



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0123711
(43) 공개일자 2020년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/22 (2006.01) C12P 17/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/22 (2013.01)
C12P 17/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0046974
(22) 출원일자 2019년04월22일
심사청구일자 2019년04월22일

(71) 출원인
송영규
대전광역시 서구 월평동로 45, 105동 806호 (월평동, 진달래아파트)
(72) 발명자
송영규
대전광역시 서구 월평동로 45, 105동 806호 (월평동, 진달래아파트)
(74) 대리인
정경훈

전체 청구항 수 : 총 3 항

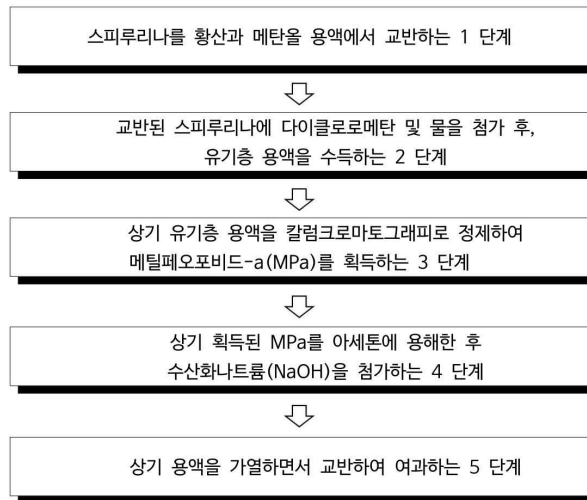
(54) 발명의 명칭 **클로린 e6염 광민감제의 제조방법**

(57) 요약

본원 발명은 광민감성 물질인 클로린유도체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 구체적으로 스피루리나에서 클로로필 추출단계없이 칼럼크로마토그래피를 이용하여 메틸페오포비드-a(MPa)를 정제하고, 이를 이용하여 클로린 e6염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본원 발명의 제조방법에 의해 제조된 클로린 e6염은 기존의 페오피틴을 거쳐서 클로린 e6염을 획득하는 과정에 비하여 복잡한 정제과정을 거치지 않기 때문에 더욱 간단하게 클로린 e6염을 획득할 수 있는 이점이 있으며, 상기와 같은 방법을 획득된 클로린 e6염의 특성을 기존 다른 방법에 의해서 획득된 클로린 e6와 대비하여 볼 때, 더 나은 순도와 수득률을 가지는 것으로 확인된다.

대표도 - 도2



명세서

청구범위

청구항 1

스피루리나를 황산과 메탄올 용액에서 교반하는 1 단계(S 10);
 교반된 스피루리나에 다이클로로메탄 및 물을 첨가 후, 유기층 용액을 수득하는 2 단계(S 20);
 상기 유기층 용액에 칼럼크로마토그래피로 정제하여 메틸페오포비드-a(MPa)를 획득하는 3 단계(S 30);
 상기 획득된 MPa를 아세톤에 용해한 후 수산화나트륨(NaOH)을 첨가하는 4 단계(S 40);
 상기 용액을 가열하면서 교반하여 여과하는 5 단계(S 50);
 로 이루어짐으로써, 클로로필 추출없이 클로린 e6염을 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

바람직하게 1 단계(S 10)는 스피루리나 300g에 대하여 메탄올 4L와 황산 5%인 것을 특징으로 하는, 클로로필 추출없이 클로린 e6염을 제조하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

바람직하게 상기 4단계(S 40)는 MPa를 아세톤에 용해한 후 pH 13~14의 수산화나트륨을 첨가하는 것을 특징으로 하는, 클로로필 추출없이 클로린 e6염을 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원 발명은 광민감성 물질인 클로린유도체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 구체적으로 스피루리나에서 클로로필 추출단계없이 칼럼크로마토그래피를 이용하여 메틸페오포비드-a(MPa)를 정제하고, 이를 이용하여 클로린 e6염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 클로린(Chlorin) 유도체는 빠른 체외 배출력으로 인해 광독성 유발물이 작고 화학적 변화가 가능한 많은 치환기를 가지는 등 여러 장점들로 인해서 광민감성 물질이 갖추어야 할 조건들을 두루 갖춘 이상적인 구조체이다.

[0004] 이에 이러한 클로린 유도체를 고품질로 손쉽게 생산하는 방법들이 연구개발되고 있다.

[0005] 종래 선행문헌 1(공개번호 10-2012-0016573, 2012. 2. 24. 공개)에는 스피루리나를 초음파분쇄한 후, 에탄올을 첨가하여 교반하고, 24시간 보관하여 무극성 침전물을 제거하고, 다시 아세톤에 재용해후 24시간 보관하여 극성 침전물을 제거하는 클로로필 추출단계; 상기 클로로필 아세톤 용액에 5N의 수산화나트륨을 첨가(pH 13~14) 후 3시간 교반하고 아세톤으로 여과 후 5N의 HCl를 첨가하여 pH 8~9조정하고, 다공성 폴리아크릴아마이드 비드로 정제함으로써 수용성 클로로필을 제조하는 단계; 증류수에 용해 후 1N 산 (염산 or 황산)을 첨가 (pH 1~2) 후 3h 교반하는 단계; 1N NaOH 미량 첨가 (pH 8~9) 후 3h 교반한 후 다공성 폴리아크릴아마이드 비드를 이용하여 정제

하는 단계;를 포함하는 클로린 e6염 제조방법이 개시되어 있다.

[0006] 또한, 종래 선행문헌 2(공개번호 10-2014-0144855, 2014. 12. 22. 공개)에는 스피루리나 10kg에 에탄올 45L를 넣고 23h 교반하고 감압 여과후 여과액을 -20℃의 냉동고에 보관하여 침전 후 침전물을 제거하는 단계; 5N 염산 (~pH2)첨가 후 3h 반응시키고, -20℃에 12h 이상 보관 후 침전물인 페오피틴을 수득하는 단계; 상기 페오피틴을 아세톤에 용해 후 5N 수산화나트륨(3~4당량)을 첨가한 후 60℃에서 2.5h 교반 후 필터링하고 동결건조하는 단계;를 포함하는 클로린 e6염 제조방법이 개시되어 있다.

[0007] 그러나, 종래의 제조방법들은 복잡한 정제과정을 거치기 때문에 생산성 및 순도가 떨어지는 점을 감안하여, 본원발명의 발명자는 더 나은 생산성, 순도 및 수득률에 대한 필요성 하에 이러한 요건을 갖추는 제조방법들에 대한 연구개발을 지속하던 중 본원발명의 합성방법을 착안하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 선행문헌 1- 한국특허공개공보 제10-2012-0016573호 (2012. 2. 24. 공개)
- (특허문헌 0002) 선행문헌 2- 한국특허공개공보 제10-2014-0144855호 (2014. 12. 22. 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본원 발명은 복잡한 정제과정을 거치지 않고 간단하게 클로린 e6염을 제조할 수 있는 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0011] 본원 발명은 기존 제조방법에 의한 클로린 e6염에 비하여 더 나은 생산성, 순도, 수득률을 가지는 클로린 e6염 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본원 발명은 상기와 같은 기술적 과제를 해결하기 위하여, 구체적으로
- [0014] 스피루리나를 황산 또는 메타올 용액에서 교반하는 단계(S 10);
- [0015] 상기 교반 스피루리나에 다이클로로메탄 및 물을 첨가 후, 유기층 용액을 수득하는 단계(S 20);
- [0016] 상기 유기층 용액을 컬럼크로마토그래피에 의해서 정제하여 메틸페오포비드-a(MPa)를 제조하는 단계(S 30);
- [0017] 상기 제조된 MPa를 아세톤에 용해한 후 수산화나트륨을 첨가하는 단계(S 40);
- [0018] 상기 용액을 가열하면서 교반하여 여과하는 단계(S 50);
- [0019] 를 포함하는 클로린 e6염을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0021] 바람직하게, 1 단계(S 10)는 스피루리나 300g에 대하여 메탄올 4L와 황산 5%인 것이다.
- [0022] 다른 한편, 바람직하게 상기 4단계(S 40)는 MPa를 아세톤에 용해한 후 pH 13~14의 수산화나트륨을 첨가하는 것이다.

발명의 효과

- [0024] 본원 발명의 제조방법에 의해 제조된 클로린 e6염은 기존의 페오피틴을 거쳐서 클로린 e6염을 획득하는 과정에

비하여 복잡한 정제과정을 거치지 않기 때문에 더욱 간단하게 클로린 e6염을 획득할 수 있는 이점이 있으며, 상기와 같은 방법을 획득된 클로린 e6염의 특성을 기존 다른 방법에 의해서 획득된 클로린 e6와 대비하여 볼 때, 더 나은 순도와 수득률을 가지는 것으로 확인된다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 본원발명에 의한 클로린 e6염의 제조방법 개념도
- 도 2는 본원발명에 따른 클로린 e6염의 제조방법 흐름도
- 도 3는 종래방법에 의한 클로린 e6염에 대한 HPLC 측정그래프
- 도 4은 본원발명에 의한 클로린 e6염에 대한 HPLC 측정그래프
- 도 5는 본원발명에 의한 클로린 e6염과 종래방법에 의한 클로린 e6염의 UV-Vis 비교

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하, 상기 목적 외에 본 발명의 다른 목적 및 특징들은 첨부 도면을 참조한 실시 예에 대한 설명을 통하여 명백히 드러나게 될 것이다.

[0028] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서

[0029] 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가진 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0031] 본원 발명은 구체적으로,

[0032] 스피루리나를 황산 또는 메탄올 용액에서 교반하는 단계(S 10);

[0033] 상기 교반 스피루리나에 다이클로로메탄 및 물을 첨가 후, 유기층 용액을 수득하는 단계(S 20);

[0034] 상기 유기층 용액을 컬럼크로마토그래피에 의해서 정제하여 메틸페오포비드-a(MPa)를 제조하는 단계(S 30);

[0035] 상기 제조된 MPa를 아세톤에 용해한 후 수산화나트륨을 첨가하는 단계(S 40);

[0036] 상기 용액을 가열하면서 교반하여 여과하는 단계(S 50);

[0037] 를 포함하는 클로린 e6염을 제조하는 방법이다.

[0039] 칼럼크로마토그래피[column chromatography]는 유리관과 같은 원기둥 모양의 관에 산화알루미늄이나 이온교환수지 등을 충전한 칼럼을 사용한 크로마토그래피를 말한다. 칼럼의 충전제로서 산화알루미늄·활성탄·산화마그네슘 등을 사용한 것을 흡착크로마토그래피, 녹말·셀룰로스 등을 사용한 것을 분배크로마토그래피, 이온교환수지를 사용한 것을 이온교환크로마토그래피라고 한다.

[0040] 본원 발명에서 상기 클로린 e6염을 제조하는 과정에서 사용된 크로마토그래피는 시료들이 섞여있는 혼합물을 이동상과 함께 정지상에 흘려보내면 시료의 특징에 따라 통과하는 속도가 다르다는 점을 이용해 시료를 분리해내기 때문에 별도의 정제과정을 거치는 종래에 비하여 현저하게 간단한 방법이므로, 이로 인해서 높은 생산성을 확보할 수 있게 된다.

[0042] <실시예>

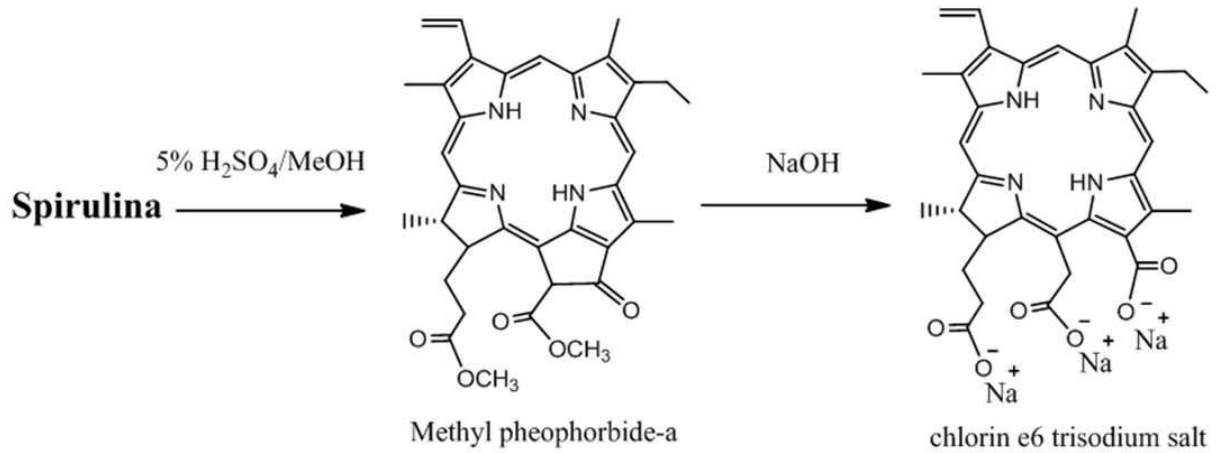
[0043] 스피루리나 300g을 5%황산/메탄올 4L 용액에 12시간동안 교반한다. 다이클로로메탄과 물을 첨가 후, 분리된 유기층 용액 수득하고, 2% 아세톤/다이클로로메탄 용액으로 칼럼크로마토그래피로 정제함으로써 메틸페오포비드

-a(Mpa)를 획득한다.

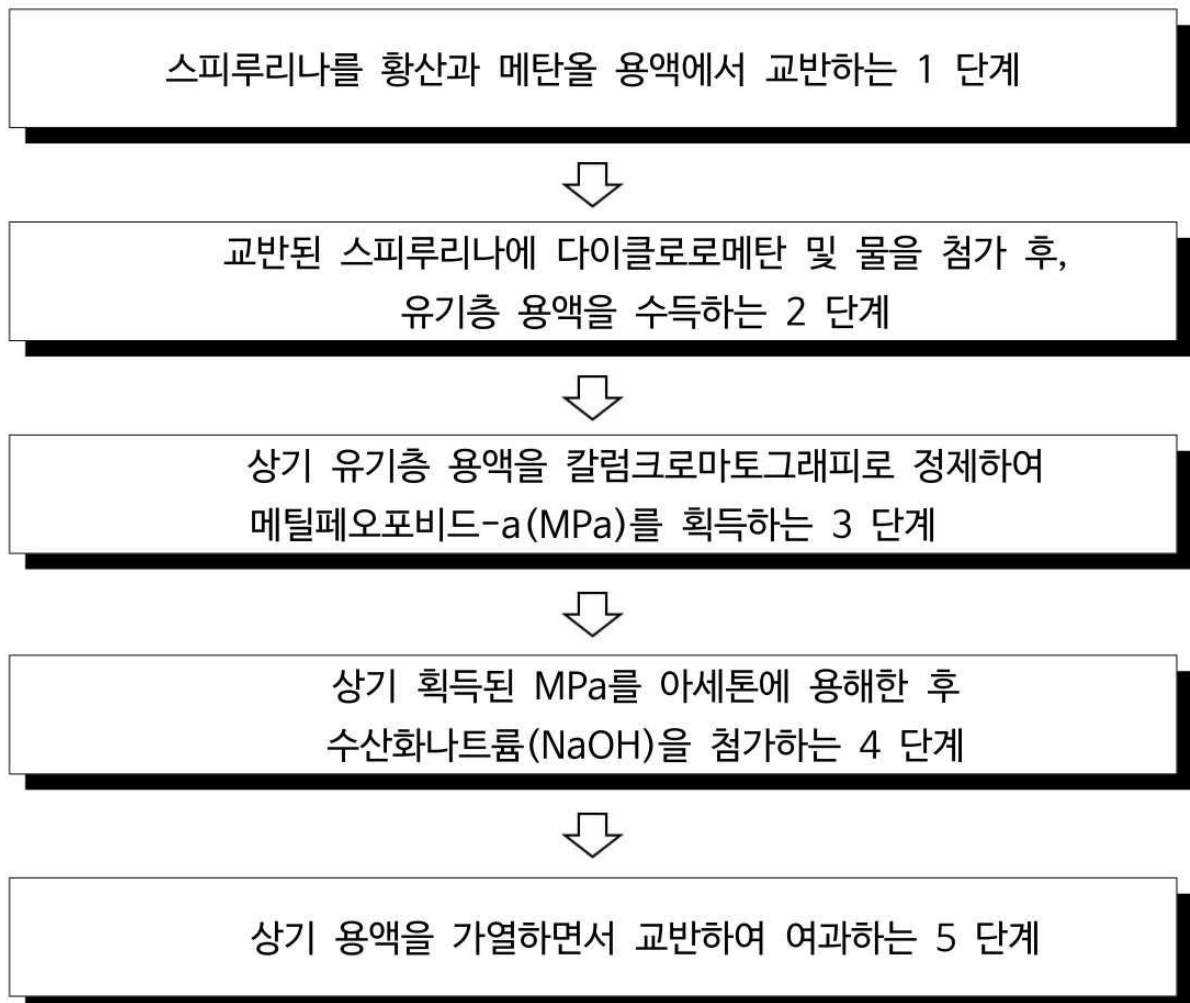
- [0044] 상기 획득된 메틸페오포비드 -a(MPa)를 아세톤에 용해 후 5N의 수산화나트륨 (약 5당량)을 첨가한 후, 80℃에서 6시간 교반 후 여과함으로써 클로린 e6염을 제조한다.
- [0045] 상기와 같은 방법은 기존의 페오피틴을 거쳐서 클로린 e6염을 획득하는 과정에비하여 복잡한 정제과정을 거치지 않기 때문에 더욱 간단하게 클로린 e6염을 획득할 수 있는 이점이 있으며, 상기와 같은 방법에 의하여 획득된 클로린 e6염의 특성을 기존 다른 방법에 의해서 획득된 클로린 e6와 대비하여 볼 때, 더 나은 순도와 수득률을 가지는 것으로 확인된다.
- [0047] 칼럼크로마토그래피는 시료를 액체용매로 일정한 압력으로 밀어 분리관인 칼럼관; Column)을 통과시켜 화합물을 분리하고 분석하는 방법으로서, 분리관의 충전제(고정상)과 시료(이동상)의 친화도에 의해 작용되는 압력으로 인한 흐름에 대한 저항이 발생하게 되므로, 고정상과 이동상의 친화도가 높으면 늦게 검출된다. 그래서 '고압 액체크로마토그래피(high pressure liquid chromatography)'라고 한다.
- [0048] 그러므로, HPLC를 동일한 조건에서 측정하여 동일 시간의 peak가 측정되면 그 시간대의 물질은 같은 물질로 볼 수 있으며, 측정된 면적비율을 비교하여 순도 및 농도를 분석 할 수 있게 된다.
- [0050] 그런데 도 3에서 보는 바와 같이, 기존의 방법에 의한 클로린 e6염은 측정시간이 3.637분이 대부분을 차지하는 하지만, 그 외에 peak #1, #3~#7에서 다량의 불순물들이 검출되었다고 볼 수 있다.
- [0051] 반면, 도 4에서 보는 바와 같이 본원발명의 방법에 의해 합성한 클로린 e6염은 peak #6에서 일분의 불순물과 기타 불순물이 검출되기는 하였지만, 그 양이 현저하게 적은 것을 알 수 있다.
- [0052] 이처럼 본원 발명에 의한 칼럼크로마토그래피 측정결과 본원 발명에 의한 합성된 물질의 성분은 기준 물질의 주 peak가 3.637분에서 측정됨에 따라서, 합성한 물질의 HPLC에서도 3.637분에서 측정되어 같은 물질임을 확인할 수 있으며, 합성한 물질의 HPLC에서 측정된 전체 면적을 각 peak의 면적의 비율을 계산하여 순도가 약 97%이상의 순도를 가지는 것으로 측정되었다.
- [0054] 한편, 도 5는 종래방법에 의한 클로린 e6염과 본원 발명에 의한 클로린 e6염의 UV-Vis 비교를 그래프로 표시한 것이다.
- [0055] 동일한 화합물은 UV-Vis에서 동일한 경향이 나타나게 되는데, 종래방법에 의한 클로린 e6염을 다양한 농도로 흡광도의 세기를 측정한 후, 본원 발명에 의한 클로린 e6염을 다양한 농도로 흡광도의 세기를 측정하였다. 이에 나타나는 흡광도 세기를 상호 비교하여 농도를 분석할 수 있다. 종래방법에 의한 클로린 e6염과 본원 발명에 의한 클로린 e6염의 UV-Vis 측정결과 동일한 경향의 peak가 측정되었다.
- [0057] 이상과 같이 본 발명에서는 구체적인 구성 요소 등과 같은 특정 사항들과 한정된 실시예 및 도면에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상적인 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니 되며, 후술하는 특허청구범위 뿐만 아니라 이 특허청구범위와 균등하거나 등가적변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

도면

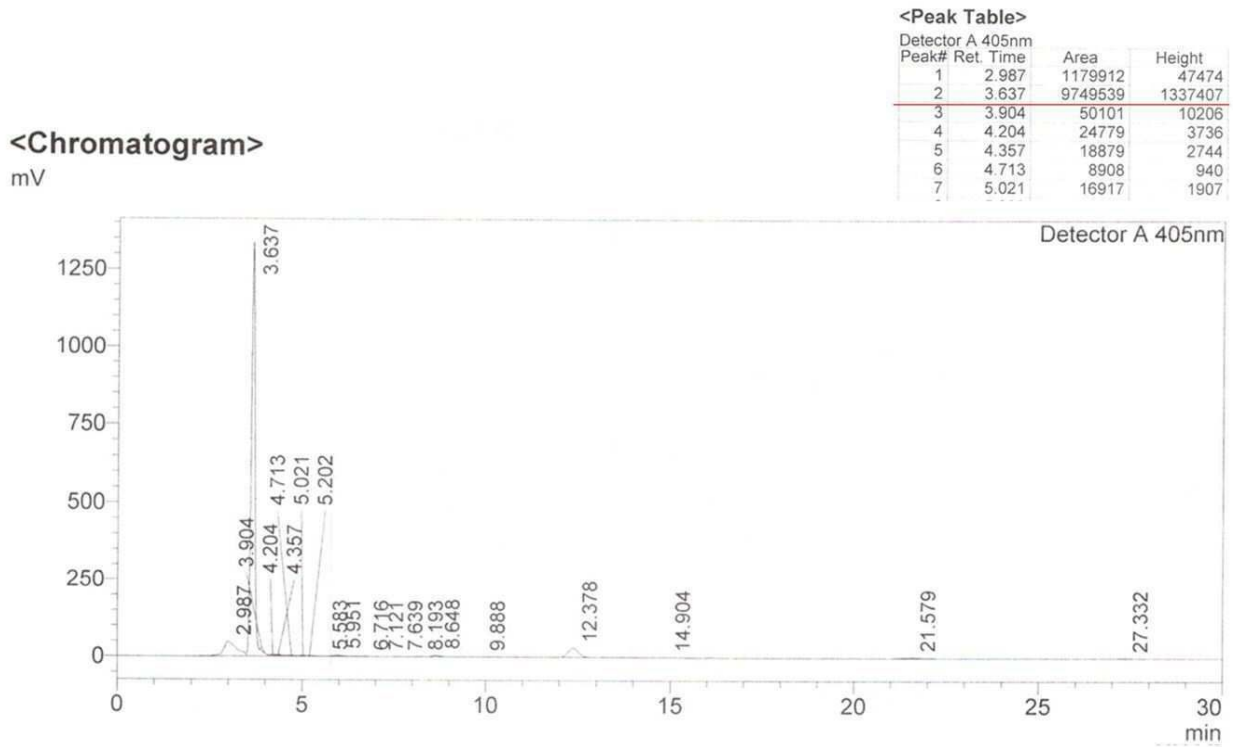
도면1



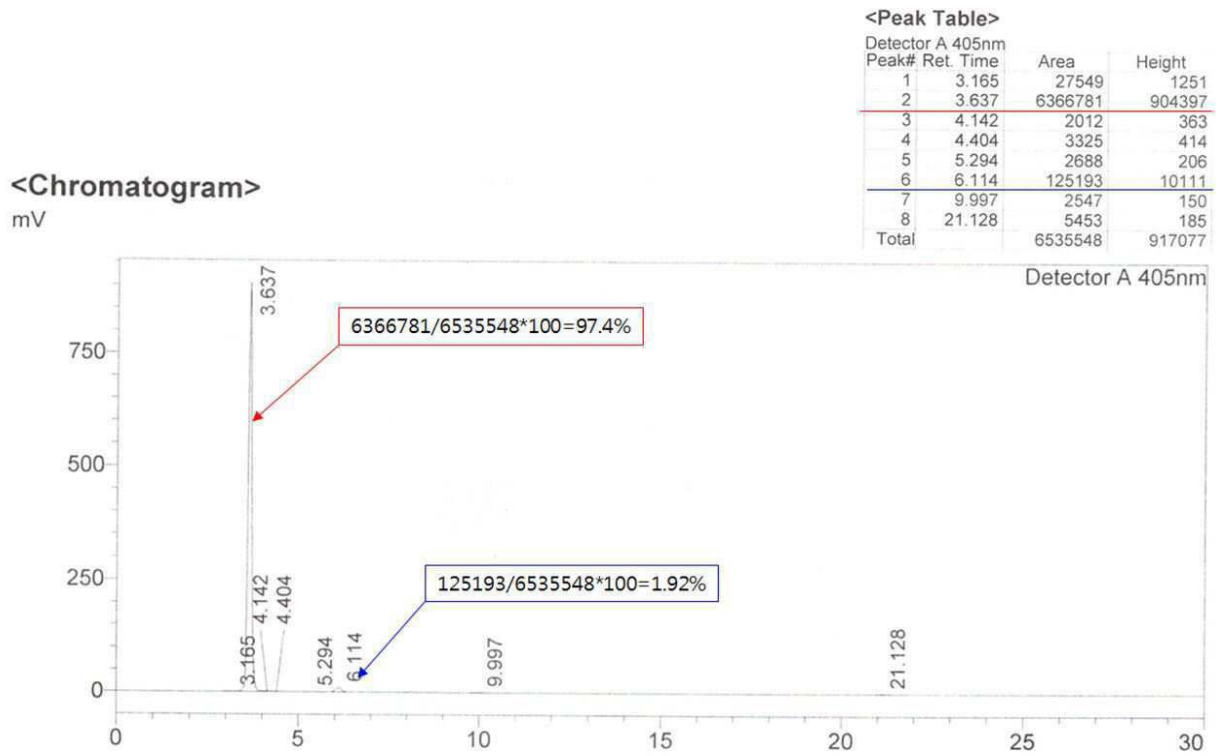
도면2



도면3



도면4



도면5

UV-Vis Spectroscopy

