(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0021105
(43) 공개일자 2022년02월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 227/36 (2006.01) *C07C 229/36* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 227/36 (2013.01)
C07C 229/36 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0101495
(22) 출원일자 2020년08월13일
심사청구일자 2020년08월13일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
김관묵
서울특별시 서초구 신반포로 45, 61동 307호(반포동, 반포아파트)
황하오페이
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 이화여자대학교 종합과학관 D동 214호
진 잉지
중국 훈춘시 지린성 투루 국경마을 그룹 2
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

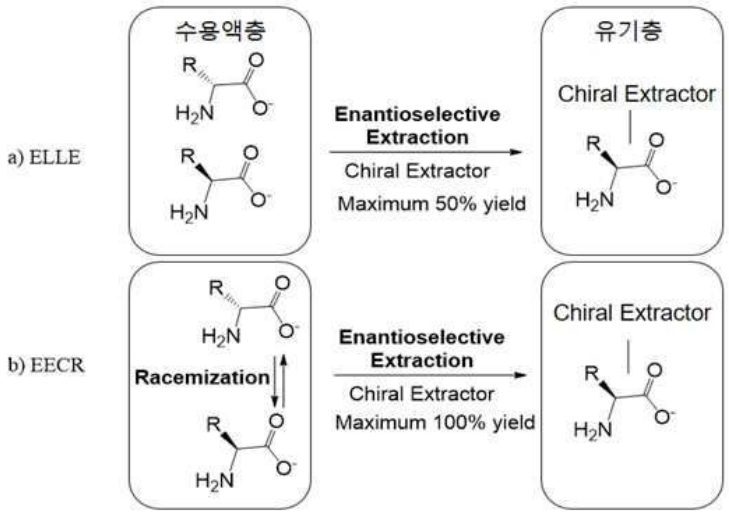
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 t-부틸케톤 유도체를 이용하는 아미노산 추출 공정, 및 이를 수행하는 연속 반응기**

(57) 요 약

본원은, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 t-부틸케톤 유도체를 키랄 추출제로서 이용하여 수용액 상의 아미노산의 라세미화 및 키랄선택적 액-액 추출을 동시에 수행하는, 아미노산 추출 공정 및 상기 아미노산 추출 공정을 수행하는, 연속 반응기에 관한 것이다.

대 표 도 - 도3



명 세 서

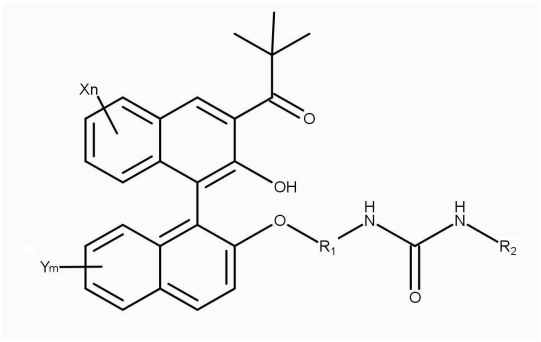
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체, 또는 하기 화학식 2로서 표시되는 t-부틸케톤 유도체를 키랄 추출제로서 이용하는 것을 포함하며,

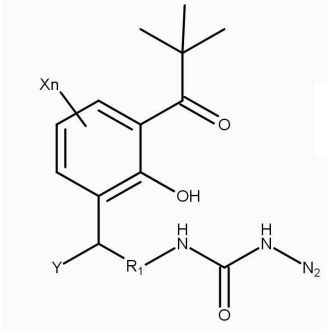
수용액 상의 아미노산의 라세미화 및 키랄선택적 액-액 추출을 동시에 수행하는, 아미노산 추출 공정:

[화학식 1]



;

[화학식 2]



;

상기 화학식 1 또는 상기 화학식 2에서,

상기 X는, 각각 독립적으로, 수소; 할로겐기; 아미노기; 니트로기; 시아노기; 포밀기; 카르복실기; C_{1-10}의 알킬카르보닐기; C_{6-10}의 아릴기; C_{1-10}의 알콕시기; 및 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 및 C_{6-10}의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 Y는, 각각 독립적으로, 수소; 할로겐기; 아미노기; 니트로기; 시아노기; 포밀기; 카르복실기; C_{1-10}의 알킬카르보닐기; C_{6-10}의 아릴기; C_{1-10}의 알콕시기; 및 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 및 C_{6-10}의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 n 및 m은, 각각 독립적으로, 0 내지 4의 정수이고;

상기 R_1은 2가 작용기로서, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기(alkyl group)에 의해 치환되거나 또는 비치환된, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기(alkylenyl group), C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌기(alkenylenyl group), C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐렌기(alkynylenyl group), C_{3-10}의 사이클릭 알킬렌기(cyclicalkylenyl group),

C_{5-10}의 아릴렌기(arylenyl group)이고,

상기 R_2는 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{3-10}의 사이클릭 알킬기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기; 또는 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴기임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 키랄 추출제는 아미노산의 L/D 광학변환을 위한 용도로 사용되는 것인, 아미노산 추출 공정.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 키랄 추출제는 95% 이상의 키랄선택성을 갖는 것인, 아미노산 추출 공정.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

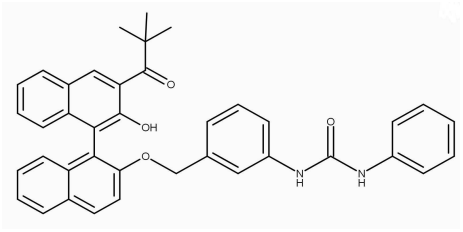
상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 상기 t-부틸케톤 유도체는 (S)형 또는 (R)형의 광학이성질체를 포함하는 것인, 아미노산 추출 공정.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

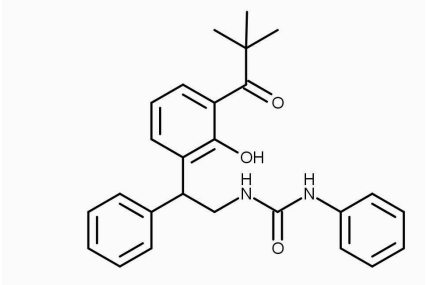
상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 상기 t-부틸케톤 유도체는 하기 화합물 1 또는 하기 화합물 2를 포함하는 것인, 아미노산 추출 공정:

[화합물 1]



;

[화합물 2]



.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 및 상기 t-부틸케톤 유도체는 각각 아미노산과 결합하여 이민을 형성하는 카르보닐기(C=O)를 포함하는 것인, 아미노산 추출 공정.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 아미노산 추출 공정 동안 라세미화 촉매인 구리 이온 및/또는 피리독살-5'-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)가 수용액 층에 존재하는 것인, 아미노산 추출 공정.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 아미노산 추출 공정을 수행하는, 연속 반응기로서,

상기 연속 반응기는 아미노산 추출 공정부, 가수분해 공정부, 및 중화 공정부의 세 부분으로 구성되어 있으며,

상기 아미노산 추출 공정부 및 상기 가수분해 공정부는 적어도 하나 이상의 반응조를 구비하는 것이고,

아미노산 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정을 순환적으로 수행함으로써 광학적으로 순수한 아미노산을 수득하는,

연속 반응기.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 아미노산 추출 공정부와 상기 가수분해 공정부 사이에 위치하는 제 1 연결관 (U1), 및

상기 가수분해 공정부와 상기 중화 공정부 사이에 위치하는 제 2 연결관 (U2)을 포함하고,

상기 중화 공정부는 제 3 연결관 (U3)을 포함하는 것인, 연속 반응기.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

상기 연속 반응기 내에서 상기 키랄 선택적 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정이 재순환되는 것인, 연속 반응기.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 t-부틸케톤 유도체를 키랄 추출제로서 이용하여 수용액 상에 존재하는 아미노산의 라세미화 및 키랄선택적 액-액 추출을 동시에 수행하는, 아미노산 추출 공정 및 이를 수행하는 연속 반응기에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 광학적으로 순수한 아미노산은 비대칭 촉매(asymmetric catalyst)의 리간드로서 사용되거나, 각종 의약품 및 생리활성 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 방법으로는 발효 방법이 많이 알려져 있다. 그러나 발효를 통해 수득할 수 있는 아미노산은 천연 아미노산 중 L-아미노산에 국한되어 있다. 광학적으로 순수한 D-아미노산 및 비천연 아미노산은 효소법 또는 광학분할법을 통해 생산되고 있으나, 이러한 방법들은 제조비용이 많이 들어 발효로 제조되는 천연 L-아미노산에 비해 단가가 5배 내지 10배 정도로 높게 형성되고 있으며 대량생산에도 어려움이 있다. 따라서, D-아미노산 혹은 비천연 아미노산을 경제적으로 대량 생산하려는 노력이 활발하게 이루어지고 있다 [Maruoka, K.; Ooi, T. Chem. Rev. 2003, 103, 3013].

[0004] 한편, 키랄선택적 액-액 추출(ELLE; enantioselective liquid-liquid extraction) 방법은 공정이 단순하고, 스케일-업(scale-up)이 용이하며, 저비용 생산이 가능하기 때문에, 상기 ELLE 방법으로 순수한 광학 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.

[0005] 지금까지 수많은 아미노산 키랄추출제가 개발되었지만 대체로 선택성이 2/1 내지 5/1 정도로써 아미노산의 ELLE를 위해서는 보다 높은 선택성을 가진 키랄추출제의 개발 필요성이 매우 높은 상황이다 [(a) Amato, M. E.; Ballistreri, F. P.; D'Agata, S.; Pappalardo, A.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; Sfrazzetto, 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].

[0006] 대한민국 등록 특허 제 10-1185603호 (광학적으로 순수한 아미노산을 얻는 방법)에서는 아미노산 키랄변환제인 바이나프톨 유도체를 아미노산 ELLE의 키랄추출제로 이용하여, 수용액층의 아미노산을 라세미화하기 위해 피리독살-5'-포스페이트 (PLP; pyridoxal-5'-phosphate) 혹은 살리실 유도체를 아미노산의 5% 당량으로 사용하여 50℃ 내지 100℃로 가열하는 방법을 제시하고 있다. 상기 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 매우 높은 선택성을 보여준다. 그러나 이 방법으로는 값이 비싼 PLP의 사용량이 많고, 온도를 가열함에 따라 아미노산과 PLP가 파괴되어 불순물이 생겨날 위험이 높아진다는 단점이 있다. 유기층의 바이나프톨 유도체들이 분해되거나 바이나프톨 링이 회전하며 광학활성을 잃어버릴 수 있기 때문에, 고온에서 라세미화하게 되면 ELLE 추출과 라세미화를 동시에 할 수 없게 되는 단점이 생긴다. 대한민국 등록 특허 제 10-1561828호에서는 아미노산을 라세미화하는 방법이 공개되어 있다. 또한, Bulletin of the Chemical Society of Japan, Vol. 51, No. 8, pp. 2366-2368(1978) 및 Inorganic Chemistry. Vol. 9, No. 9, pp. 2104-2112(1970)의 문헌들에서도 아미노산을 라세미화하는 방법이 공개되어 있다. 아미노산의 라세미화를 가장 빠르게 하는 방법은 아미노산의 1몰% 당량의 피리독살-5'-포스페이트 (이하 PLP)와 0.5몰% 당량의 Cu^{2+} 이온을 사용하여 pH 11 내지 12의 수용액 상태로 상온에서 교반하는 것이다. 상기 방법을 사용하면 상온에서 약 2시간에 일반적인 아미노산들은 라세미화가 완료 된다. 바이나프톨 유도체를 키랄추출제로 사용한 아미노산의 ELLE 실험에서 Cu^{2+}/PLP 촉매를 사용하여 수용액 층의 라세미화를 시도하여 보았으나, 라세미화의 촉매로서 사용된 수용액층의 Cu^{2+} 이온이 유기층으로 넘어가면서 유기층이 오염되고 수용액층의 라세미화는 중단되어 더 이상 진행되지 않았다. 따라서, 수용액층의 아미노산을 라세미화하고 키랄 선택적으로 한 쪽의 키랄 아미노산을 유기층으로 추출하는 노력은 한계에 부딪쳤다. 이러한 이유로 수용액층에서 아미노산을 라세미화함과 동시에 키랄선택적으로 유기층으로 추출하는 EECR은 기존의 문헌에 보고된 바가 없다.

[0007] 대한민국 등록 특허 제 10-1558949호 및 미국 등록 특허 제 US 9,845,288호에는 바이나프톨 유도체보다도 월등히 높은 키랄선택성을 가진 키랄추출제인 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체에 관한 내용이 개시되어 있다. 상기 t-부틸케톤 유도체를 포함하는 바이나프톨 유도체들은 수용액층의 아미노산을 액-액 추출 방법, 즉, ELLE 방법의 키랄추출제로서 사용될 수 있으며 기존에 알려진 다른 키랄추출제보다는 수용액층의 아미노산에 대해 월등히 높은 선택성을 보여준다. 또한, 알데하이드 또는 케톤기를 가지고 있는 바이나프톨 키랄추출제들은 아미노산 그 자체 (underivatized amino acid)를 추출하기 때문에 다른 키랄추출제들 보다 큰 장점을 가지고 있다.

[0008] 한편, 상기 ELLE는 앞에서 언급한 것과 같은 많은 장점들을 가지고 있지만, 수용액 층의 아미노산 중에서 한 쪽의 키랄성을 가지는 아미노산을 선택적으로 가지고 오면서 상기 수용액 층에 다른 쪽의 키랄성을 가지는 아미노

산을 남긴다는 단점을 가지고 있다. 즉, ELLE 방법으로는 최대 50%의 이론적 수율을 기대할 수밖에 없다. 만일 수용액층의 아미노산을 라세미화할 수 있다면 ELLE 후 수용액층에서 추가로 원하는 쪽의 키랄성을 가지는 아미노산을 추출할 수 있기 때문에 ELLE의 효율은 더욱 증가할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

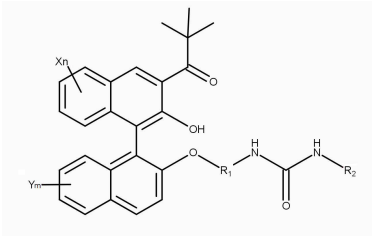
[0009] 본원은, t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 t-부틸케톤 유도체를 키랄 추출제로서 이용하여 수용액 상에 존재하는 아미노산의 라세미화 및 키랄선택적 액-액 추출을 동시에 수행하는, 아미노산 추출 공정 및 이를 수행하는 연속 반응기에 관한 것이다.

[0010] 그러나, 본원의 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

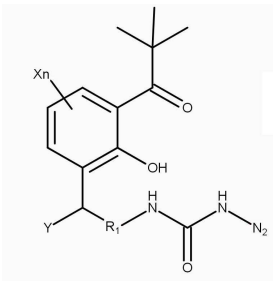
[0011] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체, 또는 하기 화학식 2로서 표시되는 t-부틸케톤 유도체를 키랄 추출제로서 이용하는 것을 포함하며, 수용액 상의 아미노산의 라세미화 및 키랄선택적 액-액 추출을 동시에 수행하는, 아미노산 추출 공정을 제공한다:

[0012] [화학식 1]

[0013] 

;

[0014] [화학식 2]

[0015] 

;

[0016] 상기 화학식 1 또는 상기 화학식 2에서,

[0017] 상기 X는, 각각 독립적으로, 수소; 할로겐기; 아미노기; 니트로기; 시아노기; 포밀기; 카르복실기; C_{1-10}의 알킬카르보닐기; C_{6-10}의 아릴기; C_{1-10}의 알콕시기; 및 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 및 C_{6-10}의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0018] 상기 Y는, 각각 독립적으로, 수소; 할로겐기; 아미노기; 니트로기; 시아노기; 포밀기; 카르복실기; C_{1-10}의 알킬카르보닐기; C_{6-10}의 아릴기; C_{1-10}의 알콕시기; 및 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 및 C_{6-10}의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0019] 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0020] 상기 R_1은 2가 작용기로서, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기(alkyl group)에 의해 치환되거나 또는 비치환된, C_{1-}

$_5$의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기(alkylenyl group), C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌기(alkenylenyl group), C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐렌기(alkynylenyl group), C_{3-10}의 사이클릭 알킬렌기(cyclicalkylenyl group), C_{5-10}의 아릴렌기(arylenyl group)이고,

[0021] 상기 R_2는 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{3-10}의 사이클릭 알킬기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기; 또는 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴기임.

[0022] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 아미노산 추출 공정을 수행하는, 연속 반응기로서, 상기 연속 반응기는 아미노산 추출 공정부, 가수분해 공정부, 및 중화 공정부의 세 부분으로 구성되어 있으며, 상기 아미노산 추출 공정부 및 상기 가수분해 공정부는 적어도 하나 이상의 반응조를 구비하는 것이고, 아미노산 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정을 순환적으로 수행함으로써 광학적으로 순수한 아미노산을 수득하는, 연속 반응기를 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본원의 구현예들에 따르면, 아미노산 추출 공정 동안 라세미화 촉매로서 구리 이온 및/또는 피리독살-5'-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)를 이용할 수 있으며, 추출 공정 완료시까지 라세미화 촉매인 상기 피리독살-5'-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)는 분해되지 않을 수 있다.

[0024] 본원의 구현예들에 따르면, 상기 구리 이온 및/또는 상기 피리독살-5'-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)가 유기층으로 이동하지 않게 되어, 키랄선택적 추출과 아미노산 라세미화가 동시에 일어날 수 있어 키랄변환 수율을 개선할 수 있다.

[0025] 본원의 구현예들에 따르면, 연속 반응기를 통해 키랄선택적 액-액 추출과 라세미화를 동시에 진행하여 수용액상의 아미노산을 매우 높은 키랄선택성으로 추출할 수 있다.

[0026] 본원의 구현예들에 따르면, 연속 반응기를 통해 연속공정으로 반응함으로써, 수용액층의 아미노산을 모두 L-아미노산 또는 DL-아미노산을 모두 D-아미노산으로, 또는 D-아미노산 또는 DL-아미노산을 모두 L-아미노산으로 광학변환시켜 순수한 아미노산을 수득할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1a는, 본원의 일 실시예에 있어서, 아미노산 키랄추출제로서 종래의 바이나프톨 알데하이드 유도체 화합물을 사용하여 액-액 키랄 추출 방법 (enantioselective liquid-liquid extraction)을 수행한 사진이다.

도 1b는, 본원의 일 실시예에 있어서, 키랄추출제로 t-부틸케톤 유도체인 화합물 1을 사용하여 액-액 키랄 추출 방법을 수행한 사진이다.

도 2는, 본원의 일 실시예에 있어서, t-부틸케톤을 포함하지 않는 종래의 바이나프톨 유도체-페닐알라닌과 화합물 1-페닐알라닌의 이민결합의 구조적인 차이점을 나타낸 것이다.

도 3a는, 본원의 일 실시예에 있어서, 종래의 ELLE 방법의 한계를 도식적으로 설명한 것이다.

도 3b는, 본원의 일 실시예에 있어서, 라세미화와 커플링된 거울상 선택적 추출(EECR; Enantioselective extraction coupled with racemization) 공정을 도식적으로 설명한 것이다.

도 4는, 본원의 일 실시예에 있어서, 페닐알라닌의 키랄선택적 추출을 통해 수득한 유기층을 재결정하여 얻은 화합물 1-페닐알라닌의 결정구조를 나타낸다.

도 5a는, 본원의 일 실시예에 있어서, EECR 공정과 가수분해 공정 및 중화 공정을 연속으로 연결하여 모든 공정을 연속으로 수행하는 연속 반응 시스템(CRS; continuous reaction system)의 개략도를 나타낸다.

도 5b는, 본원의 일 실시예에 있어서, 연속 반응기 도면에 따른 실험장치를 사용하여 페닐알라닌의 EECR/가수분해 연속공정 실험을 수행한 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현에 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0029] 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.

[0030] 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.

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

[0032] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 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.

[0033] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

[0034] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬(기)"은, 각각, 선형 또는 분지형의 C_{1-20} 알킬(기)을 포함하는 것일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 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.

[0035] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬렌(기)는, 각각, 선형 또는 분지형의 C_{1-20} 알킬렌(기)를 포함하는 형태의 2가의 탄화수소기를 의미하는 것으로서, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데실렌, 운데실렌, 도데실렌, 트리데실렌, 테트라데실렌, 펜타데실렌, 헥사데실렌, 헵타데실렌, 옥타데실렌, 노나데실렌, 에이코사닐렌, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0036] 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 가의 탄화수소기를 의미하는 것으로서, 선형 또는 분지형의, C_{2-20} 알케닐(기)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0037] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알케닐렌(기)"는, 상기 정의된 알케닐(기)를 포함하는 형태의 2가의 탄화수소기를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0038] 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 가의 탄화수소기를 의미하는 것으로서, 선형 또는 분지형의, C_{2-20} 알키닐(기)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0039] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알키닐렌(기)"는, 상기 정의된 알키닐(기)를 포함하는 형태의 2가의 탄화수소기를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0040] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아릴(기)"은, 아렌 (arene)의 하나 이상의 링에 존재하는 수소 원자의 제거에 의해 형성되는 1 가의 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.

[0041] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아릴렌(기)"는, 상기 정의된 아릴(기)를 포함하는 형태의 2가의 탄화수소를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0042] 본원 명세서 전체에서, 용어 "시클로알킬(기)"은 포화 탄화수소 고리를 가지는 1 가의 작용기의 형태로서, C_{3-8} 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.

[0043] 본원 명세서 전체에서, 용어 "시클로알킬렌(기)"는, 상기 정의된 시클로알킬(기)를 포함하는 형태의 2가의 탄화수소를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0044] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알콕시(기)"는 상기 정의된 알킬기와 산소 원자가 결합된 형태로서, C_{1-20} 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.

[0045] 본원 명세서 전체에서, 용어 "할로겐기"는 주기율표의 17 족에 속하는 할로겐 원소가 작용기의 형태로서 화합물에 포함되어 있는 것을 의미하는 것으로서, 상기 할로겐 원소는, 예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0046] 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.

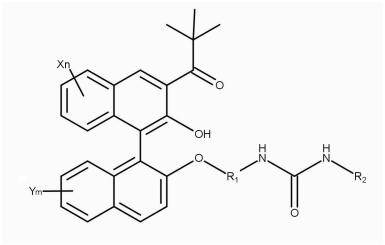
[0047] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0048] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.

[0050] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.

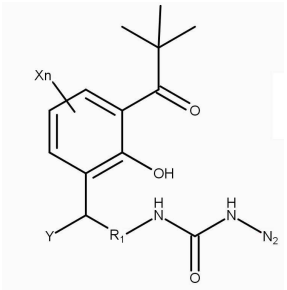
[0052] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체, 또는 하기 화학식 2로서 표시되는 t-부틸케톤 유도체를 키랄 추출제로서 이용하는 것을 포함하며, 수용액 상의 아미노산의 라세미화 및 키랄 선택적 액-액 추출을 동시에 수행하는, 아미노산 추출 공정을 제공한다:

[0053] [화학식 1]



[0054] ;

[0055] [화학식 2]



[0056] ;

[0057] 상기 화학식 1 또는 상기 화학식 2에서,

[0058] 상기 X는, 각각 독립적으로, 수소; 할로겐기; 아미노기; 니트로기; 시아노기; 포밀기; 카르복실기; C_{1-10}의 알킬카르보닐기; C_{6-10}의 아릴기; C_{1-10}의 알콕시기; 및 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 및 C_{6-10}의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0059] 상기 Y는, 각각 독립적으로, 수소; 할로겐기; 아미노기; 니트로기; 시아노기; 포밀기; 카르복실기; C_{1-10}의 알킬카르보닐기; C_{6-10}의 아릴기; C_{1-10}의 알콕시기; 및 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 및 C_{6-10}의 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0060] 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

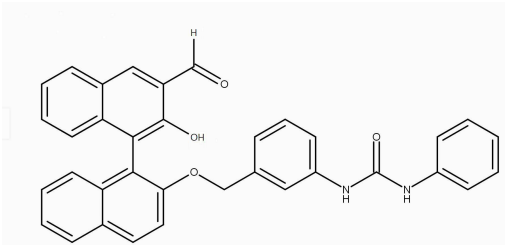
[0061] 상기 R_1은 2가 작용기로서, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기(alkyl group)에 의해 치환되거나 또는 비치환된, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기(alkylenyl group), C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌기(alkenylenyl group), C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐렌기(alkynylenyl group), C_{3-10}의 사이클릭 알킬렌기(cyclicalkylenyl group), C_{5-10}의 아릴렌기(arylenyl group)이고,

[0062] 상기 R_2는 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{3-10}의 사이클릭 알킬기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기; 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 C_{2-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기; 또는 할로겐기 또는 OH로 치환 또는 비치환된 아릴기임.

[0063] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1 또는 2에 따른 화합물을 제조하는 방법은 기존에 공지된 방법에 따른다.

[0064] 본 발명자들은 하기와 같은 카르보닐기를 갖는 바이나프톨 유도체를 사용하여, 이민 결합을 통해 아미노알코올 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]:

[0065] [종래의 바이나프톨 유도체 화합물]

[0066] 

.

[0067] 이에, 본 기술분야에서는 수용액 상의 아미노산을 빠르게 라세미화함과 동시에 매우 높은 키랄선택성으로 유기층으로 추출하는 라세미화와 커플링된 거울상 선택적 추출 (EECR)의 신규 공정을 이용함으로써, 수용액층의 아미노산 중 최대 50%만을 유기층으로 추출하는 일반적인 액-액 키랄추출 방법 (ELLE; Enantioselective liquid-liquid extraction)의 한계를 극복하고 수용액층의 아미노산을 모두 L-형 또는 D-형으로 광학변환시켜 순수한 광학키랄성을 갖는 아미노산을 제조하는 방법을 제시한다.

[0068] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 상기 t-부틸케톤 유도체는 광학적으로 순수한 형태로서 사용될 수 있다.

[0069] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 수용액 상의 아미노산을 라세미화 및 키랄선택적 액-액 추출(ELLE; Enantioselective liquid-liquid extraction)을 동시에 수행하는 것을 라세미화와 커플링된 거울상 선택적 추출(EECR; Enantioselective extraction coupled with racemization) 공정 기술이라고 명명한다.

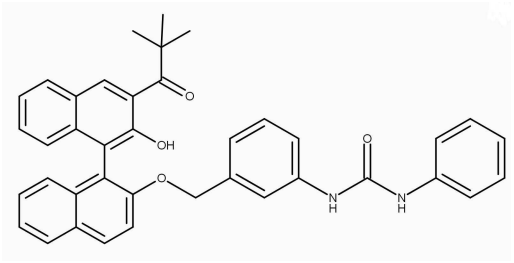
[0070] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 키랄 추출제는 아미노산의 L/D 광학변환을 위한 용도로 사용되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0071] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 키랄 추출제는 약 95% 이상의 키랄선택성을 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 키랄 추출제는 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상일 수 있다.

[0072] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 상기 t-부틸케톤 유도체는 (S)형 또는 (R)형의 광학이성질체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

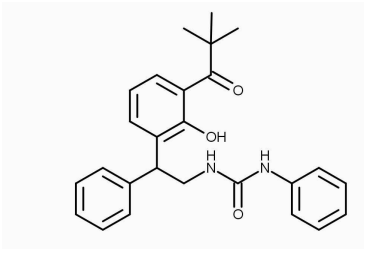
[0073] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 또는 상기 t-부틸케톤 유도체는 하기 화합물 1 또는 하기 화합물 2를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0075] [화합물 1]

[0076] 

,

[0077] [화합물 2]

[0078] 

.

[0079] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화합물 1과 상기 화합물 2는 (S)형 또는 이의 에난티오머(enantiomer)인 (R)형도 사용 가능하다.

[0080] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 및 상기 t-부틸케톤 유도체는 각각 아미노산과 결합하여 이민을 형성하는 카르보닐기(C=O)를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0081] 본원의 일 구현예에 따르면, 광학 분할의 원리는 이민 화합물의 안정성 차이에 기인하며, 광학 분할될 수 있는 알파아미노산의 대표적인 예시는 하기 화학식 3의 화합물로 나타낼 수 있으며, 분자 내의 부재탄소에 의해 L-형 또는 D-형의 광학이성질체가 존재할 수 있다:

[0082] [화학식 3]

[0083] NH_2CHR_3COOH

[0084] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식에서 R_3는 수소를 제외한 1가의 유기기 (organic group) 또는 할로겐기이고, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 알케닐기, 치환 또는 비치환된 사이클릭 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴기일 수 있다.

[0085] 본원의 일 구현예에 따르면, 본원의 상기 화학식 1로 표시되는 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체의 S-형 광학이성질체의 경우는 D-형 아미노산을 선택적으로 추출하며, 상기 t-부틸케톤 바이나프톨 유도체의 R-형 광학이성질체의 경우는 L-형 아미노산을 선택적으로 추출할 수 있다.

[0086] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아미노산 추출 공정 동안 라세미화 촉매인 구리 이온 및/또는 피리독살-5'-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)가 수용액 층에 존재하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0087] 종래 키랄선택적 액-액 추출은 라세믹 혼합물 중 한쪽만을 추출함으로써 이론적인 수율이 50%에 그치는 한계가 있으며, 수용액층에 남아 있는 아미노산을 라세미화할 경우에 라세미화 촉매인 금속 이온이 유기층으로 이동함으로써 유기층이 금속 이온으로 오염되고 수용액층의 아미노산은 라세미화가 더 이상 진행되지 못하기 때문에 수용액층에 남아있는 아미노산을 사용하지 못하는 어려움이 있다.

[0088] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 금속 이온 촉매는 라세미화 촉매로서 사용될 수 있다.

[0089] 본원의 일 구현예에 따르면, 아미노산 추출 공정 동안 라세미화 촉매로서 구리 이온 및/또는 피리독살-5’-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)를 이용할 수 있으며, 추출 공정 완료시까지 라세미화 촉매인 상기 피리독살-5’-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)은 분해되지 않을 수 있다.

[0090] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 구리 이온 및/또는 상기 피리독살-5’-포스페이트(pyridoxal-5′-phosphate)가 이동하지 않게 되어, 키랄선택적 추출과 아미노산 라세미화가 동시에 일어날 수 있어 키랄변환 수율을 개선할 수 있다

[0091] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 키랄추출제는 수용액층의 상기 금속 이온 촉매를 유기층으로 이동하여 오염시키는 것을 방지하여, 키랄선택적 추출과 아미노산 라세미화가 동시에 일어날 수 있도록 하는 원리를 제공함으로써, 상기 아미노산의 이론적인 키랄변환 수율을 50%에서 100%로 크게 개선시킬 수 있다.

[0092] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 피리독살-5'-포스페이트는 약 4 mol%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 피리독살-5'-포스페이트는 약 4 mol%, 약 3.5 mol%, 약 3 mol%, 약 2.5 mol%, 약 2 mol%, 약 1.5 mol%, 또는 약 1 mol%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 피리독살-5'-포스페이트는 약 1 mol%일 수 있다. 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 피리독살-5'-포스페이트가 약 5 mol% 이상이면, 라세미화의 속도는 증가하나 비용이 증가하고, 구리 이온의 양도 증가시켜야 하며, 이에 따라, 구리 이온의 침전이 생길 수 있는 단점이 있다.

[0093] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 구리 이온은 약 2.5 mol%인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 구리 이온은 약 2,5 mol%, 약 2 mol%, 약 1.5 mol%, 약 1 mol%, 또는 약 0.5 mol%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 구리 이온은 약 0.5 mol%일 수 있다.

[0095] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 아미노산 추출 공정을 수행하는, 연속 반응기로서, 상기 연속 반응기는 아미노산 추출 공정부, 가수분해 공정부, 및 중화 공정부의 세 부분으로 구성되어 있으며, 상기 아미노산 추출 공정부 및 상기 가수분해 공정부는 적어도 하나 이상의 반응조를 구비하는 것이고, 아미노산 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정을 순환적으로 수행함으로써 광학적으로 순수한 아미노산을 수득하는, 연속 반응기를 제공한다.

[0096] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아미노산 추출 공정부와 상기 가수분해 공정부 사이에 위치하는 제 1 연결관 (U1), 및 상기 가수분해 공정부와 상기 중화 공정부 사이에 위치하는 제 2 연결관 (U2)을 포함하고, 상기 중화 공정부는 제 3 연결관 (U3)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0097] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아미노산 추출 공정부에 투입구를 통해 라세미 아미노산 (L-아미노산, D-아미노산 또는 DL-아미노산) 수용액을 연속적으로 투입하며, 및 상기 라세미 아미노산 수용액보다 비중이 큰 유기용매에 용해된 키랄 선택적 수용체 용액을 연속적으로 투입한다.

[0098] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아미노산 추출 공정부에서 상기 아미노산 수용액 및 상기 유기용매가 혼합되어 이민이 형성되며, 이민을 포함하는 유기용매는 P1 (펌프 1)을 통해 상기 가수분해 공정부로 유입되고, 상기 이민을 포함하지 않는 아미노산 수용액은 P5 (펌프 5)를 통해 다시 상기 아미노산 추출 공정부로 되돌아간다.

[0099] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 이민을 포함하는 유기용매는 상기 가수분해 공정부로 이동하여, 유기용매 및 거울상 이성질체적으로 순수한 아미노산을 함유하는 수성층으로 나뉘어진다. 제 2 연결관 (U2)에서 이동하는 유기층은 중화를 위해 제 3 연결관 (U3)으로 이동하며, 상기 U3에서 중화 공정이 수행된다.

[0100] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 연속 반응기 내에서 상기 키랄 선택적 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정이 재순환되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0101] 본원의 구현예들에 따르면, 연속 반응기를 통해 키랄선택적 액-액 추출과 라세미화를 동시에 진행하여 수용액

상의 아미노산을 유기층으로 매우 높은 키랄선택성으로 추출할 수 있다.

[0102] 본원의 구현예들에 따르면, 연속 반응기를 통해 연속공정으로 반응함으로써, 수용액층의 아미노산을 모두 L-아미노산 또는 DL-아미노산을 모두 D-아미노산으로, 또는 D-아미노산 또는 DL-아미노산을 모두 L-아미노산으로 광학변환시켜 순수한 아미노산을 수득할 수 있다.

[0104] 이하, 실시예를 참조하여 본원을 좀더 자세히 설명하지만, 본원은 이에 제한되는 것은 아니다.

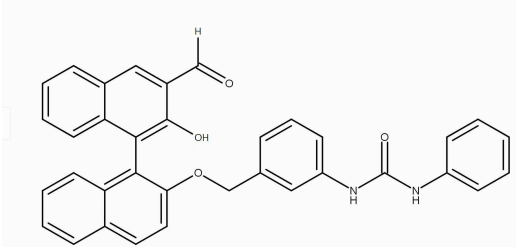
[0107] **[실시예]**

[0108] **<실시예 1: 페닐알라닌에 대한 EECR 및 가수분해 5회 반복 공정>**

[0109] **유기층과 수용액층의 제조:** D-페닐알라닌 (0.66 g, 4.0 mmol), NaOH (0.164 g, 4.08 mmol), 피리독살-5'-포스페이트 (PLP; pyridoxal-5'-phosphate) (0.011 g, 0.04 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.01g, 0.04 mmol)을 물 (2 ml)에 녹여 수용액층을 제조하였고, (*R*)-화합물 1 (0.60 g, 1.0 mmol), Aliquat-336 (0.43 g, 1.05 mmol)을 $CDCl_3$ (1.0 mL)에 녹여 유기층을 제조하였다.

[0110] 도 1a는 아미노산 키랄추출제로서 종래의 하기 바이나프톨 알데하이드 유도체 화합물을 사용하여 액-액 키랄 추출 방법 (enantioselective liquid-liquid extraction)을 수행한 사진이며, 수용액층의 페닐알라닌을 라세미화하기 위해 Cu^{2+}/PLP 촉매를 첨가하여 액-액 키랄 추출 방법 (enantioselective liquid-liquid extraction)을 시도할 경우, Cu^{2+} 이온이 유기층으로 이동하여 오염시킨다는 것을 나타낸다. 이로 인해 더 이상 액-액 키랄 추출 방법을 시도할 수 없게 된다.

[0111] [종래의 바이나프톨 유도체 화합물]

[0112] 

.

[0113] 도 1b는, 키랄추출제로 t-부틸케톤 유도체인 화합물 1을 사용하여 액-액 키랄 추출 방법을 수행한 사진이며, 수용액층의 페닐알라닌을 라세미화하기 위해 Cu^{2+}/PLP 촉매를 첨가하여 액-액 키랄 추출 방법을 시도한 결과를 나타낸다. 페닐알라닌을 추출하고 가수분해한 후 다시 페닐알라닌을 추출하는 실험을 5회 반복하였음에도 불구하고, 상기 수용액층의 Cu^{2+} 이온이 그대로 수용액층에 머물러 있음을 알 수 있다. 수용액층의 아미노산의 키랄성을 HPLC로 분석한 결과 라세미화 상태가 계속 유지되고 있음을 알 수 있다.

[0114] 도 2는, t-부틸케톤을 포함하지 않는 바이나프톨 유도체-페닐알라닌과 화합물 1-페닐알라닌의 이민결합의 구조적인 차이점 및 화합물 1을 추출제로 사용한 경우, 수용액층의 상기 Cu^{2+} 이온이 유기층으로 이동하지 않는 이유를 설명한 것이다.

[0116] **EECR 공정:** 수용액층과 유기층을 바이알 용기에서 혼합한 후 상온에서 6시간 교반하여 유기층을 분리하였다. 상기 유기층에 대한 ^1H NMR 결과, 이민을 수득한 페닐알라닌의 ~99% 이상이 L-형으로 매우 높은 키랄선택성을 보여주었다.

[0117] 연속 반응기를 통해 연속공정으로 반응함으로써, 수용액층의 아미노산을 모두 L-아미노산 또는 DL-아미노산을 모두 D-아미노산으로, 또는 D-아미노산 또는 DL-아미노산을 모두 L-아미노산으로 광학변환시켜 순수한 아미노산

을 수득할 수 있다.

[0118] 도 3a는, 종래의 ELLE 방법의 한계를 도식적으로 설명한 것이다. 상기 ELLE 방법으로는 수용액층의 아미노산 중 최대 50% 정도 유기층으로 추출할 수 있는 단점이 있다.

[0119] 도 3b는, EECR 공정을 도식적으로 설명하는 것이다. 상기 EECR은 수용액층의 아미노산을 모두 한쪽의 키랄성(최대 100%)으로 가지도록 하여 유기층으로 추출할 수 있다.

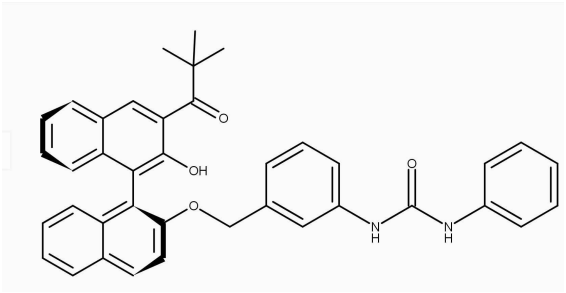
[0120] 도 4는, 페닐알라닌의 키랄선택적 추출을 통해 수득한 유기층을 재결정하여 얻은 화합물1-페닐알라닌의 결정구조를 나타낸다.

[0122] **가수분해 공정:** 라세미화와 커플링된 거울상선택적 추출 (EECR; Enantioselective extraction coupled with racemization) 공정에 의해 아미노산을 추출한 유기층을 염산 수용액 (1.0 *N*, 2 mL)과 혼합하여 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 유기층의 아미노산이 모두 수용액층으로 이동하였으며 ^{1}H NMR을 통해 상기 유기층이 EECR 공정 시작 전의 상태로 되돌아갔음을 확인하였다.

[0124] **EECR 및 가수분해 공정의 5회 반복:** 가수분해 공정 후 회수한 유기층을 Na_2CO_3 수용액을 주입하여 중화시키고, 상기 EECR 공정에서 사용된 수용액층에 아미노산을 1당량 추가한 후 함께 혼합하고 교반하여 상기 EECR 공정을 수행하였고, 유기층에 대해 가수분해 공정을 실시하였다. 이러한 방법으로 EECR/가수분해 공정을 모두 5회 반복하였다.

[0126] **광학적으로 순수한 페닐알라닌의 회수:** EECR/가수분해 공정을 모두 5회 반복하며 가수분해 공정에서 수득한 각각의 페닐알라닌 수용액에 대해 HPLC로 광학순도를 측정한 결과, L-형의 페닐알라닌이 평균 98.7%였다. 상기 수용액에 NaOH 2.0 N수용액을 첨가하여 pH를 6.0으로 맞추었으며 침전으로 생긴 페닐알라닌 0.55g을 고체로 수득하였다 (화합물 1을 기준으로 수율 343 %). 이때, 페닐알라닌의 이민형성률은 5 회 동안 90% 내지 95%를 유지하였다.

[0127] [화합물 1-(S)형]

[0128] 

.

[0130] **<실시예 2: 알라닌에 대한 EECR 및 가수분해 공정 5회 반복실험>**

[0131] 알라닌에 대해 상기 실시예 1의 방법과 동일하게 EECR/가수분해 공정을 5회 반복하였다. 상기 알라닌의 경우 유기층의 이민 형성률이 약 60%이었으며 가수분해를 통해 수득한 알라닌 수용액을 pH 6.0으로 맞추고 에탄올 용매를 첨가하여 광학순도 96.3%의 고체 알라닌 화합물 0.13 g을 수득하였다.

[0132] 수율: 146 % (화합물 1을 기준으로 함).

[0134] **<실시예 3: 루이신에 대한 EECR/가수분해 공정 5회 반복실험>**

[0135] 루이신에 대해 상기 실시예 1과 동일하게 EECR/가수분해 공정을 5회 반복하였다. 가수분해를 통해 수득한 루이신 수용액의 pH를 6.0으로 맞추어 광학순도 98.3%의 고체 루이신 화합물 0.52g을 수득하였다. 이때, 루이신의

이민 형성률은 5회 동안 70% 내지 80%를 유지하였다.

[0136] 수율: 397% (화합물 1을 기준으로 함).

[0138] **<실시예 4: 이소루이신에 대한 EECR/가수분해 공정 5회 반복실험>**

[0139] 이소루이신에 대해 상기 실시예 1과 동일하게 EECR/가수분해 공정을 5회 반복하였다. 상기 이소루이신의 경우 상온에서의 라세미화가 매우 느리기 때문에, EECR 공정 후 라세미화를 위해 수용액층의 온도를 40℃ 내지 60℃로 4시간 유지하였다. 가수분해를 통해 수득한 이소루이신 수용액의 pH를 6.0으로 맞추어 광학순도 98.3%의 이소루이신 고체화합물 0.50g을 수득하였다. 이때, 이소루이신의 이민 형성률은 5회 동안 약 80%를 유지하였다.

[0140] 수율: 382% (화합물 1을 기준으로 함).

[0142] **<실시예 5: 발린에 대한 EECR/가수분해 공정 5회 반복실험>**

[0143] 발린에 대해 상기 실시예 1과 동일하게 EECR/가수분해 공정을 5회 반복하였다. 상기 발린의 경우 상온에서의 라세미화가 매우 느리기 때문에 EECR 공정 후 라세미화를 위해 수용액층의 온도를 70℃로 4시간 유지하였다. 가수분해를 통해 수득한 발린 수용액의 pH를 6.0으로 맞추어 광학순도 98.5%의 L-발린 0.60 g을 수득하였다. 이때, 발린의 이민 형성률은 5회 동안 70% 내지 80%를 유지하였다.

[0144] 수율: 513 % (화합물 1을 기준으로 함).

[0146] **<실시예 6: 트립토판에 대한 EECR/가수분해 공정 5회 반복실험>**

[0147] 트립토판에 대해 상기 실시예 1과 동일하게 EECR/가수분해 공정을 5회 반복하였다. 라세미화는 상온에서 이루어졌다. 가수분해를 통해 수득한 트립토판 수용액의 pH를 6.0으로 맞추어 광학순도 98.7%의 L-트립토판 0.63g을 수득하였다. 이때, 트립토판의 이민 형성률은 5회 동안 약 80%를 유지하였다.

[0148] 수율: 308% (화합물 1을 기준으로 함).

[0150] **<실시예 7: 메티오닌에 대한 EECR/가수분해 공정 5회 반복실험>**

[0151] 메티오닌에 대해 상기 실시예 1과 동일하게 EECR/가수분해 공정을 5회 반복하였다. 라세미화는 상온에서 이루어졌다. 가수분해를 통해 수득한 메티오닌 수용액의 pH를 6.0으로 맞추어 광학순도 98.8%의 L-메티오닌 0.55 g을 수득하였다.

[0152] 수율: 369% (화합물 1을 기준으로 함).

[0154] **<실시예 8: 연속반응기를 이용한 페닐알라닌의 EECR/가수분해 연속공정 실험>**

[0155] 도 5a는 EECR 공정과 가수분해 공정 및 중화 공정을 연속으로 연결하여 모든 공정을 연속으로 수행하는 연속 반응 시스템(CRS; continuous reaction system)의 개략도를 나타낸다.

[0156] 도 5b는 도 5a의 연속 반응기 도면에 따른 실험장치를 사용하여 페닐알라닌의 EECR/가수분해 연속공정 실험을 수행하는 도면이다.

[0157] 도 5a에 따른 연속반응기는 각각 아미노산 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정을 수행하는 3 단계로 구성된다. 상기 아미노산 추출 공정은 연속 교반식 반응조 R1 내지 R3에서 수행되며, 이것은 유기층 및 수성층으로 반응 혼합물의 분리를 허용하는 제 1 연결관 (U1)으로 유동된다. 연동 펌프 P1는 분리된 유기층을 상기 U1에서 이민의 가수 분해를 운반하는 가수분해 공정부의 연속적 교반 반응기 챔버들 R4 내지 R6로 이동한다. 제 2 연결관 (U2)에서 층의 후속 분리는 유기층 및 거울상 이성질체적으로 순수한 아미노산을 그것의 HCl 염으로서 함유하는 상기 수성층을 제공한다. 상기 U2로부터 유동하는 산성 유기층은 R1으로 재순환되기 전에 중화를 위해 제 3 연결관 (U3)으로 이동하며, 여기에서 신규 EECR 사이클이 시작된다. 상기 과정 동안, 추가 출발 L-AA (또는 DL-AA)는 상기 반응조 R1에 또한 공급되어 L-AA (또는 DL-AA)의 고갈을 보상한다. 이 시스템은 일 측면에서 다른

측면으로 물질을 연속적 이동을 수행하기 위해 잘 알려진 연결관 U-튜브 설계의 확장된 변형이다.

[0158] 상기 아미노산 추출 공정부에서 EECR의 공정이 수행되며, 상기 아미노산 추출 공정부의 수용액은 L-AA인, L-페닐알라닌 (6.0 g, 32 mmol), PLP (0.03 g, 0.12 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.015 g, 0.06 mmol)을 첨가하여 물 (20 mL)에 용해한 후, NaOH를 첨가하여 pH를 12.0으로 맞추어 제조하였다. S형-t-부틸케톤 바이나프톨 유도체 (화합물 1) (4.5 g, 7.6 mmol), Aliquat 336 (4.3 g, 8.5 mmol)을 메틸렌클로라이드 (methylenechloride) 용매 (40 mL)에 용해함으로써 유기층을 제조하였다:

[0159] 상기 아미노산 추출 공정부에 상기 수용액을 먼저 채우고 상기 유기층을 흘려주어 EECR 공정이 충분히 진행되도록 한 후, 상기 U1의 유기층을 염산 수용액 (2.0 N, 20 mL)이 채워진 가수분해 부분쪽으로 P1 (펌프 1)을 통해 이동시키고, 가수분해가 충분히 이루어지도록 하며 U2에서 분리된 유기층을 Na_2CO_3 수용액 (1.0 N, 5 mL)이 채워진 중화 반응부인 U3쪽으로 P3를 통해 이동시켰다. 상기 중화 공정부를 통과한 유기층은 다시 처음 반응기인 R1으로 P4를 통해 되돌아갔다. 첫번째 아미노산 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정을 수동으로 주의하여 반응을 진행하면, 두번째 아미노산 추출 공정, 가수분해 공정 및 중화 공정부터는 자동으로 반응이 진행된다. 상기 아미노산 추출 공정부의 수용액층에 들어있는 페닐알라닌이 화합물 1에 대하여 약 1당량씩 줄어들게 되면 수동으로 그에 해당하는 페닐알라닌 1당량 (1.5 g)을 NaOH와 함께 고체상태로 첨가하였다. 이러한 방식으로 48시간 동안 연속공정장치를 작동시켰다.

[0160] 처음에 사용된 6.0 g의 페닐알라닌 이외에 추가로 들어간 페닐알라닌은 모두 7.5 g이었다. 연속공정장치의 작동을 마치고 가수분해 부분의 수용액층을 분리한 후 pH를 6.0으로 맞추어 고체 페닐알라닌 6.0 g (32 mmol, 광학순도 98.7%)을 수득하였다. 이것은 상기 화합물 1을 기준으로 할 때, 421%의 수율에 해당하며, 사용된 페닐알라닌 13.5 g을 기준으로 할 때, 44%의 수율에 해당한다 (아미노산 추출 공정부의 수용액에는 약 4 g 정도의 페닐알라닌이 남아있으므로 실제의 수율은 50%를 훨씬 초과한다).

[0162] **<실시예 9: 화합물 1과 페닐알라닌의 이민에 대한 결정구조>**

[0163] 상기 화합물 1과 페닐알라닌이 반응하여 만들어진 이민 화합물의 메틸렌클로라이드 용액에서 결정을 수득하였다. 이 결정을 X-선 회절기를 사용하여 구조를 확인하였으며, 하기 표 1은 X-ray 분석 데이터를 나타낸 것이다.

표 1

[0164]

파장	0.71073 Å
결정 시스템	삼사정계
공간 군	P1
단위 셀 차원	a = 10.4978(2) Å α= 114.6704(10)° b = 13.0490(2) Å β= 100.7775(11)° c = 13.8968(3) Å γ= 101.0028(11)°
부피	1620.45(5) $Å^3$
Z	1
밀도 (계산됨)	1.160 Mg/m^3
흡수 계수	0.095 mm^{-1}
F(000)	598
결정 크기	0.200 x 0.200 x 0.100 mm^3
데이터 수집에 대한 쎄타 범위	1.690° 내지 24.152°
인덱스 범위	$-12 \le h \le 12$, $-15 \le k \le 15$, $-15 \le l \le 15$
수집된 반사	43005
독립적인 반사	10296 [R(int) = 0.0386]
쎄타의 완전성= 25.242°	87.9%
흡수 보정	멀티-스캔
정제 방법	F^2에 대한 전체 매트릭스 최소 제곱
데이터/제한/파라미터	10296 / 113 / 816

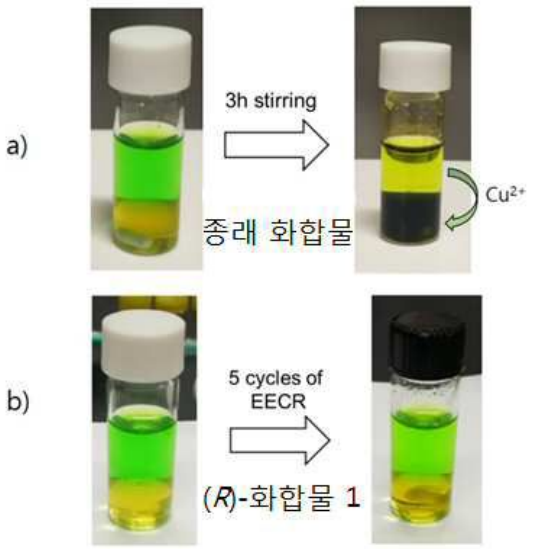
F^{2}에 대한 적합도	1.046
최종 R 인덱스[I>2 시그마 (I)]	R1 = 0.0601, wR2 = 0.1703
R 지수 (모든 데이터)	R1 = 0.0723, wR2 = 0.1845
절대적 구조 파라미터	0.03(3)
가장 큰 차이점. 피크 및 홀	0.827 및 -0.206 e.$Å^{-3}$

[0166] 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.

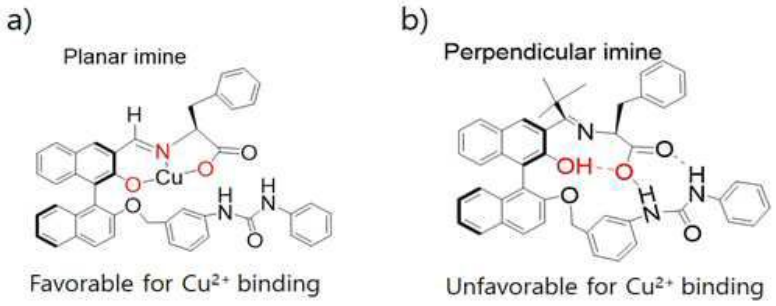
[0167] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

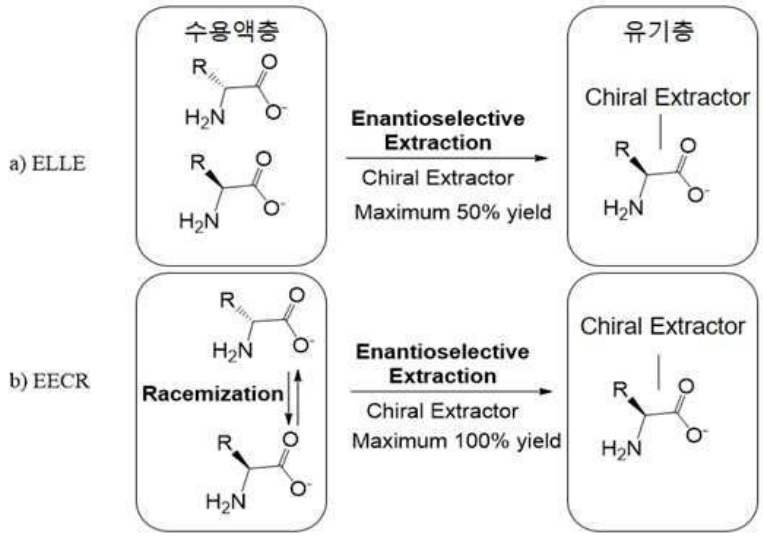
도면1



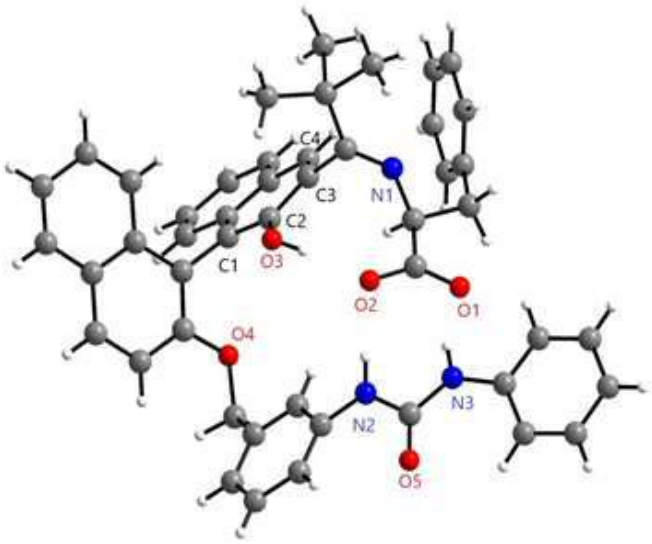
도면2



도면3

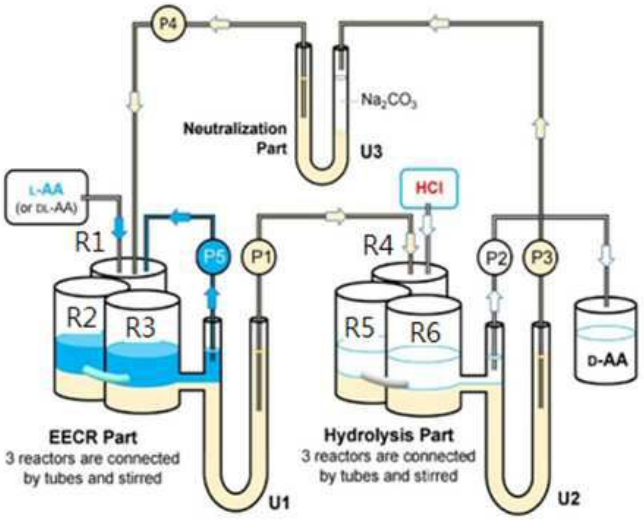

수용액층
유기층
a) ELLE
Enantioselective Extraction
Chiral Extractor
Maximum 50% yield
Chiral Extractor
b) EECR
Racemization
Enantioselective Extraction
Chiral Extractor
Maximum 100% yield
Chiral Extractor

도면4


C4
C3
N1
C2
C1
O3
O2
O1
O4
N2
N3
O5

도면5

a)


P4
Na_2CO_3
Neutralization Part
U3
L-AA (or DL-AA)
HCl
R1
P5
P1
R4
P2
P3
R2
R3
R5
R6
D-AA
EECR Part
3 reactors are connected by tubes and stirred
Hydrolysis Part
3 reactors are connected by tubes and stirred
U1
U2

b)

