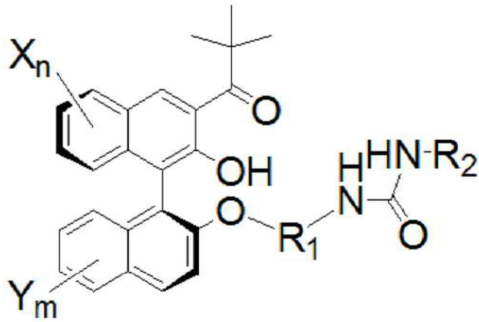
[0020] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.

- [0021] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0023] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용 오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [0024] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~(하는) 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.
- [0025] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0026] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.
- [0027] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬(기)"은, 각각, 선형 또는 분지형의, 포화 또는 불포화의 C₁₋₂₀ 알킬(기)을 포함하는 것일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵실, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 에이코사닐, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0028] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알케닐(기)"는, 상기 정의된 알킬(기) 중 탄소수 2 이상의 알킬(기)에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 포함된 형태의 1 개의 탄화수소기를 의미하는 것으로서, 선형 또는 분지형의, C₂₋₂₀ 알케닐(기)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0029] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알키닐(기)"은, 상기 정의된 알킬(기) 중 탄소수 2 이상의 알킬(기)에 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 포함된 형태의 1 개의 탄화수소기를 의미하는 것으로서, 선형 또는 분지형의, C₂₋₂₀ 알키닐(기)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0030] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아릴(기)"은, 아렌 (arene)의 하나 이상의 링에 존재하는 수소 원자의 제거에 의해 형성되는 1 개의 작용기를 의미하며, 예를 들어 페닐, 바이페닐, 터페닐 (terphenyl), 나프틸 (naphthyl), 안트릴 (anthryl), 페난트릴 (phenanthryl), 피레닐 (pyrenyl), 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 아렌은 방향족 고리를 가지는 탄화수소기로서, 단일환 또는 복수환 탄화수소기를 포함하며, 상기 복수환 탄소수소기는 하나 이상의 방향족 고리를 포함하고 부가적인 고리로서 방향족 고리 또는 비방향족 고리를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0031] 본원 명세서 전체에서, 용어 "시클로알킬(기)"은 포화 탄화수소 고리를 가지는 1 개의 작용기의 형태로서, C₃₋₈ 시클로알킬(기)을 포함하는 것일 수 있으며, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵실, 시클로옥틸 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0032] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알콕시(기)"는 상기 정의된 알킬기와 산소 원자가 결합된 형태로서, C₁₋₂₀ 알콕시(기)를 포함하는 것일 수 있으며, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥실옥시, 헵실옥시, 옥틸옥시, 노닐옥시, 데실옥시, 운데실옥시, 도데실옥시, 트리데실옥시, 테트라데실옥시, 펜타데실옥시, 헥사데실옥시, 헵타데실옥시, 옥타데실옥시, 노나데실옥시, 에이코사닐옥시, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0033] 본원 명세서 전체에서, 용어 "할로기"는 주기율표의 17 족에 속하는 할로젠 원소가 작용기의 형태로서 화합물에 포함되어 있는 것을 의미하는 것으로서, 상기 할로젠 원소는, 예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0034] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알칼리 금속"은 주기율표의 1 족에 속하는 금속을 의미하는 것으로서, Li, Na, K, Rb, Cs, 또는 Fr일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0035] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0036] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 제공한다:

[0037] [화학식1]



[0038]

[0039] 상기 식에서,

[0040] 상기 X는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

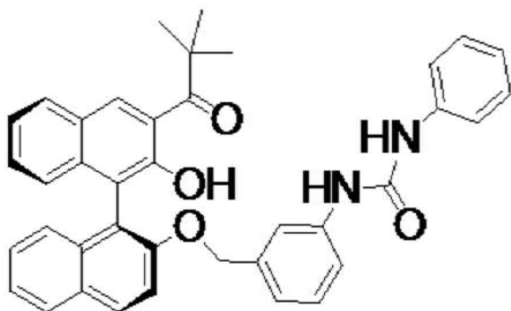
[0041] 상기 Y는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0042] 상기 n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

[0043] 상기 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀의 사이클릭 알킬; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐; 또는 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴임.

[0044] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 것인, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체:

[0045] [화학식 2]

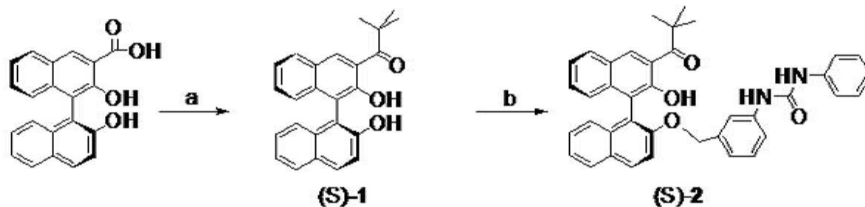


[0046]

[0047] 본원에서 상기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 광학적으로 순수한 형태로 사용된다. 상기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 (S)형이지만 이의 에난티오머(enantiomer)인 (R)형도 사용 가능하다.

[0048] 상기 화학식 2를 합성하는 방법은 어떠한 것이라도 좋으나, 일반적으로 하기 반응식 1의 방법으로 합성할 수 있다:

[0049] [반응식 1]



[0050]

[0051] 시약(reagents) 및 조건(conditions)은 a 는 t-butyllithium/THF, 0℃, 6 h이고, b 는 3-phenyluryl-benzyl bromide, NaH/DMF, 12 h이다.

[0052] 본원의 제 2 측면은, 상기 본원의 제 1 측면에 따른 상기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 포함하는, 키랄추출제를 제공한다.

[0053] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 약 95% 이상의 키랄선택성을 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 키랄선택성을 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

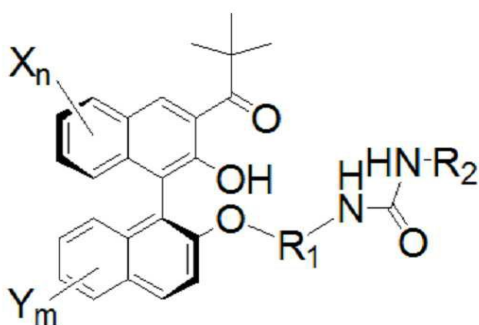
[0054] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 (S)형 또는 (R)형인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0055] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 아미노산의 L/D 광학변환을 위한 용도로 사용되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0056] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 아미노산과 결합하여 이민을 형성하는 카르보닐기(C=O)를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0057] 본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체를 포함하는 키랄추출제를 이용하는 것을 포함하는, 라세믹 아미노산의 광학분할 방법을 제공한다:

[0058] [화학식 1]

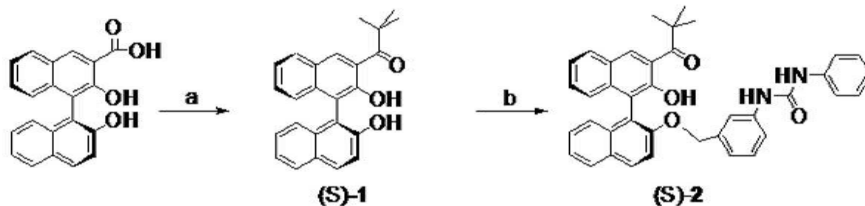


[0059]

- [0060] 상기 식에서,
- [0061] 상기 X는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0062] 상기 Y는 각각 독립적으로 수소; 할로젠; 아미노; 니트로; 시아노; 포밀; 카르복실; 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 및 C₆₋₁₀의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀의 알킬; C₁₋₁₀의 알킬카르보닐; C₆₋₁₀의 아릴; 및 C₁₋₁₀의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0063] 상기 n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;
- [0064] 상기 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀의 사이클릭 알킬; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C₂₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐; 또는 할로젠 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴임.
- [0065] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 광학분할 방법은 키랄선택적 액-액 추출 방법을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0066] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 아미노산의 D-form 을 L-form 으로, 또는 L-form 을 D-form 으로 광학변환시키는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0067] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 광학분할 방법은 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체와 아미노산의 아민기가 결합하여 형성된 이민 화합물의 안정성의 차이에 기인하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0068] 본원의 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 각종 아민기와 반응하여 이민을 형성할 수 있는 작용기인 카르보닐기(C=O)를 가지고 있으며, 광학분할의 원리는 이민 화합물의 안정성 차이에 기인한 것이다. 본원의 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체에 의해 광학분할될 수 있는 알파 아미노산의 대표적인 예는 하기 화학식 3으로 나타낼 수 있으며, 분자 내의 부재탄소에 의해 L-form 또는 D-form의 광학이성질체가 존재한다:
- [0069] [화학식 3]
- [0070] $\text{NH}_2\text{CHR}_3\text{COOH}$;
- [0071] 상기 화학식에서 R₃는 수소를 제외한 1가의 유기기(organic group) 또는 할로젠이고, 바람직하게는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 사이클릭 알킬, 또는 치환 또는 비치환 아릴이다.
- [0072] 본원의 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체는 베타 아미노산을 광학분할할 수 있다. 상기 베타 아미노산의 대표적인 예는 하기 화학식 4의 아미노산을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:
- [0073] [화학식 4]
- [0074] $\text{NH}_2\text{R}_4\text{CHCH}_2\text{COOH}$;
- [0075] 상기 화학식에서 R₄는 독립적으로 수소를 제외한 1가의 유기기 또는 할로젠이고, 바람직하게는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 사이클릭 알킬, 또는 치환 또는 비치환 아릴이다.
- [0076] 본원의 화학식 1 로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체의 S 형 광학이성질체의 경우는 D-form 아미노산을 선택적으로 추출하며, R형 광학이성질체의 경우는 L-form 을 선택적으로 추출한다.
- [0077] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0078] [실시예]

[0079]

<실시예 1: 화합물(S)-1의 합성>



[0080]

[0081]

(S)-2-Carboxyl-1,1'-binaphthalen-2,2'-diol (3.3 g, 10 mmol)을 THF (20 ml)에 녹인 용액에 0℃에서 t-butyllithium (1.6 M in hexane, 31 ml, 50 mmol)을 조금씩 방울방울 첨가하였다. 상온에서 12 시간 교반한 후 반응용액에 NH₄Cl 포화 수용액을 첨가하여 반응을 끝내고 THF를 감압 증발시켰다. 남은 생성물을 물과 EA(Ethyl Acetate)를 사용하여 추출하였다 (3×25 ml). 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 용액을 감압증발시켜 수득한 생성물을 EA/hexane (1/7)을 사용하여 칼럼크로마토그래피를 통해 화합물 (S)-1을 수득하였다 (2.7 g, 73%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 3H), 7.1-7.5 (m, 7H), 5.24 (s, 1H), 1.65 (s, 9H).

[0082]

<실시예 2: 화합물 (S)-2의 합성>

[0083]

화합물 (S)-1 (2.3 g, 6.2 mmol)이 녹아 있는 DMF 용액 (20 ml)에 NaH (60%, 0.25 g, 6.3 mmol)를 넣고 0℃에서 2 시간 교반하고, 3-phenylureyl-benzyl bromide (2.1 g, 6.3 mmol)를 첨가하였다. 15 시간 상온에서 교반 후 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 끝내고 EA와 물로 추출하였다. 유기층을 물로 충분히 씻은 후 EA를 감압증발시키고 칼럼크로마토그래피를 사용하여 (용리제: EA/hexane 1/5) 화합물 (S)-2를 수득하였다 (1.7 g, 수율: 45%). ¹H NMR (300 MHz, dmsO-d⁶) δ 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 6.65-7.55 (m, 16H), 5.13 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).

[0084]

<실험예 1: 화합물 (S)-2의 페닐알라닌에 대한 키랄추출 효과 시험>

[0085]

(S)-2 의 MC(Methylene Chloride) 용액 (10 mM, 5 ml)에 Aliquat 336 (1.05 eq)을 넣고 페닐알라닌 수용액(250 mM, 5 ml, pH ~11.0)과 액-액 추출반응을 하였다. 도 1a 내지 도 1c의 ¹H NMR스펙트럼은 이 액-액 추출실험의 결과를 보여준다.

[0086]

도 1a는 상온에서 3 시간 동안 순수한 L-페닐알라닌과 액-액 반응 후 얻은 유기층의 스펙트럼이다. 5 ppm 내지 5.5 ppm 사이의 벤질 -CH₂- 피크를 보면 (S)-2와 L-Phe 사이에 일부 이민을 형성하였고 많은 부분은 free form으로 존재함을 알 수 있다. 더 많은 시간 동안 반응을 진행시켜도 더 이상 이민이 증가하지 않았다.

[0087]

반면에 도 1b는 상온에서 3 시간 동안 순수한 D-페닐알라닌과 액-액 반응 후 수득한 것으로 D-페닐알라닌과 (S)-2가 반응하여 수득한 이민 2-D-Phe가 높은 수율로 잘 형성되었음을 알 수 있다. 11.95 ppm 에 나타나는 피크는 -OH 에 해당되는 것인데 이민 결합을 하는 질소와 수소결합 때문에 매우 downfield에 나타나고 있다. 10.52 ppm과 10.45 ppm의 피크들은 두 개의 유틸 NH에 해당하는 것이다. 이들은 모두 강한 이민의 페닐알라닌-CO₂와 수소결합에 참여하였기 때문에 역시 downfield에 나타나고 있다. 또한, 5.15 ppm에 나타나는 피크는 이민의 벤질 CH₂에 해당하며 4.24 ppm의 피크는 이민의 페닐알라닌 알파수소에 의한 것이다. 결론적으로 도 1b는 이민이 잘 형성되었음을 보여주고 있다.

[0088]

도 1c는 라세믹 페닐알라닌과 액-액 반응을 한 후 유기층으로부터 얻은 ¹H NMR스펙트럼으로써 놀랍게도 도 1b와 유사함을 알 수 있다. 이는 수용액층의 라세믹 페닐알라닌 중 D-페닐알라닌만이 유기층의 (S)-2와 이민을 형성한 것을 의미한다. 즉 (S)-2 는 D-페닐알라닌에 대해 매우 뛰어난 키랄선택성을 갖는 키랄 추출제라는 것을 의

미한다.

<실험예 2: 키랄선택성의 이론적 근거>

스파르탄 프로그램을 사용하여 기본적인 아미노산인 D-알라닌 및 L-알라닌과 반응하여 형성되는 이민 2-L-Ala와 2-D-Ala의 최소 에너지 예상 구조를 계산하여 보면 도 2와 같은 수소결합을 예측할 수 있다. 이러한 수소결합은 결과적으로 2-L-Ala의 경우 아미노산의 -CH₃기와 (S)-2의 t-Butyl 고리 사이에 강한 입체장애를 불러 일으킨다. 2-D-Ala의 경우 아미노산의 -H 와 (S)-2의 t-Butyl 고리 사이에 입체장애가 형성되는데 이는 상대적으로 약한 입체장애가 된다. 결과적으로 2-D-Ala가 2-L-Ala보다 상대적으로 안정한 상태가 된다.

이미 2007년도에 발표된 문헌에서 이러한 이론에 근거하여 아미노산에 대한 키랄선택성을 설명한 바 있다. 그러나 이전에 발표된 문헌에 의해서는 본원의 화합물 (S)-2가 정말로 본 연구내용처럼 뛰어난 키랄선택성을 가질지를 예측하기는 쉽지 않았다. 본 실시예에서 보여준 키랄선택성은 기존 문헌들의 예측을 훨씬 뛰어넘는 것이라고 볼 수 있다.

다른 일반 천연 아미노산들에 대해 앞에서 기술한 페닐알라닌의 경우와 동일한 방법으로 액-액 추출시험을 진행하고 그 결과를 표 1에 예시하였다. 하기 표 1에서 6개의 아미노산들에 대해 (S)-2는 ee값 99% 이상의 높은 선택성으로 이민을 형성함을 알 수 있다. 다만 세린, 트레오닌, 시스테인 등에 대해서는 이민 형성률도 낮으며 선택성도 불명확하거나 좋지 않았다.

표 1에서 알 수 있듯이 (S)-2와의 액-액 추출 조건에서 높은 선택성으로 잘 추출되는 것은 소수성 측쇄(hydrophobic side chain)를 가지고 있는 아미노산들이다. 표 1의 아미노산 이외에도 소수성 측쇄를 가지고 있는 아미노산들은 모두 (S)-2를 추출제로 사용하여 키랄선택적 액-액 추출(enantioselective liquid-liquid extraction; ELLE)을 성공적으로 할 수 있으리라 판단된다.

[표 1]

Entry	Substrate	Yield [b] (%)	ee (%) [d]
1	Phe	97%	>99
2	Ala	85%	84
3	Ile	90%	>99
4	Leu	95%	>99
5	Met	90%	>99
6	Trp	88%	>99
7	Val	87%	>99
8	Thr	10%	불명확
9	Cys	98%	5
10	Ser	5%	불명확

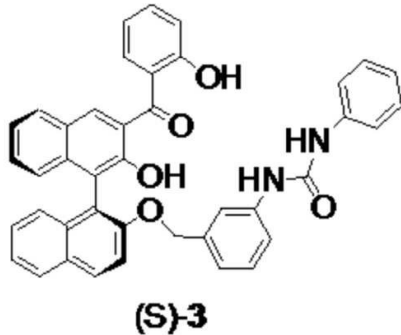
상기 표 1은 유기층 10 mM (S)-2 + 1.05 eq. Aliquat 336; 수용액층 250 mM amino acid sodium salt, 상온, 3 h 내지 20 h 의 조건으로 (S)-2 를 추출제로 사용하여 ELLE를 수행하였을 때의 이민 형성 수율과 이민 상태 아미노산의 ee값을 ¹H NMR로 측정하여 나타내는 표이다.

이전의 발명에서 하이드록시페닐케톤기를 가지는 바이올 화합물인 하기 화학식 5 (S)-3는 높은 선택성을 가지는 것으로 나타났다 (대한민국 특허 출원 제 10-2012-0098636 호). 하지만 (S)-3는 아미노산에 대해 액-액 추출

후 형성된 이민의 가수분해를 위해 유기층을 모두 증발시키고 메탄올-HCl 용액으로 처리하여야 한다. 이는 공정 비용을 증가시키는 요인으로 작용한다. 그러나 본원의 (S)-2의 경우는 액-액 추출 후의 유기층을 HCl-수용액층으로 처리하면 가수분해가 잘 되며, 가수분해 후 유기층은 처음 상태를 그대로 유지하므로 다음 추출공정에 재사용될 수 있으므로 공정 비용을 크게 줄일 수 있다는 장점이 있다.

[0098]

[화학식 5]



[0099]

[0100]

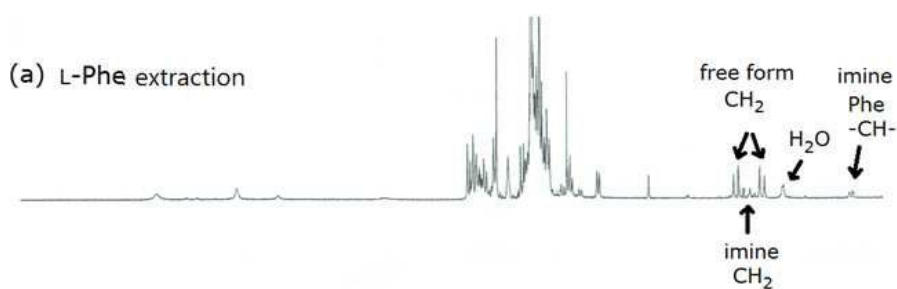
전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

[0101]

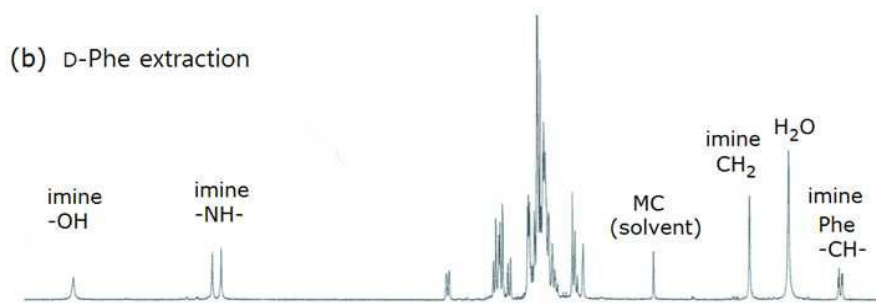
본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

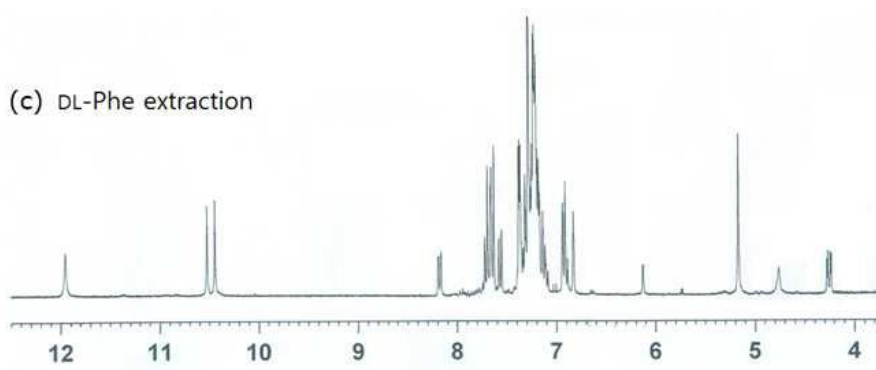
도면1a



도면1b



도면1c



도면2

