



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0029336
(43) 공개일자 2017년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C01B 11/18 (2006.01) B01J 19/24 (2006.01)
C07C 51/42 (2006.01) C07C 63/34 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C01B 11/18 (2013.01)
B01J 19/244 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0126555

(22) 출원일자 2015년09월07일

심사청구일자 2015년09월07일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김우식

서울특별시 송파구 중대로 24 올림픽훼미리타운 108동 1105호(문정동, 올림픽훼미리타운)

유태경

서울특별시 구로구 신도림로 78 신도림3차동아아파트 309동1703호 (신도림동, 신도림3차동아아파트)

우 짜취

경기도 용인시 기흥구 서천동 1

(74) 대리인

손민

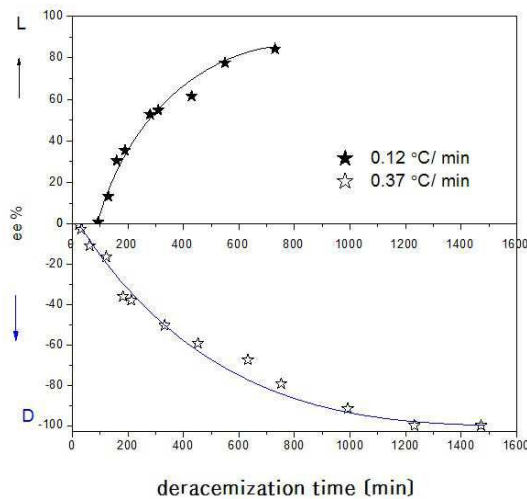
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 테일러 흐름을 이용하여 탈라세미화를 수행하는 방법 및 이를 위한 장치

(57) 요약

본 발명은 테일러 흐름을 이용하여 탈라세미화를 수행하는 방법 및 이를 위한 장치에 관한 것으로, 라세미 혼합물을 탈라세미화 함에 있어 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 둘 경우 보다 빠른 시간 내에 효율적으로 탈라세미화를 수행할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

C07C 51/42 (2013.01)

C07C 63/34 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711023368

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터지원

연구과제명 결정 기능화 공정기술 센터

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교(국제캠퍼스)

연구기간 2015.03.01 ~ 2016.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

라세미 혼합물을 탈라세미화하는 방법에 있어서,

제1 온도(T_1)의 표면을 갖는 내부 원통, 제2 온도(T_2)의 표면을 갖는 외부 원통, 및 상기 내부 원통과 외부 원통 사이에 반응 영역을 구비한 반응기의 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하는 제1단계; 및
상기 외부 원통은 고정하고 내부 원통을 회전시켜 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 교반하는 제2단계를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 라세미 혼합물을 함유하는 유체는 회분식 또는 연속식으로 공급되는 것이 특징인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 라세미 혼합물은 NaClO_4 , 클로피도그렐, 과당, 트레오닌, 카르본, 탈리도마이드, 에탐부톨, 나프록센, 페니실린, 프로프라노롤, 카르베디올 또는 1-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)펜탄-3-온인 것이 특징인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 라세미 혼합물을 함유하는 유체는 라세미 혼합물을 함유하는 수용액인 것이 특징인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, $T_1 = T_2$ 이거나 $T_1 \neq T_2$ 인 것이 특징인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, $T_1 \neq T_2$ 인 경우, T_1 과 T_2 간의 차이는 1 내지 50℃인 것이 특징인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, $1 < T_a/T_{ac} < 160$ (T_a = 제2단계에서 적용한 조건에서의 테일러 수, T_{ac} =임계 테일러 수)인 조건이 되도록 내부 원통의 회전 속도를 조절하는 것이 특징인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 24 시간 이내에 50% 이상의 ee 값을 얻는 것이 특징인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, $T_1 \neq T_2$ 인 경우, 12 시간 이내에 50% 이상의 ee 값을 얻는 것이 특징인 방법.

청구항 10

제1 온도(T_1)의 표면을 갖는 내부 원통, 제2 온도(T_2)의 표면을 갖는 외부 원통, 상기 내부 원통과 외부 원통 사이에 반응 영역, 및 상기 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하기 위한 주입구를 구비하고, 상기 외부 원통은 고정하고 내부 원통을 회전시켜 상기 반응 영역 내의 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 교반하여 라세미 혼합물을 탈라세미화하는 것이 특징인 장치.

청구항 11

제10항에 있어서, 회분식 또는 연속식인 것이 특징인 장치.

청구항 12

제10항에 있어서, $T_1 = T_2$ 이거나 $T_1 \neq T_2$ 인 것이 특징인 장치.

청구항 13

제10항에 있어서, 내부 원통과 외부 원통은 발열 또는 흡열용 열 교환기에 의해 온도가 조절되는 것이 특징인 장치.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 테일러 흐름을 이용하여 탈라세미화를 수행하는 방법 및 이를 위한 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유기물 및 무기물 중에는 원자 구조는 같으나 하나의 키랄 중심(chiral center)을 중심으로 원자의 배치가 거울상처럼 같은 두 물질이 존재한다. 이를 에난티오머(enantiomer)라고 말한다. 예를 들어, 우리 몸을 구성하는 아미노산의 경우 아민기와 카복실기가 붙어있는 탄소 원자를 키랄 중심으로 삼아 두 가지 거울상이 존재할 수 있으며, 이들을 각각 L-형(L-form)과 D-형(D-form)이라고 부른다.

[0003] 한편, 비키랄성 화합물인 NaClO_4 용액은 저어주면 자발적으로 순수한 L-형 또는 D-형 구조를 갖고 결정화하기도 한다. 또한, 생물체에 존재하는 아미노산은 전부 L-형으로 이루어져 있으며 원자구조가 같다고 해도 D-형의 아미노산이 들어올 경우 인체 내에서 작용을 하지 않거나 부작용을 일으킨다고 알려져 있다. 반대로 신체 내의 당류의 경우 전부 D-형을 가지고 있다고 알려져 있다. 따라서, 제약분야에서는 한가지 거울상의 유기물 및/또는 무기물을 제조하는 것이 부작용 감소 및 고성능 의약품 제조에 가장 중요하다. 일반적으로 유기물 및/또는 무기물을 합성할 때는 이 두 거울상이 거의 동일하게 만들어지며, 이렇게 동일한 양이 섞여있는 혼합물을 라세미 혼합물(racemic mixture)라고 부른다. 제조된 라세미 상태의 물질을 한쪽 거울상으로 바꾸는 반응을 탈라세미화(deracemization)라고 한다.

[0004] 기존의 탈라세미화 공정은 잘 혼합되는 배치 반응기에서 반응기의 온도를 올렸다 내렸다 하는 방식을 사용해서 한쪽 거울상의 비율(ee)을 서서히 올리는 방법을 주로 사용하였다(Science 1990, 16, 975; Phys. Rev. Lett. 2005, 94, 065504; Crys. Growth. Deg. 2007, 7, 553; Crys. Growth. Deg. 2009, 9, 4802; Crys. Growth. Deg. 2013, 13, 3498). 이때 거울상의 %가 처음 생성될 때 약간 많은 거울상 쪽으로 집중되기 시작하여 51:49에서 99:1 정도로 변화하는 탈라세미화 현상이 일어나게 된다. 하지만 이 경우 반응시간이 150시간 이상의 장시간이 필요하다는 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 빠른 시간 내에 효율적으로 탈라세미화하는 방법 및 이를 수행하기 위한 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 제1양태는 라세미 혼합물을 탈라세미화하는 방법에 있어서, 제1 온도(T_1)의 표면을 갖는 내부 원통, 제2 온도(T_2)의 표면을 갖는 외부 원통, 및 상기 내부 원통과 외부 원통 사이에 반응 영역을 구비한 반응기의 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하는 제1단계; 및 상기 외부 원통은 고정하고 내부 원통을 회전시켜 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 교반하는 제2단계를 포함하는 것이 특징인 방법을 제공한다.

[0007] 본 발명의 제2양태는 제1 온도(T_1)의 표면을 갖는 내부 원통, 제2 온도(T_2)의 표면을 갖는 외부 원통, 상기 내부 원통과 외부 원통 사이에 반응 영역, 및 상기 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하기 위한 주입구를 구비하고, 상기 외부 원통은 고정하고 내부 원통을 회전시켜 상기 반응 영역 내의 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 교반하여 라세미 혼합물을 탈라세미화하는 것이 특징인 장치를 제공한다.

[0008] 이하 본 발명을 자세히 설명한다.

[0009] 본 발명에서는 라세미 혼합물을 탈라세미화 함에 있어 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 둘 경우 보다 빠른 시간 내에 효율적으로 탈라세미화를 수행할 수 있음을 발견하였다. 또한, 본 발명에서는 이러한 테일러 흐름을 생성시키는 내부 원통과 외부 원통의 표면 온도 간에 차이를 둘 경우 탈라세미화가 더욱 빠르게 가속화되는 것을 발견하였다. 본 발명은 이에 기초한다.

[0010] "테일러 흐름"은 두 동심원통 사이에 유체가 흐를 때 내부원통이 회전하면 내부원통 가까이에 있는 유체의 입자들이 원심력에 의하여 외부원통 방향으로 추진력을 받아 불안정한 상태가 되어 내부원통의 축방향을 따라 규칙적으로 서로 반대방향인 고리쌍의 배열로 형성하는 와류를 의미하며, "쿠에트-테일러 흐름"이라 불리기도 한다.

[0011] 테일러 흐름을 발생시키는 장치는 동일한 축을 가지는 두 개의 원통 사이에서 유체가 흐르고, 흐름을 발생시키기 위해서 축을 기준으로 내부 원통을 회전시킨다. 이 회전을 구동력으로 유체의 흐름이 발생하고, 회전속도에 따라 흐름이 변한다. 낮은 회전속도에서는 층류가 발생하지만 회전 속도가 증가하면서 속도 분포가 층류에서 벗어나고, 이 유동은 불안정성을 보이며 내부 원통을 감싸는 반복되는 와류를 발생시키고, 회전 속도가 더 증가함에 따라 다양한 구조의 흐름이 발생한다.

[0012] 이러한 테일러 유동에서는 무차원 수인 테일러 수(Ta)를 흐름 특성의 기준으로 한다. 테일러 수는 아래 수학적

1과 같이 정의된다.

[수학식 1]

$$Ta \equiv \frac{\text{Centrifugal Force}}{\text{Viscous Force}} \equiv \frac{\Omega^2 R_1 (R_2 - R_1)^3}{\nu^2}$$

상기 식에서 Ω (rad/s) 는 내부 실린더가 회전하는 속도, R_1 는 내부 원통의 반지름, R_2 는 외부 원통의 내부 반지름, 그리고 ν 는 유체의 동적점도 (m^2/s)를 의미한다. 테일러 수는 유체의 원심력과 점성력의 비를 나타내며 테일러 흐름의 흐름형태를 판단하기 위하여 사용된다.

동일한 축을 가지는 두 개의 원통 사이에 있는 유체가 내부 원통의 회전에 의해서 유동이 변하게 될 때, 내부 원통의 낮은 회전속도에서는 층류 흐름이 형성되다가 내부 원통의 회전속도가 증가함에 따라 특정 회전속도 이상에서 축을 기준으로 반지름 방향의 흐름이 발생한다. 즉 안정적으로 흐르던 층류 흐름에서 연속되는 도넛 모양의 환류로 변한다. 이러한 흐름의 원인은 층류로 흐르던 유체가 내부 원통 회전 속도가 증가함에 따라 원심력이 증가하여 점성력을 능가하게 되기 때문이고 이에 따라 도넛 모양의 흐름이 발생한다. 이처럼 층류 쿠테 흐름에서 유체가 불안정해짐에 따라 발생하는 도넛 모양의 환류가 되는 시점의 테일러 수를 임계 테일러 수 ($Ta_c \approx 1708$)라고 하고, 테일러 수가 임계 테일러 수보다 커지게 되면 주기적인 도넛 모양의 흐름 (테일러 흐름) 이 발생한다. 흐름의 불안정성에 의해서 발생한 와류이지만 그 흐름은 안정적으로 내부 실린더를 감싸 흐른다. 주기적인 각각의 와류 내부에서는 발생하는 흐름에 따라 유체가 잘 섞이나 와류 사이는 서로 단절되어 있는 양상을 보인다.

점차적으로 내부 원통의 회전 속도가 증가하면 그에 따라 다양한 구조의 흐름이 관찰된다. 내부 원통의 회전속도에 따라 내부 원통에서 외부 원통까지 각 방향 (angular direction) 만의 흐름이 존재하는 층류 쿠테 흐름 (Laminar Couette flow) ($Ta/Ta_c < 1$) 으로부터 순차적으로, 내부 실린더를 감싸는 주기적인 도넛 모양의 흐름인 층류 테일러 와류 흐름 (Laminar Taylor vortex flow) ($1 < Ta/Ta_c < 3$), 발생한 도넛 모양의 흐름이 소멸하는 부분과 발생하는 부분이 반복되는 형태의 흐름인 물결치는 와류 흐름 (Wavy vortex flow) ($3 < Ta/Ta_c < 13.3$), 준 주기적인 물결치는 와류 흐름 (Quasy-periodic wavy vortex flow) ($13.3 < Ta/Ta_c < 18$), 약한 난류 와류 흐름 (Weakly turbulent vortex flow) ($18 < Ta/Ta_c < 33$), 난류 테일러 와류 흐름 (Turbulent Taylor vortex flow) ($33 < Ta/Ta_c < 160$), 그리고 난류 ($Ta/Ta_c > 160$) 까지 다양한 구조의 흐름이 발생한다.

진술한 바와 같이, 본 발명에 따른 라세미 혼합물을 탈라세미화하는 방법은,

제1 온도(T_1)의 표면을 갖는 내부 원통, 제2 온도(T_2)의 표면을 갖는 외부 원통, 및 상기 내부 원통과 외부 원통 사이에 반응 영역을 구비한 반응기의 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하는 제1단계; 및

상기 외부 원통은 고정하고 내부 원통을 회전시켜 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 교반하는 제2단계를 포함한다.

상기 제1단계는 테일러 흐름을 발생시킬 수 있는 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하는 단계이다. 상기 유체는 회분식 또는 연속식으로 공급될 수 있다.

본 발명에서 사용하는 용어, "라세미 혼합물(racemic mixture)"은 두 거울상 이성질체가 거의 동등한 양으로 섞여 있는 혼합물을 의미할 수 있다. 본 발명에서 라세미 혼합물은 ee 값(enantiomeric excess value)이 1 이하인 것을 의미할 수 있다.

- [0023] 본 발명의 방법에 따라 탈라세미화 될 수 있는 라세미 혼합물은 특별히 제한되지 않으며, 무기물 또는 유기물을 모두 포함할 수 있다. 구체적으로, 라세미 혼합물은 NaClO_4 , 클로피도그렐, 과당, 트레오닌, 카르본, 탈리도마이드, 에탐부톨, 나프톡센, 페니실린, 프로프라노롤, 카르베디올 또는 1-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)펜탄-3-온 등을 예로 들 수 있다.
- [0024] 본 발명에서는 라세미 혼합물을 유체 내에 포함시켜 테일러 흐름 하에 놓이게 한다. 구체적으로, 본 발명에서 라세미 혼합물을 함유하는 유체는 라세미 혼합물을 함유하는 수용액일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명에서, 라세미 혼합물을 함유하는 유체가 연속식으로 공급되는 경우, 상기 유체가 반응 영역 내에 머무르는 평균체류시간은 수분 내지 수시간, 예컨대 1분 내지 10시간 정도일 수 있다. 이때, 반응 영역의 용량을 상기 평균체류시간으로 나누면 유체의 공급 속도를 계산할 수 있다. 예를 들어, 반응 영역의 용량이 300 ml인 경우, 유체의 공급 속도는 300 ml/분 내지 0.5 ml/분일 수 있다.
- [0026] 본 발명에서, $T_1 = T_2$ 이거나 $T_1 \neq T_2$ 일 수 있다. 즉, 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 등은 테일러 흐름 하에 놓이게 하거나 또는 비등온 테일러 흐름 하에 놓이게 할 수 있다. 바람직하기로, 비등온 테일러 흐름을 적용하는 것이 보다 빠른 탈라세미화에 유리하다.
- [0027] 본 발명에서, $T_1 \neq T_2$ 인 경우, T_1 과 T_2 간의 차이는 1 내지 50°C, 예를 들어 1 내지 10°C, 또는 2 내지 5°C, 구체적으로 3°C일 수 있다. T_1 과 T_2 간의 차이가 1°C 미만인 경우에는 비등온 테일러 흐름을 적용할 때의 이점이 충분히 발휘되지 않을 수 있고 10°C 초과인 경우에는 에너지 소모에 의해 공정이 비효율적일 수 있다.
- [0028] 상기 제2단계는, 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 두어 탈라세미화를 유도하는 단계이다.
- [0029] 본 발명에서는 테일러 흐름을 적용하기 위하여, $1 < T_a/T_{ac} < 160$ (T_a = 제2단계에서 적용한 조건에서의 테일러 수, T_{ac} =임계 테일러 수)인 조건이 되도록 내부 원통의 회전 속도를 조절할 수 있다.
- [0030] 상기한 바와 같은 본 발명에 따른 테일러 흐름을 이용한 탈라세미화를 통해 24 시간 이내에 50% 이상의 ee 값을 얻을 수 있다.
- [0031] 본 발명의 일 실시예에서는 NaClO_4 수용액을 이용하여 탈라세미화 반응을 등은 테일러 흐름 하에서 수행할 경우 24 시간 이내에 80% 이상의 ee 값을 얻을 수 있음을 확인하였다(실시예 1).
- [0032] 또한, 비등온 테일러 흐름을 이용하는 경우, 즉 $T_1 \neq T_2$ 인 경우에는, 12 시간 이내에 50% 이상의 ee 값을 얻을 수 있다.
- [0033] 본 발명의 일 실시예에서는 NaClO_4 수용액을 이용하여 탈라세미화 반응을 비등온 테일러 흐름 하에서 수행할 경우 12 시간 이내에 99% 이상의 ee 값을 얻을 수 있음을 확인하였다(실시예 2).

- [0034] 또한, 본 발명에 따른 탈라세미화 장치는 전술한 바와 같이 제1 온도(T_1)의 표면을 갖는 내부 원통, 제2 온도(T_2)의 표면을 갖는 외부 원통, 상기 내부 원통과 외부 원통 사이에 반응 영역, 및 상기 반응 영역 내에 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 공급하기 위한 주입구를 구비할 수 있다.
- [0035] 본 발명에 따른 탈라세미화 장치는 상기 외부 원통은 고정하고 내부 원통을 회전시켜 상기 반응 영역 내의 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 교반하여 라세미 혼합물을 탈라세미화할 수 있다. 상기 탈라세미화 장치는 회분식 또는 연속식일 수 있다.
- [0036] 본 발명에 따른 탈라세미화 장치는 등은 또는 비등온 테일러 흐름을 이용할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 탈라세미화 장치는 $T_1 = T_2$ 이거나 $T_1 \neq T_2$ 일 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 탈라세미화 장치에서, 내부 원통과 외부 원통은 발열 또는 흡열용 열 교환기에 의해 온도가 조절될 수 있으며, 이로 인해 등은 또는 비등온 테일러 흐름을 반응 영역 내에 발생시킬 수 있다.
- [0038] 본 발명에서, 상기 내부 원통 자체가 발열 또는 흡열용 열 교환기이거나 또는 상기 내부 원통의 내부에 별도의 발열 또는 흡열용 열 교환기를 구비할 수 있다. 또한, 상기 외부 원통 자체가 발열 또는 흡열용 열 교환기이거나 또는 상기 외부 원통의 외부에 별도의 발열 또는 흡열용 열 교환기를 구비할 수 있다.
- [0039] 상기 탈라세미화 장치에서, $T_1 > T_2$ 인 경우, 상기 내부 원통에 발열용 열 교환기가 위치할 수 있다.
- [0040] 상기 탈라세미화 장치에서, $T_1 < T_2$ 인 경우, 상기 내부 원통에 흡열용 열 교환기가 위치할 수 있다.
- [0041] 상기 제1 온도(T_1) 및 제2 온도(T_2)는 사용되는 출발물질 및 이로부터 제조되는 생성물의 종류에 따라 적절히 제어될 수 있다.
- [0042] 상기 탈라세미화의 최종 생성물질은 외부 고정원통에 마련되는 유출포트를 통해 외부로 배출될 수 있다.

발명의 효과

- [0043] 본 발명은 라세미 혼합물을 탈라세미화 함에 있어 라세미 혼합물을 함유하는 유체를 테일러 흐름 하에 둘 경우보다 빠른 시간 내에 효율적으로 탈라세미화를 수행할 수 있다. 특히, 이러한 테일러 흐름을 생성시키는 내부 원통과 외부 원통의 표면 온도 간에 차이가 둘 경우 탈라세미화를 더욱 빠르게 수행할 수 있는 이점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0044] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 탈라세미화 반응용 반응기를 도식적으로 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명에 따라 등은 테일러 흐름을 이용하는 탈라세미화 반응을 수행한 경우, 시간에 따른 ee 값의 변화를 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명에 따른 비등온 테일러 흐름을 이용하는 탈라세미화 반응의 개요도이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 비등온 쿠에트-테일러 반응기를 사용할 경우, 냉각 표면(외부 원통)의

온도, 가열 표면(내부 원통)의 온도 및 반응 영역 내 용액의 평균 온도의 시간에 따른 변화를 나타낸 것이다.

도 5는 비등온 쿠테트-테일러 반응기를 이용한 탈라세미화의 반응 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 등온 테일러 흐름을 이용하는 탈라세미화 반응

도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 탈라세미화 반응용 반응기를 제작하였다.

상기에서 제작한 탈라세미화 반응용 반응기를 사용하여 탈라세미화 반응을 수행하고 그 결과를 조사하였다. 탈라세미화 반응 수행 과정을 구체적으로 설명하면 다음과 같았다.

먼저, 100 ml의 물에 100 g의 NaClO₄를 용해시킨, 33℃의 초기 온도(initial temperature)를 갖는 NaClO₄ 용액을 탈라세미화 반응용 반응기에 넣고 하기 표 1과 같이 각각 다른 냉각 속도(cooling rate)로 최종적으로 20℃까지 냉각시켰다. 이때 냉각 시작 시점으로부터 처음으로 결정을 수득한 시점까지 소요된 시간(induction time)을 측정하고 상기 시점에서 ee 값(enantiomeric excess value)을 측정하고 이를 초기 ee 값으로 하였다.

그 다음, 하기 표 1과 같이 Ta/Ta_c 범위에 따라 산출된 각각 다른 회전속도로 반응기 내부 원통을 회전시켜 탈라세미화를 유도하였다.

[표 1]

range	Flow regime	Presented rotation speed [rpm] (적용된 Ta/Ta _c 값)
Ta/Ta _c <1	Laminar Couette flow	10 (0.9)
1<Ta/Ta _c <3	Laminar Taylor vortex flow	30 (2.7)
3<Ta/Ta _c <13.3	Wavy vortex flow	100 (8.99)
13.3<Ta/Ta _c <18	Quasy-periodic wavy wortec flow	180 (16.20)
18<Ta/Ta _c <33	Weakly turbulent vortex flow	300 (27.00)
33<Ta/Ta _c <160	Turbulent Taylor vortex flow	500 (44.99)

반응기 내 체류시간(bath time)을 달리하면서 각 체류시간에서 ee 값을 측정하여 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

	Solution Concent.	Initial Temp.	Setting Temp.	Cooling rate	Rotation speed	Induction time	Ini. ee	Bath time	Final ee
	[g/100 ml]	[°C]	[°C]	[°C/min]	[rpm]	[min]	[%]	[h]	[%]
1	100	33	20	0.12	500	90	0.81 (L)	10	81.25 (L)
						91	0.769 (L)	10	84.28 (L)
						87	0.629 (D)	10	81.82 (D)
						85	0.412 (D)	1	29.79 (D)
						89	0.6211(D)	1	31.43 (D)
2	100	33	20	0.37	500	24	0.569 (D)	10	63.13 (D)
						26	0.56 (L)	10	67.36 (L)
						29	0.402 (L)	10	66.22 (L)
						26	0.226 (D)	1	10.07 (D)

							24	0.157 (L)	1	9.79 (L)
							25	0.213 (L)	1	8.16 (L)
							25	0.207 (D)	1	6.422 (D)
							26	0.272 (L)	1	6.782 (L)
							27		24	100 (D)
3	100	33	20	0.57	500	16	0.12 (D)	10	50.82 (D)	
						14	0.22 (L)	10	51.50 (L)	
						14	0.36 (L)	10	54.51 (L)	
						15	0.42 (L)	1	8.35 (L)	
						13	0.212 (D)	1	7.47 (D)	
4	100	33	20	0.68	500	12	0.152(D)	10	40.12 (D)	
						12	0.493 (D)	1	5.73 (D)	
						10	0.22 (L)	1	8.15 (L)	
						11	0.513 (L)	1	6.631 (L)	
5	100	33	20	0.37	300	27	0.22 (L)	10	49.64 (L)	
						29	0.319 (L)	1	5.938 (L)	
						28	0.426 (D)	1	3.136 (D)	
						28	0.24 (L)	1	2.296 (L)	
						28	0.182 (D)	1	7.134 (D)	
						27	0.388 (D)	1	3.006 (D)	
						27	0.339 (L)	1	2.778 (L)	
						27	0.215 (L)	1	4.425 (L)	
6	100	33	20	0.37	180	29	0.389(D)	1	3.018 (D)	
						28	0.306(L)	1	4.478(L)	
						29	0.437(L)	1	3.208(L)	
						30	0.322(L)	1	4.784(L)	
						28	0.465 (L)	1	5.603 (L)	
						29	0.358 (D)	1	6.273 (D)	
						29	0.524 (D)	10	35.87 (D)	
7	100	33	20	0.37	100	29	0.495(D)	1	1.288 (D)	
						29	0.4651(D)	1	2.351 (D)	
						30	0.352 (L)	1	2.301(L)	
						30	0.372(D)	1	5.975 (D)	
						31	0.197 (L)	1	6.369 (L)	
						31	0.408 (L)	1	3.338 (L)	
						30	0.126 (D)	1	4.109 (D)	
						31	0.433 (L)	1	6.796 (L)	
8	100	33	20	0.37	30	31	0.369 (L)	10	24.42 (L)	
						31	0.264 (L)	1	2.627 (L)	
						32	0.324 (D)	1	2.866 (D)	
						30	0.258 (D)	1	1.493 (D)	
					20	32	0.469 (D)	1	2.644 (D)	
						32	0.210 (D)	1	1.639 (D)	
						31	0.127 (L)	1	1.259 (L)	
						33	0.154 (L)	1	3.571 (L)	
9	100	33	20	0.37	800	31	0.302 (D)	1	2.692 (D)	
10	100	33	20	0.37	1100	23	0.79 (L)	10	79.73 (L)	
						16	0.86 (L)	10	91.49 (L)	

상기 표 2의 결과를 통해, 본 발명에 따라 등온 테일러 흐름을 이용하는 탈라세미화 반응을 수행할 경우, 초기 ee 값이 1% 미만이었으나 10 시간 이내에 20% 이상의 ee 값을 달성할 수 있음을 알 수 있다.

또한, 본 발명에 따라 등온 테일러 흐름을 이용하는 탈라세미화 반응을 수행할 경우, 20시간 만에 99% 이상의 ee 값을 얻을 수 있었다. 구체적으로, 상기 표 2에 기재된 샘플 중 0.12 °C/min의 냉각속도를 적용하여 초기 ee 값이 0.81%(L)인 샘플(★)과 0.37 °C/min의 냉각속도를 적용하여 초기 ee 값이 0.569%(D)인 샘플(☆)에 대한 탈라세미화 반응 결과를 통해 20시간 내에 99% 이상의 ee 값을 보이는 것을 확인할 수 있다(도 2).

실시예 2: 비등온 테일러 흐름을 이용하는 탈라세미화 반응

도 3과 같이 쿠에트-테일러 반응기의 안쪽과 바깥의 온도를 다르게 해 테일러 반응기 내부에서 탈라세미화되는 도중에 온도의 스윙이 가능하게 한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 반응기와 조건을 사용하여 탈라세미화 반응을 수행하였다.

구체적으로, 외부 원통의 표면을 냉각 표면으로 하고, 내부 원통의 표면을 가열 표면으로 하였다. 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 비등온 쿠에트-테일러 반응기를 사용할 경우, 냉각 표면(외부 원통)의 온도, 가열 표면

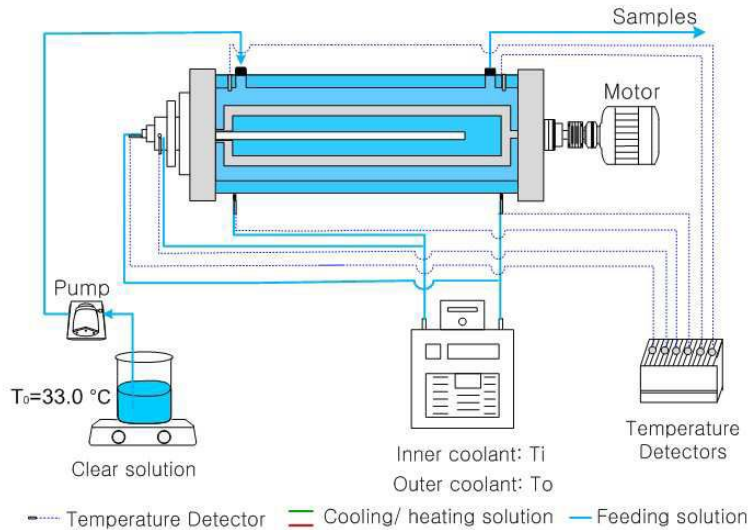
(내부 원통)의 온도 및 반응 영역 내 용액의 평균 온도의 시간에 따른 변화를 나타낸 것이다.

[0063]

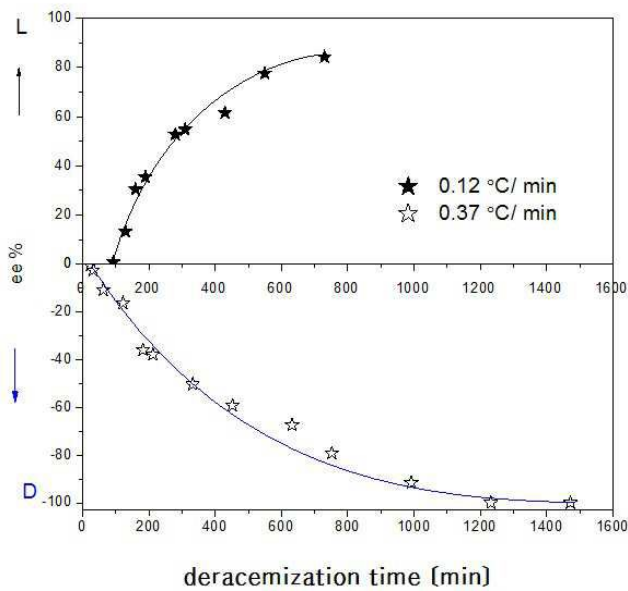
그 결과, 도 4와 같이 안쪽과 바깥쪽의 온도차이를 3℃ 정도로 두는 비등온 쿼트-테일러 반응기를 사용할 경우, 12시간 만에 99% 이상의 ee 값을 얻을 수 있어 등온 쿼트-테일러 반응기보다 효율적인 탈라세미화 공정을 구현할 수 있음을 확인하였다(도 5).

도면

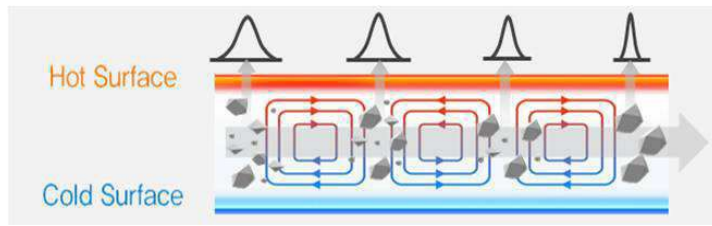
도면1



도면2

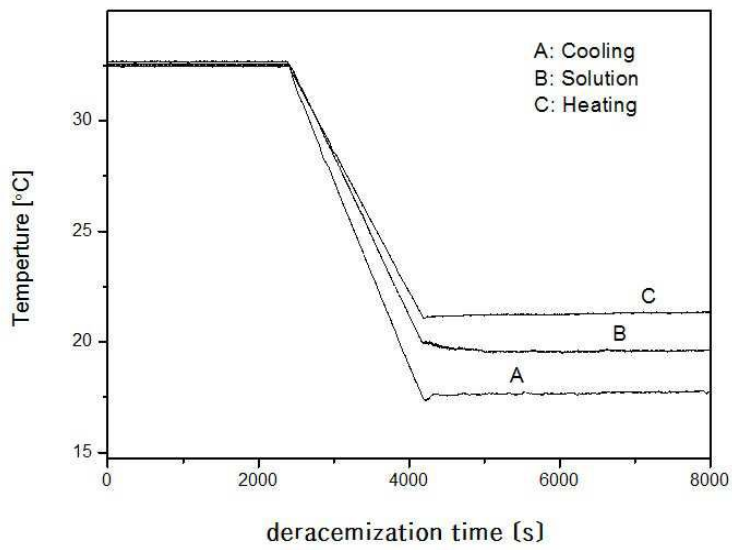


도면3



도면4

$\Delta T = 3.1^\circ\text{C}$



도면5

