

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년09월20일
C07C 45/78 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0625886
C07C 45/86 (2006.01)	(24) 등록일자	2006년09월12일

(21) 출원번호	10-2004-0047274	(65) 공개번호	10-2005-0122112
(22) 출원일자	2004년06월23일	(43) 공개일자	2005년12월28일

(73) 특허권자 박옥순
충남 연기군 조치원읍 죽림리 30-1

(72) 발명자 박옥순
충남 연기군 조치원읍 죽림리 30-1

(74) 대리인 변창규
강경찬

(56) 선행기술조사문헌
KR1020010099122 A 1020000049980
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 김동석

(54) 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법

요약

본 발명은 합성 디,엘-무스콘 라세미체로부터 중간체인 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이틀 케탈 혼합 화합물 또는 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이틀 케탈 혼합 화합물을 합성한 후, 이를 재결정화 시키고 가수분해 시켜 광학활성을 가지는 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 정제하는 정제방법에 관한 것으로서, 디,엘-무스콘에 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이틀 유도체 대신 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(R)-스레이틀 유도체를 반응시켜 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(R)-스레이틀 유도체의 케탈을 합성하고, 다양한 형태의 디,엘-무스콘의 고리형 스레이틀 유도체의 케탈들을 디아스테레오머로 합성한 다음, 적당한 압력 하에서 수소화 반응을 실시하여 디알킬(혹은 아릴)을 절단하여 디올 유도체를 제조하여, 비극성 유기용제 혹은 극성 유기용제에서의 재결정을 실시하여 분리정제하고, 얻어진 화합물을 가수분해시켜 최종적으로 고 수율, 엘-무스콘 및 디-무스콘을 분리 정제하는 것으로 이루어진다.

색인어

무스콘, 엘-무스콘, 라세미체, 재결정, 광학분리

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

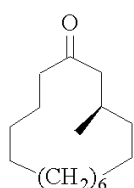
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 본 발명은 합성 디,엘-무스콘 라세미체로부터 중간체인 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이틀 케탈 혼합 화합물 또는 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이틀 케탈 혼합 화합물을 합성한 후, 이를 재결정화 시키고 가수분해시켜 광학활성을 가지는 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 정제하는 정제방법에 관한 것이다.

엘-무스콘은 전통한방제재에서 널리 사용되어 지는 사향을 대체하는 물질로 이용되고 있다. 사향은 강심, 진정, 중추신경 흥분 등의 효과가 있어 뇌 질환, 심 순환계 등의 질환에 대한 의약품원료로 사용되어지며, 국내에서 특히 우황청심원, 기응환, 구심, 사향소합원, 공진단 등의 한방제재에 필수적인 원료로 사용되어지고 있다. 그러나 수컷 사향사슴의 사향낭에서 채취되는 사향은 지난 96년 10월부터 CITES(멸종위기에 처한 야생동식물의 국제거래에 관한 협약)가 발효됨에 따라 사실상 국내 수입이 금지되어 사향대체 물질인 엘-무스콘의 공업적 제법의 개발이 절실히 요구되는 현실이다(약업신문 1997년 6월 26일).

한편 엘-무스콘의 제조법은 1951년에 최초로 합성에 성공한 이래 최근까지 연구가 진행되고 있으나, 아직 상업적으로 이용할 정도의 경제성과 순도를 만족시킬만한 연구 성과가 나오고 있지 않는 실정이다. 일부 제약회사에서 사향대체물질로써 천연사향에 함유되어 있는 엘-무스콘의 합성품이 사향과 약효발현에 있어서 동등성을 입증 받아 우황청심원 등에 대체 처방 되고 있으나, 하기 구조식(1)처럼 3번 탄소위치에 메틸기를 입체선택적으로 도입하기가 용이하지 않아 순수한 광학활성을 가지는 엘-무스콘을 얻기가 수월하지 않다. 그래서 대량생산의 공업화가 가능한 공정연구가 필수적으로 요구된다.

< 구조식 1 >

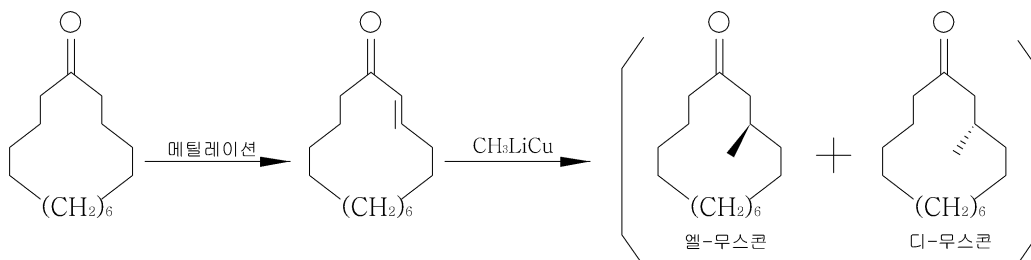


I
엘-무스콘
(R)-(-)-무스콘

종래의 엘-무스콘 제조법은 주로 학문적 관점에서 입체선택적 메틸레이션 방법이 주로 연구되어져 왔다. 예를 들면 J. Org. Chem., 51, 2721, 1986 에서는 스레이틀기와 같은 입체방어적 관능기를 도입하여 입체선택적으로 메틸레이션 반응을 통하여 엘-무스콘을 합성하였으며, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1445, 1991에서는 키랄 리간드로서 큐프레이트(cuprate)를 사용하여 엘-무스콘을 합성하고 있다. 이러한 방법은 합성공정이 너무 복잡하고 구하기 어려운 출발물질이나 중간 체를 이용하고 있으며 값비싼 반응시약을 사용해야 하는 문제점과 광학적 순도를 90%이상 유지하기위해서는 수 차례의 가스크로마토그래피에 의한 분리정제 과정을 거쳐야 한다는 문제점을 안고 있다.

지금까지 라세미체로써 디,엘-무스콘의 합성은 경제적이고 합리적인 공정이 많이 발표되었으나(Angew. Chem., 69, 397, 1957; Tetrahedron Letters, 32, 565, 1991), 시클로펜타데칸온(cyclopentadecanone)을 출발물질로 a, b-불포화 시클로펜타데칸-2-온(a, b-unsaturated cyclopentadec-2-enone)을 거쳐 3번 탄소 위치의 메틸레이션법이 가장 효과적인 합성법(반응식 1)으로 알려져 있다.

< 반응식 1 >

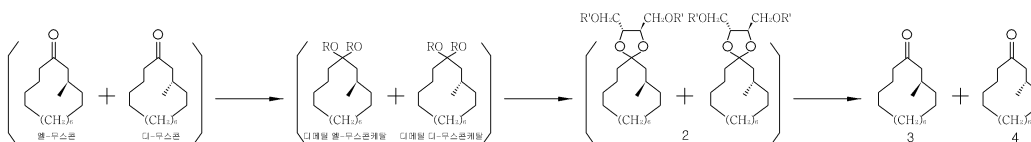


그러나 상기 반응식 1의 합성공정에 의해 디,엘-무스콘의 라세미체를 공업적으로 경제적인 방법으로 생산하더라도 물질 구조상 화학적 방법에 의해 광학활성 적으로 분리 할 수 없고 의약품 등에서 엘-무스콘 만이 사용 가능하기 때문에 입체 선택적으로 엘-무스콘의 제조 방법 연구가 주목 받고 있다. 또한 대한민국 공개특허 2000-0049811에서는 키랄 리간드로서 디아나프토다이옥사포스페핀 유도체를 이용하여 엘-무스콘을 합성하고 있으나, 이 방법도 키랄 리간드 자체의 합성에 많은 공정이 필요하고, 공정상의 반응 온도가 -78°C 이며, 최종적으로 광학적 순도를 90% 이상 유지하기 위해 가스크로마토그래피로 분리 정제하는 방법을 택하고 있어 상기에 서술한 다른 제조법들과 마찬가지로 상업적 생산에 응용하기에는 경제성이나 공정이 적합하지 않다.

이러한 입체선택적 메틸레이션 방법이 가지고 있는 상업적 생산의 한계성을 극복하기 위해서는 출발물질로 디,엘-무스콘 라세미체를 사용하여 다른 광학활성을 가지는 화합물과 반응한 후, 디아스테레오머(diastereomer)를 먼저 합성한 후, 이들 디아스테레오머의 화학적인 성질의 차이를 이용하여 각각의 디,엘 광학활성 체를 분리하는 레졸루션(resolution)에 의한 분리정제 방법을 사용하여야 한다. 이러한 방법은 출발 물질인 디,엘-무스콘이 상업적으로 대량생산이 가능한 제조법이 확립되어져 있어, 분리정제법만 확립된다면 광학활성 체를 용이하게 대량생산 할 수 있다는 장점은 있지만, 일반적으로 분리정제법 자체가 대부분 디아스테레오머의 용해도 차를 이용한 재결정법을 사용하기 때문에 고 수율, 고 순도의 광학활성 체를 얻기 위한 용제의 선택 및 재결정 조건을 확립하기 위해 많은 시행착오를 거치는 어려운 작업으로 알려져 있다. 엘-무스콘의 라세미체인 디,엘-무스콘의 제조공정은 여러 문헌(Tetrahedron Letters, 2257, 1979; Tetrahedron Letters, 32, 565, 1991)에 발표되었으나, 시크로펜타데카논을 출발물질로 하는 방법이 가장 경제적인 것으로 알려져 있다 (J. Org. Chem., 26, 4124, 1971). 디,엘-무스콘의 경제적인 제조법이 알려져 있음에도, 전술한 바와 같이 레졸루션에 의한 엘-무스콘의 분리 정제법은 현재 효과적인 방법이 거의 알려져 있지 않다. 그러나 입체 선택적인 전 합성공정이 엘-무스콘의 만족할 만한 상업적 제조법을 제공하지 못하는 상황에서 레졸루션으로 엘-무스콘을 제조하는 방법이 용이하다면 상업적으로 많은 효과를 기대할 수 있을 것이다.

이러한 레졸루션에 의한 엘-무스콘의 분리 정제법은 대한민국 공고 특허 2000-25866에 언급되어져 있으며, 출발물질로서 디,엘-무스콘(I)을 사용하였고 케탈화제 사용하여 디메틸 디, 엘-무스콘의 케탈을 합성한 다음 여기에 입체선택적 분리를 하기위해 1,4-디-O-알킬(또는 아릴)-2,3-(S)-스레이톨 혹은 1,4-디-O-알킬(또는 아릴)-2,3-(R)-스레이톨과의 케탈화 교환반응으로 디아스테레오머 혼합물들을 합성한 후, 재결정법을 통하여 이들 혼합물들을 각각 분리하고 최종적으로 엘-무스콘(III)과 디-무스콘(IV)으로 제조하는 방법(반응식 2)에 대해 서술하고 있다.

< 반응식 2 >



그러나 상기에 예시한 방법은 최종 목적 화합물인 엘-무스콘 및 디-무스콘의 광학활성 순도가 90% 정도로 상용화에 만족할 만한 수준이 아니다.

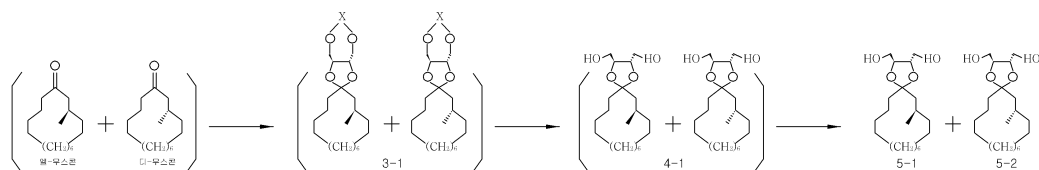
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 비교적 저렴하게 제조된 무스콘 라세미체에 물리화학 적인 성질의 차이가 생기도록 제2의 광학활성체를 도입하고, 신규중간체를 합성반응을 경유하여 제조하고 재결정 과정 및 가수분해를 통하여 광학활성 순도 99% 이상의 엘-무스콘 및 디-무스콘으로 분리 정제할 수 있는 방법을 개발함으로써 생산성과 대량생산이 가능토록 한 아주 뛰어난, 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에 따른 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법은, 디,엘-무스콘의 라세미체로부터 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 정제함에 있어서, (1) 디,엘-무스콘 라세미체에 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 초기 반응용매 내에서 반응시켜 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 3-1의 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체의 케탈을 합성하는 케탈합성단계; (2) 상기 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체의 다양한 케탈들을 디아스테레오머로 합성하는 디아스테레오머합성단계; (3) 상기 디아스테레오머들을 적당한 압력 하에서 니켈, 백금, 코발트, 아연, 바나듐, 팔라듐 또는 텅스텐으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 촉매를 이용하여 수소화 반응을 실시하여 디알킬(혹은 아릴)을 절단하여 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 4-1의 디올 유도체를 합성하는 디올합성단계; (4) 상기 디올 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 재결정화 유기용매 중에서 재결정을 실시하여 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 5-1 및 5-2 화합물을 분리정제하는 분리단계; 및 (5) 계속해서 수득된 화합물을 가수분해시키는 가수분해단계;들을 포함하여 이루어진다.

< 반응식 3 >

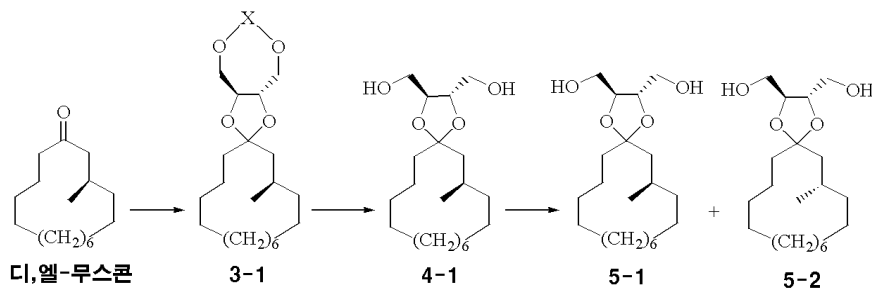


상기 식에서, X는 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 또는 디메틸페닐렌이다.

이하, 본 발명을 구체적인 실시예를 참조하여 상세히 설명한다.

본 발명에 따른 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법은, 디,엘-무스콘의 라세미체로부터 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 정제함에 있어서, (1) 디,엘-무스콘 라세미체에 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 초기 반응용매 내에서 반응시켜 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 3-1의 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체의 케탈을 합성하는 케탈합성단계; (2) 상기 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체의 다양한 케탈들을 디아스테레오머로 합성하는 디아스테레오머합성단계; (3) 상기 디아스테레오머들을 적당한 압력 하에서 니켈, 백금, 코발트, 아연, 바나듐, 팔라듐 또는 텅스텐으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 촉매를 이용하여 수소화 반응을 실시하여 디알킬(혹은 아릴)을 절단하여 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 4-1의 디올 유도체를 합성하는 디올합성단계; (4) 상기 디올 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 재결정화 유기용매 중에서 재결정을 실시하여 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 5-1 및 5-2 화합물을 분리정제하는 분리단계; 및 (5) 계속해서 수득된 화합물을 가수분해시키는 가수분해단계;들을 포함하여 이루어짐을 특징으로 한다.

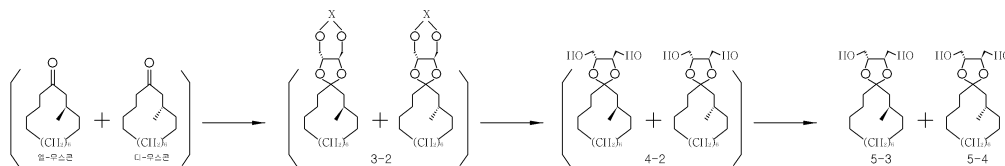
< 반응식 3 >



상기 식에서, X는 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 또는 디메틸페닐렌이다.

본 발명은 또한 디, 엘-무스콘에 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체 대신 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(R)-스레이톨 유도체를 반응시켜 하기 반응식 4와 같이 반응시켜 하기 반응식 4 중의 구조식 3-2의 디, 엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(R)-스레이톨 유도체의 케탈을 합성하고, 다양한 형태의 디, 엘-무스콘의 고리형 스레이톨 유도체의 케탈들을 디아스테레오머로 합성한 다음, 적당한 압력 하에서 수소화 반응을 실시하여 디알킬(혹은 아릴)을 절단하여 하기 반응식 4 중의 구조식 4-1의 디올 유도체를 제조하여, 비극성 유기용제 혹은 극성 유기용제에서의 재결정을 실시하여 하기 반응식 4 중의 하기 구조식 5-3 및 5-4 화합물을 분리정제하고, 얻어진 화합물을 가수분해시켜 최종적으로 고 순율, 고 순도의 엘-무스콘 및 디-무스콘을 분리 정제하여 제조하였다.

< 반응식 4 >



상기 식에서, X는 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 또는 디메틸페닐렌이다.

상기 반응식 4 중의 상기 구조식 3-2의 유도체들은 각각 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 헵탄, 펜탄 등의 유기용제를 사용하여 2회 내지 3회의 재결정을 통하여 상기 반응식 4 중의 상기 구조식 5-3 및 5-4의 유도체로 분리되어 진다. 이 때 각각의 치환기마다 적당한 재결정용매가 선택되어 질 수 있으나 특히 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올에서의 입체선택적 효과가 우수하였다.

처음의 반응용매는 메탄올, 에탄올 또는 에틸아세테이트/에탄올의 혼합용매를 반응물 대비 100 내지 600중량%로 사용을 특징으로 하고, 수소화 반응에 사용되는 촉매는 니켈, 백금, 코발트, 아연, 바나듐, 팔라듐 또는 텅스텐을 반응물의 중량 대비 0.1 내지 10중량%로 사용하고, 수소화 반응의 압력은 20 내지 120psi이며, 반응온도는 30 내지 60℃ 임을 특징으로 한다. 재결정화 용매는 헥산, 시클로헥산, 또는 헥산/에틸아세테이트 혼합용매를 사용한다.

최종적으로 감압증류를 하여 잔류용매를 제거한 후, 엘-무스콘 및 디-무스콘에 대해서 비선광도를 측정하고 각각의 광학활성 순도를 비교하였다.

합성 디, 엘-무스콘과 1,4-O-프로필-2,3-(S)-스레이톨과의 케탈 교환반응을 통해 얻어진 디, 엘-3-메틸-시클로펜타데칸-온-1,4-O-프로필-2,3-(S)-스레이톨 케탈에 촉매를 넣고, 여기에 유기용매를 넣은 후, 4시간 정도 수소화 반응을 실시한다. 반응 종료 후, 이 혼합액을 가압 여과하여 촉매를 걸러 회수하고 여액을 농축한 후, 여기에 재결정 용매를 넣어 저온에서 흰색결정의 디, 엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이톨 케탈을 얻었다.

얻어진 결정분말을 상기 재결정화 작업을 한번 더 실시하여 광학순도 99%이상의 순수한 디-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이톨 케탈을 얻었다. 얻어진 분말결정체를 건조한 후, 유기용매에 용해시키고 여기에 묽은 염산을 소량 넣어 약 1시간 정도 환류시킨뒤(가수분해), 감압 농축하여 사용한 용매를 제거하고 헥산으로 추출한 후, 이를 다시 완전 농축시켜 광학활성 순도가 99% 이상의 순수한 투명액상의 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 얻었다.

또한 합성 디,엘-무스콘과 1,4-O-프로필-2,3-(R)-스레이톨과의 케탈 교환반응을 통해 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-온-1,4-O-프로필-2,3-(R)-스레이톨 케탈에 촉매를 넣고, 여기에 유기용매를 넣은 후, 4시간 정도 수소화 반응을 실시한다. 반응 종료 후, 이 혼합액을 상기과정과 동일하게 재결정화를 2회 실시하여 광학활성 순도가 99%이상의 순수한 디-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈을 얻었다.

얻어진 분말 결정을 상기와 동일한 가수분해를 실시하여 광학활성 순도가 99%이상의 투명 액상의 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 얻었다.

여기서 수소화 반응에 사용되는 촉매는 니켈, 백금, 코발트, 아연, 바나듐, 팔라듐 또는 텅스텐이 적당하였으며, 순도와 수율의 측면에서 백금, 팔라듐, 또는 니켈이 유리하였다.

촉매의 사용량은 디,엘-무스콘량의 중량비로 0.1%에서 많게는 20%까지 사용하였으며, 0.5%에서 5%를 사용하였을 때 가장 효과가 탁월하였다.

수소화 반응의 조건 중에서, 수소압력은 10psi에서 1000psi까지 사용하였으며, 25psi에서 100psi정도를 사용하였을 때 가장 효과가 탁월하였으며, 반응 온도는 80C 까지 하였으며, 40C에서 60C일 때 가장 효과가 탁월하였다.

반응 용매로서는 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 헵탄, 펜탄 에틸아세테이트 및 이들 용매의 혼합용매를 사용하였으며, 에탄올 또는 에틸아세테이트/에탄올의 혼합용매를 사용하였을 때 가장 효과가 탁월하였다.

반응 용매의 양은 디,엘-무스콘에 대한 부피비로 적게는 50%에서 많게는 800%까지 사용하였으며, 100%에서 300%까지 사용하였을 때 가장 효과가 탁월하였다.

재결정 용매는 헥산, 시클로헥산, 에틸아세테이트, 2-프로판올, 디이소프로필에테르 및 이들 용매의 혼합액을 사용하였으며, 헥산, 헥산/에틸아세테이트 혼합용매를 사용하였을 때 가장 효과가 탁월하였다.

재결정 용매의 사용량은 수소화 반응을 한 후, 여과하고 남은 농축 액의 무게 비로 0.5배에서 80배까지 사용하였으며, 5배에서 20배까지 사용하였을 때 가장 효과가 탁월하였다.

이하에서 본 발명의 바람직한 실시예 및 비교예들이 기술되어질 것이다.

이하의 실시예들은 본 발명을 예증하기 위한 것으로서 본 발명의 범위를 국한시키는 것으로 이해되어져서는 안될 것이다.

실시예 1

합성 디,엘-무스콘 47.68g과 1,4-O-프로필-2,3-(S)-스레이톨 66.25g을 1ℓ 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 무수 벤젠 300 ml를 넣고, 약간량의 산 촉매를 넣은 후, 6시간에서 20시간 정도 환류시켰다. 반응 종결 후, 상온으로 냉각시키고, 이 용액을 약 알칼리 조제용액 100ml로 중화 시킨 후, 정제수 100ml로 2회 세척하였다.

이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 탈수 시킨 뒤, 진공 농축하여 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온 1,4-O-프로필-2,3-(S)-스레이톨 케탈 100g을 얻었다.

수소화 반응기에 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온 1,4-O-프로필-2,3-(S)-스레이톨 케탈을 넣은 후, 팔라듐 2g을 투입하고 여기에 에탄올 600ml를 넣어 65℃에서 35psi의 수소압력으로 4시간 수소화 반응을 행하였다. 이 혼합액을 가압 여과하여 촉매를 걸러 회수하고 얻어진 여액을 진공 농축하여 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이톨 케탈 혼합 화합물 62.18g을 얻었다.

실시예 2

합성 디,엘-무스콘 47.68g과 1,4-O-프로필-2,3-(R)-스레이톨 66.25g을 1ℓ 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 상기 실시 예에서와 동일한 과정으로 케탈화 반응을 시켰다. 반응 종결 후, 상온으로 냉각시키고 이 용액을 약 알칼리 조제용액 100ml로 중화 시킨 후 정제수 100ml로 2회 세척하였다.

이 용액을 무수 황산 마그네슘으로 탈수 시킨 뒤, 진공 농축하여 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온 1,4-O-프로필-2,3-(R)-스레이톨 케탈 107g을 얻었다.

수소화 반응기에 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온 1,4-O-프로필-2,3-(R)-스레이톨 케탈을 넣은 후, 백금 2g을 투입하고 여기에 에탄올 180ml를 넣어 30℃에서 80psi의 수소압력으로 2시간 수소화 반응을 행하였다. 이 혼합액을 가압 여과하여 촉매를 걸러 회수하고 얻어진 여액을 진공 농축하여 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 혼합 화합물 66.34g을 얻었다.

실시예 3

상기 실시예 1에서 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이톨 케탈 혼합 화합물에 헥산/에틸아세테이트 혼합용매 500ml를 넣어 용해시키고, 정제수 100ml로 2회 수세하여 층 분리한 다음 무수 황산마그네슘으로 탈수하였다. 재결정을 위해, 얻어진 혼합용액을 저온으로 냉각시켜 석출된 결정체들을 여과하여 걸러내고, 이 여액을 감압농축 시켜 백색 분말상의 광학활성 순도가 99% 이상인 엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 27.90g을 얻었다. 수득물의 양성자 핵자기공명분광분석기와 탄소 핵자기공명분광분석기 및 선광계(Polarimeter)로 분석한 결과를 하기에 나타내었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 0.93 (3\text{H}, \text{d}), 1.78-1.21 (27\text{H}, \text{m}), 3.79-3.65 (4\text{H}, \text{m}), 3.95 (2\text{H}, \text{m})$

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 21.33, 22.17, 25.03, 25.99, 26.24, 26.41, 26.54(2\text{C}), 27.11, 27.31, 27.93, 36.12, 37.18, 44.84, 62.10, 62.17, 77.45, 113.14$

$[\alpha]_{27\text{D}} = + 8.80 (c 0.1, \text{메탄올}, 100\text{ml})$

수득된 엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈을 500ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 여기에 에탄올 280ml를 넣어 용해시킨 뒤, 묽은 염산 10ml를 적가하여 1시간 환류, 가수분해 시켰다. 이를 감압 농축 시켜 용매를 제거하고, 다시 여기에 순수한 용매 100ml를 넣은 후, 증류수 100ml로 2회 수세하여 중화 시키고 무수 황산 마그네슘으로 탈수한 뒤, 용매를 진공 농축하여 광학활성 순도가 99% 이상의 엘-무스콘 19.43g을 얻었다.

상기 재결정화 과정에서 얻어진 여과 여액을 농축 시킨 후, 저온으로 냉각시켜 석출된 결정체를 여과하여 걸러내고, 이 과정에서 발생한 2차 여액을 완전 진공 농축 시킨다. 진공 농축 후 얻어진 디-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(S)-스레이톨 케탈 분말 체에 용매 300ml를 넣어 용해시킨 뒤, 상기 기술한 가수분해과정을 통해 광학활성 순도가 99% 이상의 디-무스콘 20.42g을 얻었다.

실시예 4

상기 실시예 2에서 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 혼합 화합물에 헥산/에틸아세테이트 혼합용매 500ml를 넣어 용해시키고 정제수 100ml로 2회 수세하여 층 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 탈수하였다. 재결정을 위해, 얻어진 혼합용액을 저온으로 냉각시켜 석출된 결정체들을 여과하여 걸러내고, 이 여액을 감압 농축 시켜 백색 분말상의 광학활성 순도가 99% 이상인 엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 27.90g을 얻었다.

1l 둥근 바닥 플라스크에 상기에서 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 결정을 넣고, 여기에 2차 재결정용 헥산/에틸아세테이트 혼합용매 540ml를 넣어 용해시킨 뒤, 냉각 방치시켜 석출된 소량의 결정을 여과하여 걸러내었다. 이 과정에서 발생한 여액을 부피의 1/5정도 농축 시킨 뒤, 다시 저온에서 방치시켜 여기서 석출된 백색의 결정체들을 여과하고 건조 시켜 엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 24.72g을 얻었다. 수득물의 양성자 핵자기공명분광분석기 및 선광계로 분석한 결과를 하기에 나타내었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 0.93 (3\text{H}, \text{d}), 1.78-1.21 (27\text{H}, \text{m}), 3.79-3.65 (4\text{H}, \text{m}), 3.95 (2\text{H}, \text{m})$

$[\alpha]_{27\text{D}} = - 7.03 (c 0.1, \text{메탄올}, 100\text{ml})$

1l 둥근 바닥 플라스크에 상기에서 얻어진 디,엘-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 결정을 넣고, 상기 실시예 3에서 기술된 가수분해과정을 통해 광학활성 순도가 99% 이상의 엘-무스콘 17.05g을 얻었다.

상기 1차 재결정화 과정에서 걸러진 결정과 2차 재결정화에서 걸러진 결정을 합하여 1ℓ 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 헥산/에틸아세테이트 혼합용매 320ml를 넣고, 용해시킨 뒤 5시간 상온에서 방치시키고 여기에서 생성된 결정을 여과한 후, 건조하여 광학활성 순도가 90% 이상인 디-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 29.13g을 얻었다. 여기에 용매 500ml 정도를 넣고, 상기의 재결정화 과정을 1회 더 실시하여 순수한 디-3-메틸-시클로펜타데칸-1-온-(R)-스레이톨 케탈 23.31g을 얻었다. 얻어진 결정을 1ℓ 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 상기 실시예 3에서와 같은 방법의 가수분해과정을 통하여 광학활성 순도가 99% 이상의 디-무스콘 15.85g을 얻었다.

발명의 효과

따라서, 본 발명에 의하면 비교적 저렴하게 공업적으로 제조된 디,엘-무스콘 라세미체에 물리화화적인 성질이 확연하게 차이가 나도록 제 2의 광학 활성체를 도입, 합성반응을 통해 새로운 신규 중간체를 제조하고, 이를 재결정 과정 및 가수분해를 통해 광학활성 순도가 99% 이상의 엘-무스콘 또는 디-무스콘으로 분리 정제할 수 있는 획기적인 방법을 개발함으로써 광학 활성체인 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 생산성과 양산화를 고려한 매우 진일보한 정제방법을 제공하는 효과가 있다.

*이상에서 본 발명은 기재된 구체예에 대해서만 상세히 설명되었지만 본 발명의 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속함은 당연한 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

디,엘-무스콘의 라세미체로부터 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 정제함에 있어서,

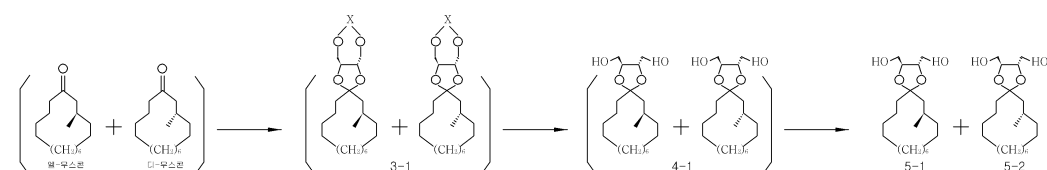
(1) 디,엘-무스콘 라세미체에 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 초기 반응 용매 내에서 반응시켜 하기 반응식 3 중의 하기 구조식 3-1의 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(S)-스레이톨 유도체의 케탈을 합성하는 디아스테레오머합성단계;

(2) 상기 디아스테레오머들을 적당한 압력 하에서 니켈, 백금, 코발트, 아연, 바나듐, 팔라듐 또는 텅스텐으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 촉매를 이용하여 수소화 반응을 실시하여 디알킬(혹은 아릴)을 절단하여 하기 구조식 4-1의 디올 유도체를 합성하는 디올합성단계;

(3) 상기 디올 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 재결정화 유기용매 중에서 재결정을 실시하여 하기 구조식 5-1 및 5-2 화합물을 분리정제하는 분리단계; 및

(4) 계속해서 수득된 화합물을 가수분해시키는 가수분해단계;들을 포함하여 이루어짐을 특징으로 하는 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법;

반응식 3



상기 식에서, X는 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 또는 디메틸페닐렌임.

청구항 2.

디,엘-무스콘의 라세미체로부터 엘-무스콘 또는 디-무스콘을 정제함에 있어서,

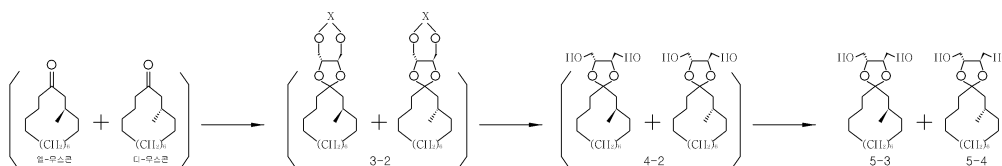
(1) 디,엘-무스콘 라세미체에 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(R)-스레이톨 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 초기 반응 용매 내에서 반응시켜 하기 반응식 4 중의 하기 구조식 3-2의 디,엘-무스콘의 고리형 디알킬(혹은 아릴)-(R)-스레이톨 유도체의 케탈을 합성하는 디아스테레오머합성단계;

(2) 상기 디아스테레오머들을 적당한 압력 하에서 니켈, 백금, 코발트, 아연, 바나듐, 팔라듐 또는 텅스텐으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 촉매를 이용하여 수소화 반응을 실시하여 디알킬(혹은 아릴)을 절단하여 하기 반응식 4 중의 하기 구조식 4-2의 디올 유도체를 합성하는 디올합성단계;

(3) 상기 디올 유도체를 헥산, 시클로헥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이들 중 2이상의 혼합물로 이루어지는 용매 중에서 선택된 재결정화 유기용매 중에서 재결정을 실시하여 하기 반응식 4 중의 하기 구조식 5-3 및 5-4 화합물을 분리정제하는 분리단계; 및

(4) 계속해서 수득된 화합물을 가수분해시키는 가수분해단계;들을 포함하여 이루어짐을 특징으로 하는 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법;

반응식 4



상기 식에서, X는 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 또는 디메틸페닐렌임.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

초기 반응 용매가 에탄올 또는 에탄올/에틸아세테이트 혼합용매를 반응물 중량대비 150 내지 500중량%의 양으로 사용됨을 특징으로 하는 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법.

청구항 4.

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

수소화 반응에 사용되는 촉매가 팔라듐, 니켈, 또는 백금을 반응물 중량대비 0.5 내지 5중량% 사용하고, 수소화 반응 압력이 25 내지 100psi이며, 반응 온도가 40 내지 70℃ 임을 특징으로 하는 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법.

청구항 5.

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

재결정화 유기용매로 헥산 또는 헥산/에틸아세테이트 혼합용매 (1:1 내지 20:1)를 사용하되, 여과 여액에 대해 중량비로 5 내지 20배량을 사용함을 특징으로 하는 입체선택적 분리방법을 이용하는 엘-무스콘 또는 디-무스콘의 정제방법.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제