(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0008480
(43) 공개일자 2023년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) *G01N 21/31* (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01) *G01N 33/52* (2006.01)
G01N 33/84 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/12 (2013.01)
G01N 21/6428 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0089176
(22) 출원일자 2021년07월07일
심사청구일자 2021년07월07일

(71) 출원인
부경대학교 산학협력단
부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교내 (대연동)
(72) 발명자
이송이
부산광역시 부산진구 가야대로498번길 14, 208호 (개금동, 개금역 대상웰리움)
전수민
부산광역시 강서구 신호산단1로 101, 501동 404호 (신호동, 부산신호사랑으로부영5차)
(74) 대리인
특허법인 무한

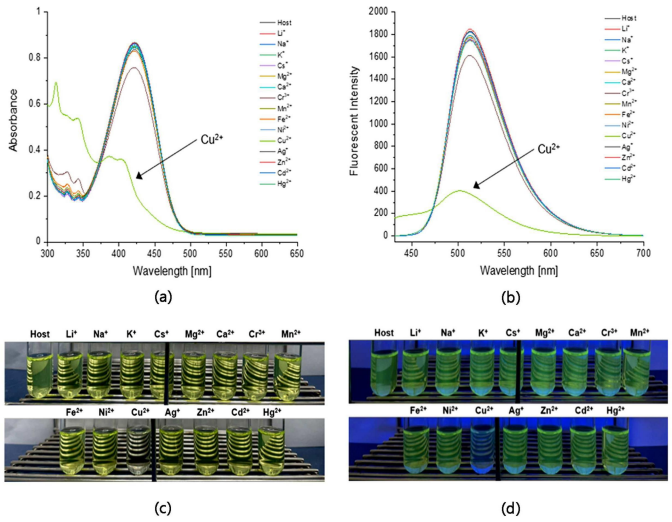
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **구리 이온 검출을 위한 신규한 화합물, 이를 포함하는 조성물 및 센서**

(57) 요 약

본 발명은, 구리 이온 검출을 위한 신규한 화합물, 이를 포함하는 조성물 및 화학 센서에 관한 것으로, 보다 구체적으로, 아자-크라운 에터 수용체를 갖는, 1,8-나프탈이미드 기반 신규한 화합물 및 이를 포함하는 구리 이온 검출을 위한 조성물 및 센서에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
G01N 31/22 (2013.01)
G01N 33/52 (2013.01)
G01N 33/84 (2013.01)
G01N 2021/3155 (2013.01)
G01N 2021/6439 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345332284
과제번호	2017R1A6A3A04004954
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	신호증폭을 위한 지능형 기능성 소재 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	부경대학교 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

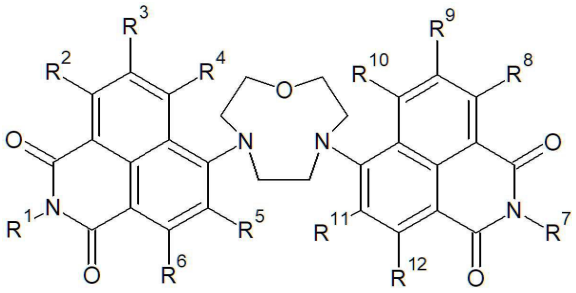
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기의 화학식 1로 표시되는, 화합물:

[화학식 1]



(여기서, R^1 내지 R^{12}은, 각각, 수소, 할로겐, 하이드록실, 탄소수 1 내지 30 알킬, 탄소수 2 내지 30 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 30의 아릴에서 선택되고,

상기 아릴은, 비치환되거나 또는 할로겐, 아미드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30 알킬, 탄소수 2 내지 30 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 20의 아릴 중 적어도 하나에 의해 더 치환된다.)

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1 내지 R^{12}은, 각각, 할로겐, 탄소수 1 내지 10 알킬, 탄소수 2 내지 10 알케닐, 탄소수 2 내지 10의 알키닐, 탄소수 1 내지 10의 알콕시, 탄소수 1 내지 10 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 30의 아릴에서 선택되는 것인,

화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R^1 및 R^7은, 각각, 탄소수 1 내지 10 알킬, 탄소수 2 내지 10 알케닐, 및 탄소수 2 내지 10의 알키닐에서 선택되고,

상기 R^3 내지 R^5 및 R^8 내지 R^{12}은, 모두 수소인 것인,

화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화합물은, 구리와 결합 시 광학적 특성 변화를 나타내는 화학 센서 프로브이고,

상기 광학적 특성 변화는, 색, 형광 파장, 형광 강도 및 흡광도 중 적어도 하나인 것인,

화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 광학적 특성 변화는,

구리와 결합 시 400 nm 내지 450 nm 파장의 흡광도가 감소하고, 형광 방출에서 청색 파장 영역으로 파장 이동하는 것인,

화합물.

청구항 6

제1항의 화합물;

을 포함하는,

구리이온 검출을 위한 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 조성물은, 용매를 더 포함하고,

상기 용매는, 아세토니트릴인 것인,

조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 조성물은, 구리 이온과 접촉 시 광학적 특성 변화를 나타내고,

상기 광학적 특성 변화는, 색, 형광 파장, 형광 강도 및 흡광도 중 적어도 하나인 것인,

조성물.

청구항 9

제1항의 화합물을 포함하는, 감지부;

를 포함하는,

화학 센서.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화학 센서는, 구리 이온 검출 또는 구리의 정량 및 정성 분석이 이루어지는 것인,

화학 센서.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 화학 센서는, 흡광도 변화, 형광 변화 및 색변화 중 적어도 하나 이상을 감지하는 것인,

화학 센서.

청구항 12

제1항의 화합물에 분석 시료를 접촉시키는 단계; 및

상기 접촉시키는 단계 이후에, 상기 화합물의 광학적 변화를 관찰하는 단계;

를 포함하는,

구리 검출 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 관찰하는 단계는, 상기 화합물의 색, 형광 파장, 흡광도 및 형광 강도 중 적어도 하나를 관찰하는 것인,

구리 검출 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 접촉시키는 단계는, 생체 외 또는 생체 내인 것인,

구리 검출 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 구리 이온 검출을 위한 신규한 화합물, 및 이를 포함하는 구리 이온 검출을 위한 조성물 및 형광 화학 센서에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 다양한 금속 이온은, 살아있는 유기체와 환경에서 중요한 역할을 한다. 특히 중금속 물질에 의한 환경 오염은, 인체에 치명적인 영향을 끼치는 것으로 알려져 중금속 검출에 대한 연구가 중요하게 인식되고 있다. 그 중 Cu^{2+}는, 여러 효소 시스템의 구성 요소로 장기와 대사 과정의 기능에 있어서 필수적인 금속이지만 이를 과다 섭취할 경우에는 인체 내 독성이 나타나며 간에서 축적되어 호흡기 문제, 간 및 신부전, 위장 출혈 등의 문제를 일으키게 되며, 심하게는 신경계까지 손상시켜 파킨슨병, 윌슨병, 멘케스병과 같은 치명적 질환의 원인이 된다. 구리 이온의 위험에도 불구하고 화학, 산업 및 농업 분야에서 널리 사용되고 있으며, 환경의 금속 오염 물질 중 하나이므로, 이를 검출 및 모니터링하기 위한 방법의 개발이 필요하다.

[0003] 구리 이온을 포함한 다양한 중금속 이온을 검출하는 방법으로는, NAA (neutron Activation Analysis), ICP-MS(inductively coupled plasma-mass spectrometer), AAS(atomic absorption spectrophotometry)가 일반적으로 알려져 있다. 이러한 분석 방법은, 여러 중금속 이온을 동시에 감지할 수 있다는 점에서 유용하지만 값비싼

장비, 복잡한 전처리 및 전문 지식이 필요하고, 실시간 모니터링이 불가능하다. 그러나, 형광을 이용한 화학 센서는, 복잡한 공정이나 특수 장비가 필요하지 않으며 높은 선택성과 우수한 감도로 실시간으로 빠르게 감지할 수 있는 이점이 있다. 또한, 비침습적(non-invasive) 및 비파괴적 특성(non-destructive properties)을 가지고 있어 의학 및 산업에서 중요한 진단 도구로 활용할 수 있다.

[0004] 금속 이온과의 복합체 형성을 위한 형광 스펙트럼은, MLCT(metal to ligand charge transfer), LMCT(ligand to metal charge transfer), 에너지 전달(energy transfer), 전하 이동(charge transfer), 분자간/분자내 ESPT(inter-/intramolecular ESPT, 여기 상태 양성자 전달), PET(photo-induced electron transfer), ICT(intramolecular charge transfer), FRET (fluorescence resonance energy transfer) 등과 같은 메커니즘을 통해 이해될 수 있고, 형광 화학 센서(fluorescent chemosensor)는, 호스트-게스트 상호 작용을 통해 분자를 선택적으로 인식할 수 있는 수용체와 형광 변화에 의해 인식된 신호를 쉽고 민감하게 표현할 수 있는 적절한 형광체가 필요하다.

[0005] 따라서, 본 발명은, 구리 이온 검출을 위한 수용체 및 형광체로 구성된 신규한 형광 프로브를 제공하고, 이를 활용하여 선택적인 구리 이온 검출을 위한 화학 센서를 제공하기 위한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은, 상기 언급한 문제점을 해결하기 위해서, 구리 이온에 대한 선택성을 갖고, 선택적인 광학적 변화를 갖는, 형광 프로브 또는 형광 화학 센서로 활용할 수 있는, 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물을 포함하고, 구리 이온과 접촉 시 광학적 변화를 갖고, 형광 화학 센서로 활용할 수 있는 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물을 포함하고, 구리 이온에 대한 선택성과 우수한 감도를 가지면서, 형광 화학 센서로 활용할 수 있는, 화학 센서를 제공하는 것이다.

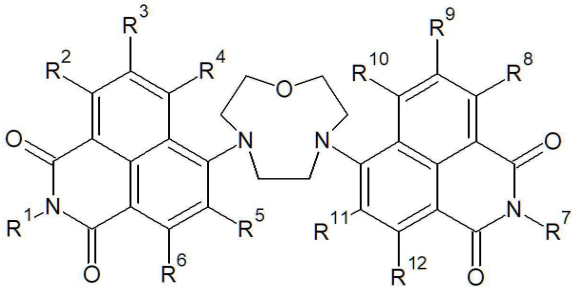
[0009] 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물을 이용한 구리 이온의 감지 또는 검출을 위한 분석 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 것들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 해당 분야 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 실시예에 따라, 하기의 화학식 1로 표시되는, 화합물에 관한 것이다.

[0012] [화학식 1]

[0013] 

[0014] (여기서, R^1 내지 R^{12}은, 각각, 수소, 할로겐, 하이드록실, 탄소수 1 내지 30 알킬, 탄소수 2 내지 30 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 30의 아릴에서 선택되고,

[0015] 상기 아릴은, 비치환되거나 또는 할로겐, 아미드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30 알킬, 탄소수 2 내지 30 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 20의 아릴 중 적어도 하나에 의해 더 치환된다.)

[0016] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 R^1 내지 R^{12}은, 각각, 할로겐, 탄소수 1 내지 10 알킬, 탄소수 2 내지 10 알

케닐, 탄소수 2 내지 10의 알키닐, 탄소수 1 내지 10의 알콕시, 탄소수 1 내지 10 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 30의 아릴에서 선택되는 것일 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 R^1 및 R^7은, 각각, 탄소수 1 내지 10 알킬, 탄소수 2 내지 10 알케닐, 및 탄소수 2 내지 10의 알키닐에서 선택되고, 상기 R^2 내지 R^6 및 R^8 내지 R^{12}은, 모두 수소인 것일 수 있다.

[0018] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 화합물은, 구리와 결합 시 광학적 특성 변화를 나타내는 화학 센서 프로브이고, 상기 광학적 특성 변화는, 색, 형광 파장, 형광 강도 및 흡광도 중 적어도 하나인 것일 수 있다.

[0019] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 광학적 특성 변화는, 구리 이온과 결합 시 400 nm 내지 450 nm 파장 영역의 흡광도가 감소하고, 형광 방출에서 청색 파장 영역으로 파장 이동하는 것일 수 있다.

[0020] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 화합물; 을 포함하는, 구리 이온 검출을 위한 조성물에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 화합물을 포함하는, 감지부; 를 포함하는, 화학 센서에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 화학 센서는, 구리 이온 검출 또는 구리 이온의 정량 및 정성 분석이 이루어지는 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 화학 센서는, 흡광도 변화, 형광 변화 및 색변화 중 적어도 하나 이상을 모니터링하는 것일 수 있다.

[0024] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 화합물에 분석 시료를 접촉시키는 단계; 및 상기 접촉시키는 단계 이후에, 상기 화합물의 광학적 변화를 관찰하는 단계; 를 포함하는, 구리 이온의 검출 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 접촉시키는 단계는, 생체 외 또는 생체 내인 것일 수 있다.

발명의 효과

[0026] 본 발명은, 아자-크라운 에터(aza-crown ether, 1,4,7-oxadiazonane) 수용체를 이용한 1,8-나프탈이미드(1,8-naphthalimides) 기반의 신규한 화합물을 제공하고, 이는 형광 화학 센서로 활용할 수 있다. 또한, 본 발명은, 중금속 중 하나인 구리 이온(Cu^{2+})에 대한 높은 선택성으로 구리 이온의 검출 및 구리 이온의 농도에 따른 광물리적 특성의 민감한 변화로 정량적인 분석이 가능하다.

[0027] 본 발명의 화합물은, 구리 이온 결합에 의한 뚜렷한 색변화 또는 형광 변화가 관찰되며 고가의 장비와 복잡한 전처리 과정 없이 높은 선택성과 뛰어난 감도로 빠르게 실시간으로 구리 이온을 검출할 수 있고, 구리 이온 검출 기능을 갖는 다양한 제품에 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따라, 실험예 1의 아세토니트릴 내에서 10 eq. 다양한 금속의 존재 하에서 J2-1 프로브 (10 mM)의 (a) UV-vis, (b) 형광 스펙트럼 적정 그래프 및 Naked-eye, (c) 비색계 변화 및 (d) 형광 특성 변화를 나타낸 것이다.

도 2는, 본 발명의 일 실시예에 따라, 실험예 2의 클로로포름-d 내에서 Cu^{2+} (0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 eq)를 첨가한 J2-1의 1H NMR 적정 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따라, 실험예 3의 분광학적 적정 데이터를 나타낸 것으로, (a) 아세토니트릴에 다양한 당량의 Cu^{2+}의 첨가 시 J2-1 (50 μM)의 UV-vis 흡수 스펙트럼; (b), (c) 아세토니트릴에 Cu^{2+}의 다양한 당량 존재 하에서 J2-1 (50 μM)의 형광 방출 스펙트럼 ((b) 312 nm에서 여기, (c) 422 nm, 슬릿 : 5 nm / 5 nm) 이다.

도 4는, 본 발명의 일 실시예에 따라, 실험예 4의 Cu^{2+}의 농도에 따라 J2-1(50 μM) 형광 강도(at 513 nm)의 교정 곡선 및 선형 곡선을 나타낸 것이다.

도 5는, 본 발명의 일 시시예에 따라, 실험예 4의 J2-1의 화학 양론을 계산하기 위해 job's plot을 나타낸 것이

다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

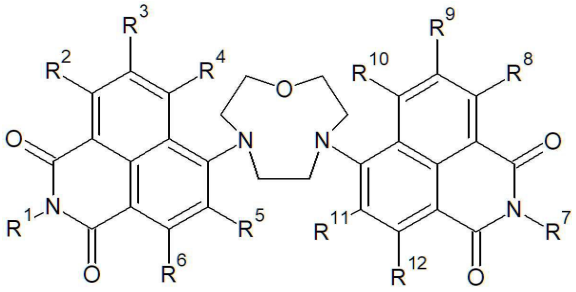
[0029] 이하 본 발명의 실시예들을 상세히 설명한다. 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 것이다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

[0030] 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.

[0031] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0032] 본 발명은, 신규한 화합물에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 화합물은, 아자-크라운 에터 수용체를 갖는 1,8-나프탈이미드 기반 구리 이온(Cu^{2+}) 형광 프로브일 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은, 하기의 화학식 1로 표시될 수 있다.

[0033] [화학식 1]

[0034] 

[0035] 본 발명의 일 예로, 상기 화학식 1에서 상기 R^1 내지 R^{12}은, 각각, 수소, 할로겐, 하이드록실, 탄소수 1 내지 30 알킬, 탄소수 2 내지 30 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 30의 아릴에서 선택될 수 있다.

[0036] 바람직하게는, 상기 R^1 내지 R^{12}은, 각각, 수소, 할로겐, 탄소수 1 내지 5 알킬, 탄소수 2 내지 5 알케닐, 탄소수 2 내지 5의 알키닐, 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 탄소수 1 내지 5 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 20의 아릴에서 선택되고,

[0037] 더 바람직하게는, 상기 R^1 내지 R^7은, 탄소수 1 내지 5 알킬, 탄소수 2 내지 5 알케닐 및 탄소수 2 내지 5의 알키닐에서 선택되고, R^2 내지 R^6 및 R^8 내지 R^{12}는, 모두 수소일 수 있다.

[0038] 예를 들어, 상기 아릴은, 비치환되거나 또는 할로겐, 아미드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30 알킬, 탄소수 2 내지 30 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30 알킬카보닐 및 탄소수 6 내지 20의 아릴 중 적어도 하나에 의해 더 치환될 수 있다.

[0039] 예를 들어, 상기 알킬은, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소이고, 탄소수 1 내지 30; 탄소수 1 내지 10; 또는, 탄소수 1 내지 5;일 수 있다.

[0040] 예를 들어, 상기 알케닐은, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소이고, 탄소수 2 내지 30; 탄소수 2 내지 10; 또는, 탄소수 2 내지 5;일 수 있다.

[0041] 예를 들어, 상기 알키닐은, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소이고, 탄소수 2 내지 30; 탄소수 2 내지 10; 또는, 탄소수 2 내지 5;일 수 있다.

[0042] 예를 들어, 상기 알콕시는, -O-R로 표시되고, R은 탄소수 1 내지 30; 탄소수 1 내지 10; 또는, 탄소수 1 내지 3의 알킬기;일 수 있다.

[0043] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 화합물은, 형광단과 수용체가 간단한 구조로 결합된 화합물에 해당되고, 상기 화학식 1에서 나타낸 바와 같이, 형광체로는 유리한 광학적 특성을 가지며 쉽고 간단하게 수정이 가능한 것으로 알려진 1,8-나프탈이미드류(1,8-naphthlimides)를 선택하였고, 수용체로 4번 위치에 아자-크라운 에터 수용체(aza-crown ether, 1,4,7-oxadiazonane)가 치환된 것이다. 이는 형광체의 이미드 그룹이 전자 끄는 기로 작용하고, 수용체의 헤테로 원자(N, O)가 전자 주는 기로 작용하여 푸시-풀 효과가 잘 일어나는 구조로 ICT(intramolecular charge transfer) 기작에 의해 작동되는 형광 화학 센서 물질에 해당되며, 구리 이온(Cu^{2+})이 수용체의 헤테로 원자와 배위결합을 하면 전자 주는 능력이 약화되어 분자 내 전하이동(ICT)이 저해되며, 그 결과 광물리학적 변화가 나타난다. 예를 들어, 본 발명에 의한 화학물은, 구리 이온의 농도가 증가함에 따라 청색 이동(blue shift)된 형광이 점차 나타나며 본래의 그린 형광은 점차 감소할 수 있고, 이는 효율적으로 구리 이온을 실시간으로 검출할 수 있는 형광 화학 센서로 활용할 수 있다.

[0044] 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 중 1종 이상을 포함하고, 용매를 더 포함할 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 예로, 상기 화합물은, 상기 조성물 중 1 X 10^{-5} M(몰) 이상, 바람직하게는 1 X 10^{-5} M(몰) 내지 1 X 10^{-2} M(몰), 더 바람직하게는 1 X 10^{-4} M(몰) 내지 1 X 10^{-2} M(몰)의 농도로 포함할 수 있으며, 상기 농도가 10^{-5} M(몰) 미만이면 상기 화합물의 약한 색변화, 흡광도, 형광 강도 등으로 인해 구리 이온의 검출 시 관찰이 용이하지 않을 수 있다.

[0046] 본 발명의 일 예로, 상기 용매는, 물, 유기용매 또는 이 둘을 포함하고, 예를 들어, 1 내지 4의 알코올, THF(Tetrahydrofuran), MC(Methylene chloride), DMC(Dimethylcabonate), DMSO(dimethyl sulfo), ACN (Acetonitrile) 등이며, 바람직하게는 ACN (Acetonitrile)일 수 있다.

[0047] 본 발명의 일 예로, 상기 조성물에서 구리 이온의 검출 한계는, 10 μM 이하; 0.1 μM 내지 10 μM; 1 μM 내지 8 μM; 또는 2 μM 내지 5.5 μM이고, 검출 농도는 40 μM 이상; 50 μM 내지 50X10^{2} μM; 42 μM 내지 60X10 μM; 또는 50 μM 내지 50X10 μM일 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은, 구리 이온의 검출에 이용되고, 예를 들어, 형광 화학 센서로 활용할 수 있다. 상기 조성물은, 구리 이온과 접촉 시 광학적 특성이 변화되며, 예를 들어, 색, 형광 파장, 형광 강도 및 흡광도 중 적어도 하나의 변화를 관찰할 수 있다. 또한, 색 전이는 특별한 장비 없이 색상 등의 변화를 육안으로 관찰하여 구리 이온의 존재를 확인할 수 있고, 더 나아가 UV-Vis 분광기, 형광 분광기 등을 이용하여 구리 이온의 정성 및/또는 정량 분석에 활용할 수 있다.

[0049] 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물 또는 조성물을 이용한 분석 방법에 관한 것으로, 분석 시료를 접촉시키는 단계; 및 광학적 변화를 관찰하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 분석 방법은, 구리 이온의 감지 및/또는 검출 방법이며 상기 구리 이온의 정량 및/또는 정성 분석에 활용될 수 있다.

[0050] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 분석 시료를 접촉시키는 단계는, 본 발명에 의한 화합물 또는 조성물에 분석 시료를 접촉시키는 단계이며, 분석 시료 내에 감지 대상, 즉 구리 이온이 존재하는 경우에 상기 화합물은 선택적으로 구리 이온과 반응하여 광학적 특성 변화를 나타낼 수 있다.

[0051] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 광학적 변화를 관찰하는 단계는, 상기 접촉시키는 단계 이후에, 상기 화합물 또는 조성물의 광학적 변화를 관찰하는 단계이며, 감지 대상, 즉, 구리 이온의 정량 및 정성분석이 이루어질 수 있다.

[0052] 본 발명의 일 예로, 상기 관찰하는 단계는, 상기 화합물 또는 상기 조성물의 색, 형광 파장, 흡광도 및 형광 강도 중 적어도 하나를 관찰할 수 있다. 즉, 상기 광학적 변화는 색 변화, 형광 파장 변화, 흡광도 변화 또는 형광 강도의 변화이고, 이러한 광학적 변화는 육안, UV-Vis 분광기, 형광 광도계 등을 이용하여 정량 및 정성분석에 이용될 수 있다. 예를 들어, 상기 형광은, 근적외선 영역의 형광일 수 있다. 예를 들어, 분석 시료 내에 구리 이온이 존재할 경우에, 상기 화합물은, 구리 이온만 선택적으로 반응하므로, 특이한 광학적 변화를 나타내며, 예를 들어, 상기 조성물의 색상이 475 nm 내지 600 nm의 녹색 형광 파장에서 450 nm 내지 550 nm의 청색 파장 영역으로 이동하여 구리 이온의 존재를 감지할 수 있고, UV-Vis 분광기에 따른 흡광도의 측정에서 약 400 nm 내지 450 nm, 예를 들어, 약 420 nm 영역(± 20 nm)의 흡수밴드가 감소할 수 있다. 또한, 구리 이온의 농도에 따라 흡수 밴드, 형광 방출의 세기 등이 정량적으로 변화되므로, 정량 분석이 이루어질 수 있다.

[0053] 본 발명에 의한 화합물 또는 조성물을 포함하는 구리 이온의 감지 및/또는 검출을 위한 제품 및 장치를 제공할 수 있다.

[0054] 본 발명의 일 실시예에 따라 본 발명에 의한 화합물 또는 조성물을 포함하는 감지부를 포함하는 화학 센서에 관한 것이다. 상기 화학 센서는 구리 이온의 감지 및/또는 검출에 이용되고, 구리 이온의 정량 및/또는 정성 분석이 가능한 형광 및 비색센서일 수 있다.

[0055] 즉, 상기 화학식 1의 화합물은, 구리 이온과 결합 시 선택적 광학적 특성 변화를 나타낼 수 있다. 상기 광학적 특성 변화는, 색, 형광 파장, 형광 강도 및 흡광도 중 적어도 하나일 수 있다. 구리 이온에 대한 우수한 민감도 및 선택성을 갖는 비색 및 형광 센서로 활용할 수 있다. 상기 화학식 1의 화합물은, 구리 이온에 대한 선택도가 높고, 구리 이온과 반응 시 흡광도의 세기가 감소하고, 형광 파장은 청색 영역으로 이동하고, 녹색에서 청색으로 색 변화와 같은 특징적인 광학 특성 변화를 나타낼 수 있다. 이에 상기 화학식 1의 화합물은, 구리 이온에 높은 선택성을 가지며 형광과 색변화를 이용하여 정량 및 정량적 분석이 가능하고, 형광 프로브 및 형광 화학 센서로 활용할 수 있다.

[0056] 본 발명의 일 예로, 상기 조성물은, 파우더, 겔, 에멀젼, 또는 액상, 또는 성형품으로 적용되거나, 또는 분석칩, 전기회로, 섬유, 펄프, 고분자 필름, 유리기판, 등과 같은 지지체 상에 코팅 또는 함침되어 상기 화학 센서에 적용할 수 있다. 바람직하게는 상기 조성물은, 수용액일 수 있다. 상기 화학 센서는 상기 화합물 또는 조성물의 색변화를 전기적 또는 광학적으로 감지 및 측정하여 정성 및/또는 정량 분석할 수 있다. 상기 화학 센서는, 센서 디바이스에 해당되며, 본 발명의 범위를 벗어나지 않는다면, 통상적으로 사용되는 분석장비가 더 장착될 수 있고, 본 출원서에서는 구체적으로 언급하지 않는다.

[0057] 본 발명의 일 예로, 상기 화학 센서에서 구리 이온의 검출 한계는, 10 μM 이하; 0.1 μM 내지 10 μM; 1 μM 내지 8 μM; 또는 2 μM 내지 5.5 μM이고, 검출 농도는 40 μM 이상; 50 μM 내지 $50X10^2$ μM; 42 μM 내지 60X10 μM; 또는 50 μM 내지 50X10 μM일 수 있다.

[0058] 본 발명은, 본 발명에 의한 화합물 또는 조성물을 포함하는 구리 이온의 검출용 키트를 제공할 수 있다.

[0059] 본 발명의 일 예로, 상기 키트는 실험실에서 이용하거나 또는 현장에서 이용할 수 있게 휴대가능하다. 상기 키트는 상기 화학 센서에 언급한 바와 같은 방식으로 상기 화합물 또는 조성물이 키트 내에 포함될 수 있다.

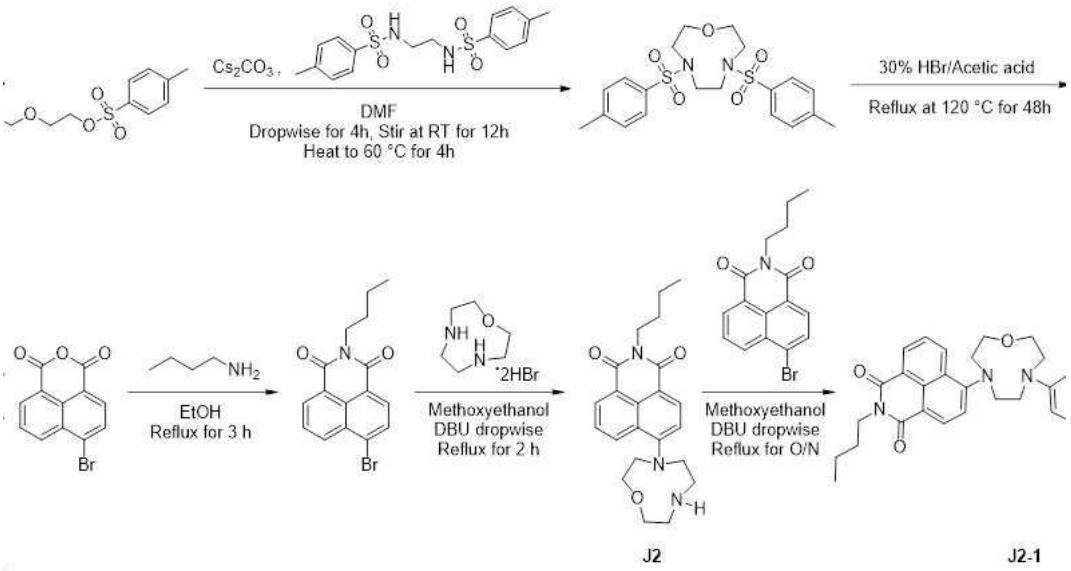
[0060] 본 발명의 일 예로, 상기 키트는, 상기 화합물 또는 조성물의 색변화를 육안으로, 또는 전기적 또는 광학적으로 감지 및 측정하여 정성 및/또는 정량 분석할 수 있다.

[0061] 본 발명의 일 예로, 상기 키트는, 흡광도, 형광 강도 측정기 등을 더 포함할 수 있으며, 상기 측정기는 키트와 일체화되거나 또는 별로도 구성될 수 있다.

[0062] 본 발명의 일 예로, 상기 키트의 구성은, 본 발명의 범위를 벗어나지 않는다면, 통상적으로 키트에 사용되는 구성을 더 포함할 수 있고, 본 출원서에서는 구체적으로 언급하지 않는다.

[0063] 하기와 같이, 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하지만, 해당 기술 분야의 통상의 기술자는 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0064] [스킴 1]



[0065]

[0066] **실시예**

[0067] **< Cu^{2+} 선택적 형광 화학센서인 J2-1의 합성 >**

[0068] 스킴 1에 따라 J2-1 합성 공정을 진행하였다.

[0069] 4-브로모-N-n-부틸-1,8-나프탈이미드(4-bromo-N-n-butyl-1,8-naphthalimide)는, 문헌 (Chem. Commun., 2005, 3156-3158)에 따라 합성하고, N,-N'-비스(p-토실설포닐) -1-옥사-4,7-디아자-사이클로노난(N,-N′ -bis(p-tosylsulfonyl)-1-oxa-4,7-diaza-cyclononane)은, 문헌(J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2 1990, 1523-1531)에 따라 합성하였다. 1,4-디아자-9-크라운-3-에터(1,4-Diaza-9-crown-3-ether)는, 문헌 (Progress in Reaction Kinetics and Mechanism, 2014, 39(1), 16 - 26)에 따라 합성하였다.

[0070] **J2의 합성**

[0071] 1,4-디아자-9-크라운-3-에터(1,4-Diaza-9-crown-3-ether, 1 eq)), 4-브로모-N-n-부틸-1,8-나프탈이미드(4-bromo-N-n-butyl-1,8-naphthalimide, 2 eq))를 N_2 하에 메톡시 에탄올에서 교반하였다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DBU)(2.4 eq)을 적가하고, 반응을 2 시간 동안 교반하면서 환류시키면서 진행하였다. 반응이 완료된 후 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고 증류수로 세척하였다. 유기층을 수집하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 및 증발 후, 조생성물을 용리액으로 DCM/MeOH(v/v, 20 : 1)를 사용하여 실리카겔상에서 정제하였다(수율 : 35.1 %).

[0072] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm): 8.75-8.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.55-8.54 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.45-8.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63-7.59 (t, J =8 Hz, 1H), 7.29-7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.17-4.13 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.03-4.01 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.83-3.78 (m, 6H), 3.00-2.96 (m, 4H), 1.96 (s, -NH), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.97-0.94 (t, J = 6 Hz, 3H) ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm): 164.67, 164.05, 155.38, 132.36, 131.14, 130.62, 126.25, 124.96, 123.20, 115.30, 73.70, 72.39, 55.97, 55.32, 49.74, 49.24, 40.07, 30.30, 20.44, 13.91 ESI HRMS m/z = 382.2127 $[M+H]^+$, calc. for $C_{22}H_{27}N_3O_3$ = 381.48

[0073] **J2-1의 합성**

[0074] J2(1 eq), 4-브로모-N-n-부틸-1,8-나프탈이미드(4-bromo-N-n-butyl-1,8-naphthalimide, 4 eq)를 N_2 하에서 메톡시 에탄올 내에서 교반하였다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(DBU)(2.4 eq)을 적가하고, 반응을 밤새 교반하면서 환류시켜 진행하였다. 반응이 완료된 후 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 증류수로 세척하였다. 유기층을 수집하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 및 증발 후, 조생성물을 용

리액으로 DCM/EA(v/v, 5:1)를 사용하여 실리카겔상에서 정제하였다.

[0075] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm): 8.58-8.56 (dd, J = 8, 0.98 Hz, 2H), 8.45-8.41 (t, J = 8 Hz, 4H), 7.66-7.62 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.70-6.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.18-4.14 (t, J = 8 Hz, 4H), 3.53-3.38 (m, 12H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 4H), 0.98-0.94 (t, J = 8 Hz, 6H) ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm): 164.35, 163.67, 154.29, 132.16, 131.33, 130.45, 129.90, 126.58, 125.81, 123.41, 116.28, 115.32, 69.49, 57.53, 50.41, 48.19, 40.12, 30.24, 20.41, 13.90 ESI HRMS m/z = 633.3069 $[M+H]^+$, calc. for $C_{38}H_{40}N_4O_5$ = 632.76

[0076] **UV/Vis 및 형광 측정을 위한 테스트 용액의 제조**

[0077] 다양한 금속 이온의 과염소산염(Li^+, Na^+, K^+, Cs^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Cr^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Ag^+, Zn^{2+}, Cd^{2+} and Hg^{2+})의 10 mM CH_3CN stock solution 및 J2-1의 1 mM CH_3CN stock solution을 제조하였다. 테스트 용액은, 프로브 농도를 50 mM로 조정하고, 10 당량의 금속 이온을 추가하고, 용액을 3000 mL 아세토니트릴로 희석하여 준비했습니다.

[0078] **< 실험예 1: J2-1 프로브를 이용한 구리 이온의 감지 >**

[0079] 다양한 금속 이온에 대한 J2-1의 선택성을 확인하기 위해서 Li^+, Na^+, K^+, Cs^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Cr^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Ag^+, Zn^{2+}, Cd^{2+} 및 Hg^{2+} 이온의 과염소산(ClO_4^-)염을 사용하여 실험하였고 그 결과는 도 1에 나타내었다. 도 1을 살펴보면, J2-1의 UV-Vis 및 형광은 Cu^{2+}에 대해서만 크게 변경되고, 녹색에서 청색 형광으로 눈에 띄는 비색 및 형광 변화(colorimetric and fluorometric change)가 관찰되므로, J2-1 프로브를 사용하여 구리 이온을 쉽게 검출할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0080] 즉, 50 μM의 J2-1 용액(in acetonitrile)에서 여러 가지 금속 이온들과 반응시켰을 때, Cu^{2+}에서만 흡광 및 형광의 변화가 나타났으며 Cu^{2+}에 대한 높은 선택성을 나타내고, J2-1은 눈으로도 뚜렷한 색변화가 관찰되고, 고가의 장비와 복잡한 전처리 과정 없이 높은 선택성과 뛰어난 감도로 빠르게 실시간으로 검출할 수 있다.

[0081] **< 실험예 2: J2-1의 구리 이온 농도에 따른 적정 스펙트럼 >**

[0082] 클로로포름-d 내에서 Cu^{2+}(0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 eq)를 첨가한 J2-1의 1H NMR 적정 스펙트럼을 측정하여 도 2에 나타내었다.

[0083] J2-1과 구리 이온 사이의 상호 작용은, Cu^{2+} 이온의 상자성 특성으로 인해, 리간드 피크 및 Cu^{2+}와 배위된 주변 양성자의 피크는 넓고 찌그러진 것처럼 보이며 이동된 업 필드로 구별된다(도 2). 이는, Cu^2와 프로브가 배위 형태로 상호 작용한다는 것을 의미한다.

[0084] **< 실험예 3: Cu^{2+} 존재 하에서 J2-1의 분광학적 특성 분석 >**

[0085] 도 3에서 다양한 농도의 구리 이온으로 처리된 J2-1 프로브의 UV-vis 흡수 및 형광 적정 스펙트럼을 나타낸 것으로, J2-1 프로브는 422 nm에서 빛을 흡수하고 구리 이온 농도가 증가하면 프로브의 흡광도가 422 nm에서 감소하고 파장이 파란색으로 이동한다. 또한, 312 nm에서의 흡광도는, 구리 이온과의 상호 작용에 의해 증가합니다(도 3의 (a)). 이러한 경향은, 공여체 역할을 하는 아자-크라운 에터 모이어티의 헤테로원자에 구리 이온이 결합함으로써, 공여체 능력을 저하시키고, ICT 효과를 억제시키는 것으로 예측할 수 있다. 또한, 이러한 경향은, 312 nm및 422 nm에서 여기된 형광 스펙트럼에서도 확인할 수 있다(도 3의 b 및 c). 이와 유사하게, 513 nm에서 J2-1 프로브의 녹색 형광이 감소하고 방출 파장 대역이 444 nm의 더 짧은 파장으로 이동하여 청색 형광이 발생한다. 따라서 이러한 결과는, J2-1 프로브가 ICT 메커니즘에 의해 'on-off 센서'로 작용 가능함을 시사한다.

[0086] **<실험예 4: 검출 한계 및 화학 양론 계산>**

[0087] Cu^{2+}에 대한 검출 한계 (LOD, limit of detection)는, 다음 방정식을 사용하여 1.11×10^{-5} M으로 계산되었습니

다.

[0088] $$LOD = 3 \times \delta \div S$$

[0089] 여기서, δ는 블랭크 측정의 표준 편차이고, S는 강도 대 농도 교정 곡선의 기울기입니다.

[0090] 화학 양론을 계산하기 위해 job's plot 이 수행되었으며, 그 결과는 도 5에 나타내었고, 몰 분율은 0.29로 1 : 2 화학 양론을 나타낸다.

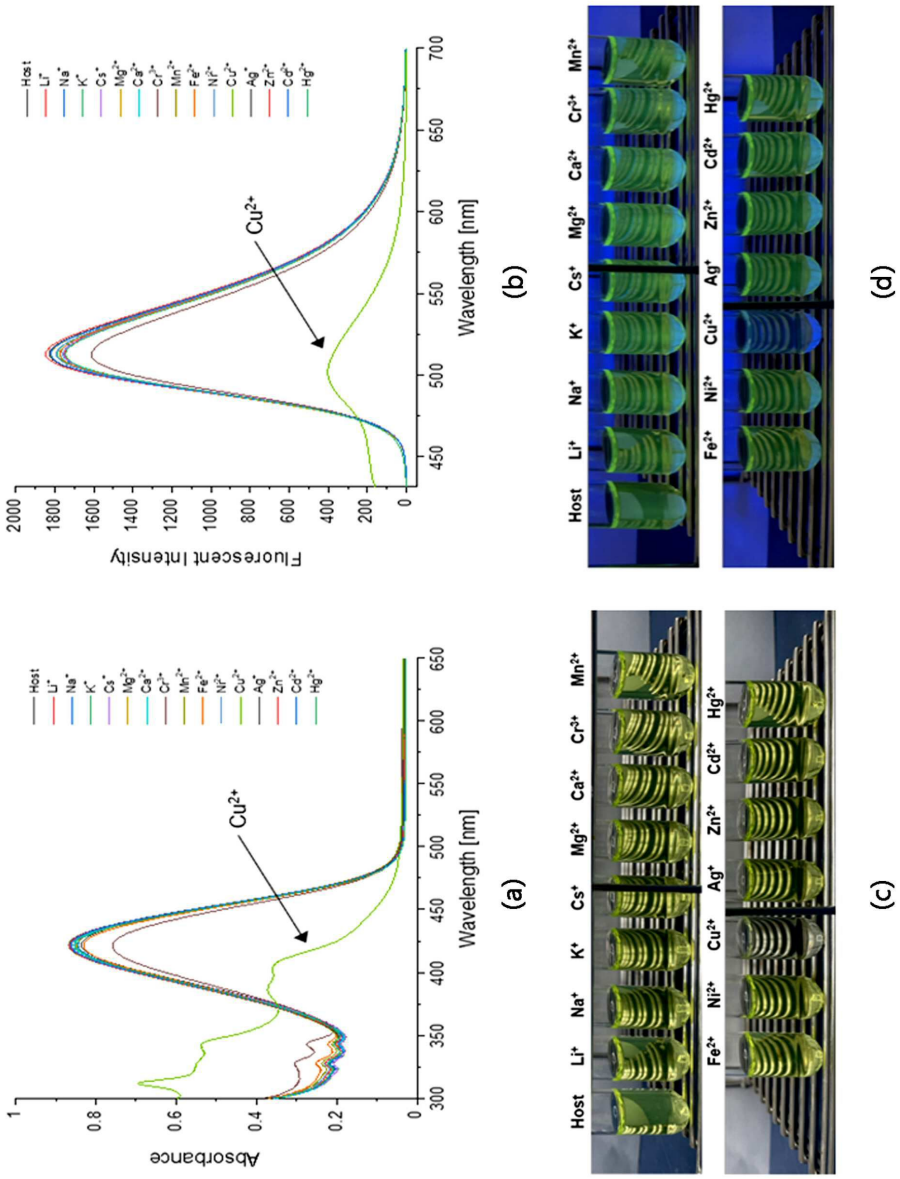
[0091] 도 4에서 50 μM의 J2-1 용액(in acetonitrile)에서 0~10 eq의 Cu^{2+}와 반응시켰을 때, Cu^{2+}의 농도에 따른 광물리적 특성, 예를 들어, 흡광 및 형광의 민감한 변화가 정량적으로 나타나고, 구리 이온의 정량 분석에 활용할 수 있다.

[0092] 본 발명은, 수용체로 아자-크라운 에터(aza-crown ether)와 형광단으로 1,8-나프탈이미드계 (1,8-naphthalimides) 유도체로 구성되고, 분자 내 전하 이동(ICT, intramolecular charge transfer) 기반 형광 화학 센서 (화합물)를 개발하였다. ICT 메커니즘을 갖는 형광 프로브는, 분자 내에 전자 공여체(electron donor)와 전자 수용체(electron acceptor)가 있으며, 이는 p-콘쥬게이션에 의해 연결된 푸시-풀 p 전자 시스템(push-pull p electron system)이다. 금속 양이온(Cu^{2+})이 아자-크라운 에터 모이어티인 전자 공여체 그룹에 결합하면 더 이상 전자를 밀어 낼 수 없으므로, 전자 분극이 발생하지 않고 분자 내 전하 이동이 억제된다. 그 결과, 흡수 스펙트럼의 청색 이동(hypsochromic shift)이 발생하고 'on-off' 특성이 형광 감소로 나타난다. 또한, 본 발명은, 구조적으로 단순한 형광 기반 센서에서 CH_3CN과 같은 유기 용매 내에서 ICT 화학 감지를 통해 Cu^{2+}의 선택적 검출을 달성할 수 있다.

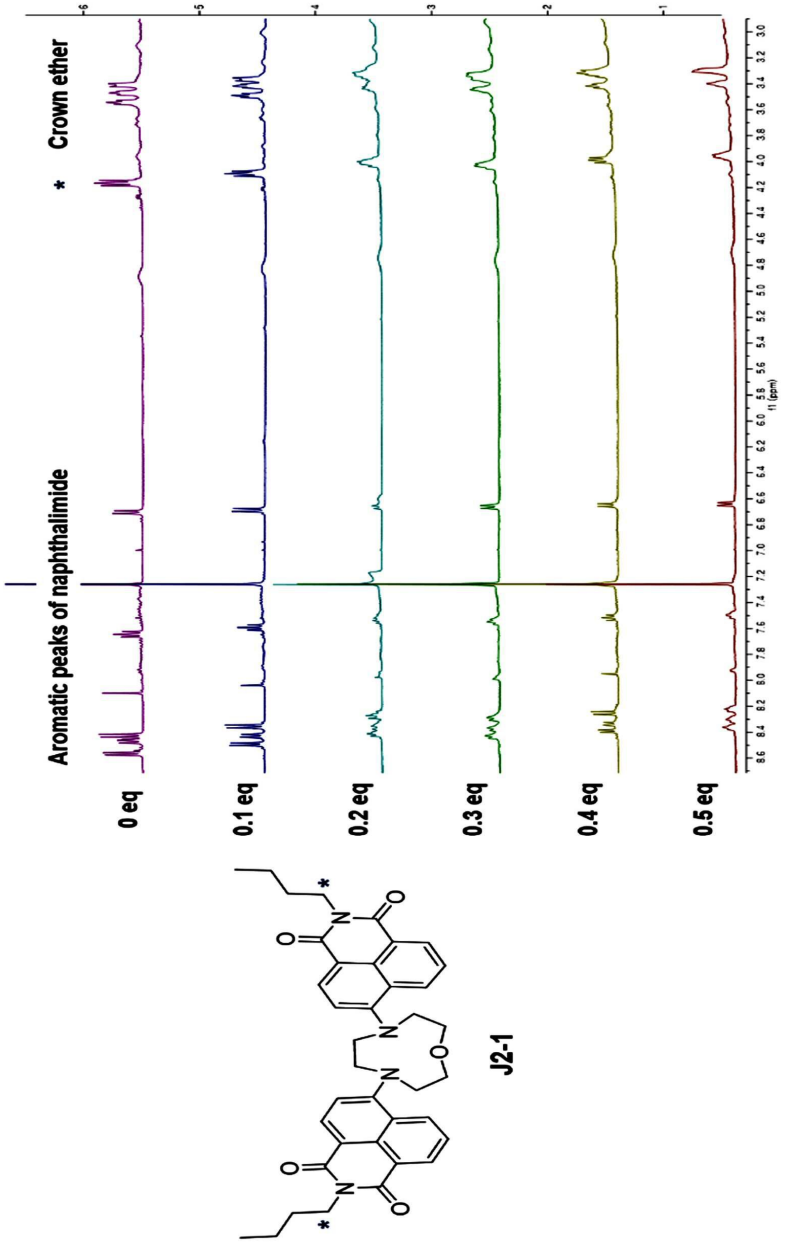
[0093] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다. 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

도면

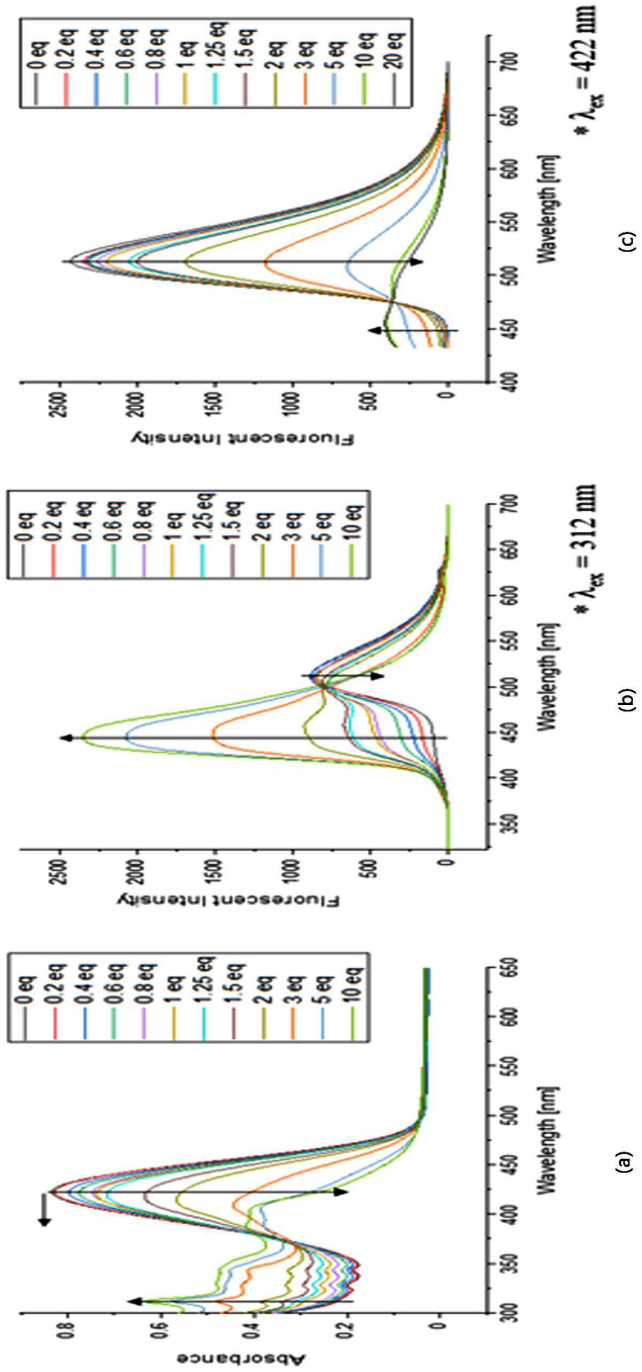
도면1


Absorbance
Wavelength [nm]
Cu2+
(a)
Fluorescent Intensity
Wavelength [nm]
Cu2+
(b)
Host
Li+
Na+
K+
Cs+
Mg2+
Ca2+
Cr3+
Mn2+
Fe2+
Ni2+
Cu2+
Ag+
Zn2+
Cd2+
Hg2+
(c)
(d)

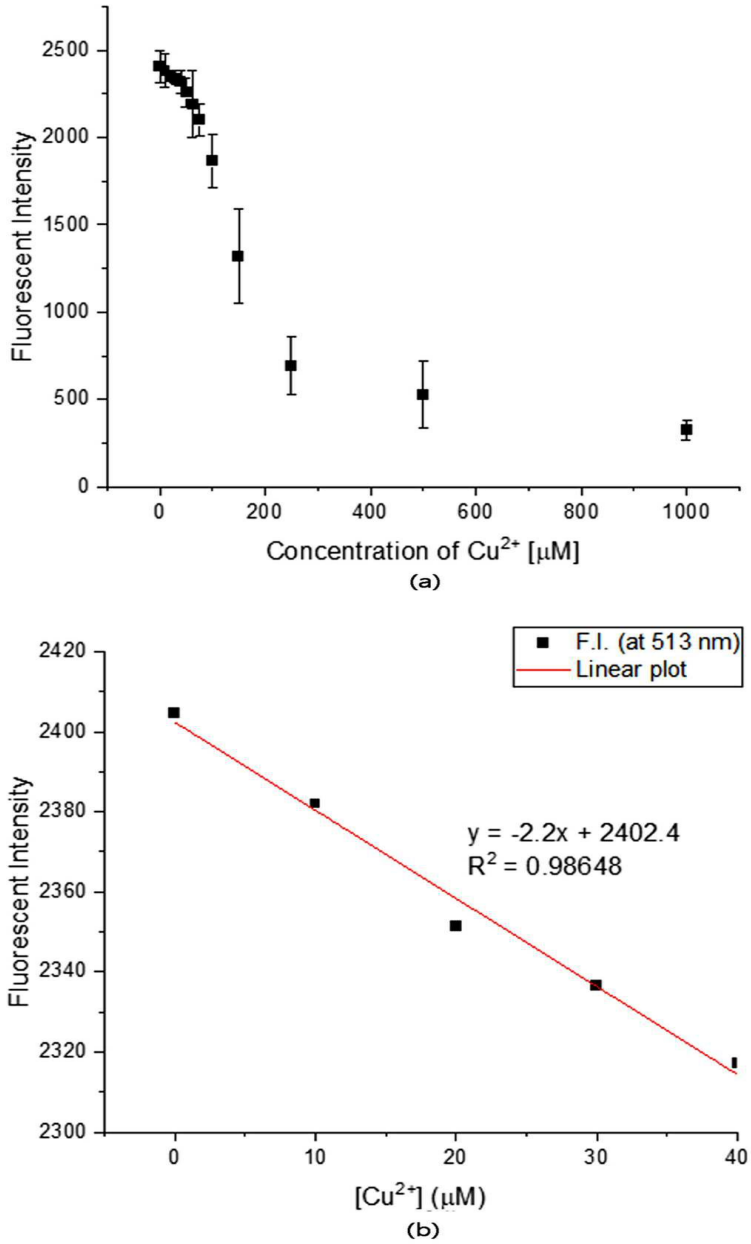
도면2


Aromatic peaks of naphthalimide
* Crown ether
0 eq
0.1 eq
0.2 eq
0.3 eq
0.4 eq
0.5 eq
f1 (ppm)
J2-1

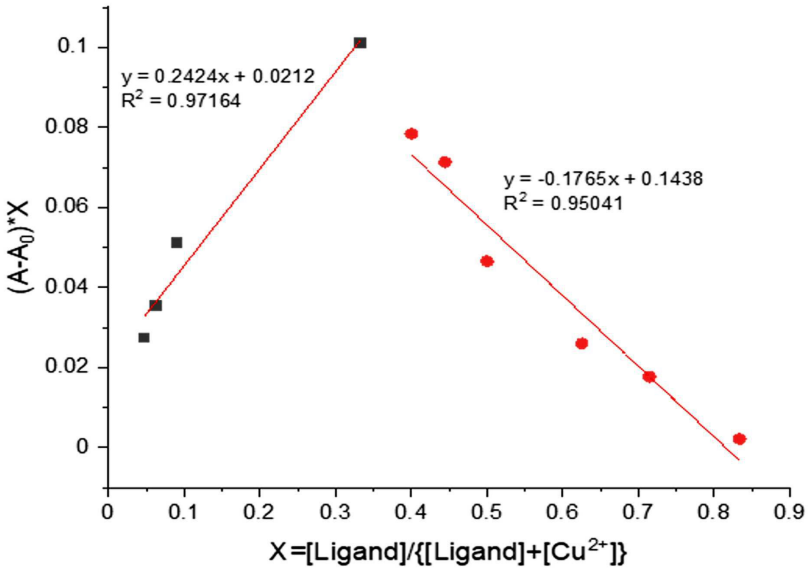
도면3


0 eq
0.2 eq
0.4 eq
0.6 eq
0.8 eq
1 eq
1.25 eq
1.5 eq
2 eq
3 eq
5 eq
10 eq
20 eq
Absorbance
Fluorescent Intensity
Wavelength [nm]
* λex = 312 nm
* λex = 422 nm
(a)
(b)
(c)

도면4


Fluorescent Intensity
2500
2000
1500
1000
500
0
0
200
400
600
800
1000
Concentration of Cu2+ [μM]
(a)
F.I. (at 513 nm)
Linear plot
y = -2.2x + 2402.4
R2 = 0.98648
Fluorescent Intensity
2420
2400
2380
2360
2340
2320
2300
0
10
20
30
40
[Cu2+] (μM)
(b)

도면5


y = 0.2424x + 0.0212
R2 = 0.97164
y = -0.1765x + 0.1438
R2 = 0.95041
(A-A0)*X
X=[Ligand]/{[Ligand]+[Cu2+]}
0
0.02
0.04
0.06
0.08
0.1
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9