



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월07일
 (11) 등록번호 10-1392492
 (24) 등록일자 2014년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/54 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-0050309
 (22) 출원일자 2011년05월26일
 심사청구일자 2011년05월26일
 (65) 공개번호 10-2012-0131853
 (43) 공개일자 2012년12월05일
 (56) 선행기술조사문헌
 Bull. Korean Chem. Soc., 2005, 26(11),
 1706-1710
 Organic Letters, 2011, 13(7), 1804-1807

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
박수열
 대전광역시 유성구 지족로 362, 303동 601호 (지
 족동, 반석마을3단지아파트)
전근
 대전광역시 유성구 어은로 57, 109동 705호 (어은
 동, 한빛아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **형광색소로 유용한 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물과 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 형광색소로 유용한 신규의 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물과 이의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

신종일

대전광역시 유성구 배울2로 61, 테크노밸리아파트
1014동 203호 (관평동)

신승림

대전광역시 유성구 가정로 63, 하나아파트 109동
601호 (신성동)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

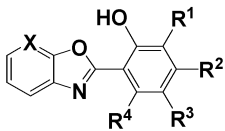
청구항 5

삭제

청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 형광색소.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, X는 N을 나타내고; R¹, R², R³, 및 R⁴는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할로젠원자, 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타낸다)

청구항 7

청구항 6에 있어서,

4-클로로 2-(옥사졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일)페놀, 및

5-메틸 2-(옥사졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일)페놀로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 형광색소.

청구항 8

청구항 6에 있어서,

최대흡수파장 영역이 320 ~ 330 nm 범위, 몰흡광계수가 31,300 ~ 41,100 Lmol⁻¹cm⁻¹ 범위, 또는 초기 열분해온도가 120 ~ 184°C 범위인 것을 특징으로 하는 형광색소.

명세서

기술분야

본 발명은 형광색소로 유용한 신규의 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물과 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 최근에 생화학 또는 세포학 분야에서는 살아있는 생물의 세포나 인체의 혈장(blood plasma) 내에서의 분석법이 적용되고 있다. 즉, 생물은 수많은 미생물학적 화학반응 통하여 신체의 조화를 이루는데, 그러한 화학반응은 효소가 관여하게 된다. 효소는 특정한 반응물의 선택 및 그들의 반응속도에 영향을 주는 반응촉매로 작용하며, 주로 단백질이 효소 역할을 한다. 또한, 최근에는 이들 효소와 특정한 공유결합을 형성하는 형광색소를 개발하여, 형광 색소를 효소에 결합시켜 생체내에서의 효소의 반응촉매 작용을 측정 조사하는 방법이 알려져 있다. 이러한 색소를 '효소기질색소' 또는 '효소지시색소'라고 한다.
- [0003] 효소기질색소는 주로 효소의 촉매작용을 관찰하거나, 또는 발효액 또는 배양액 등에 포함된 기질의 농도 측정 및 검색이 가능하다. 더욱이, 효소기질색소가 형광특성을 가지고 있다면 그 활용가치는 보다 더 커질 수 있다. 따라서, 효소기질색소는 생화학 또는 세포학 분야에서 광범위하게 이용될 수 있다.
- [0004] 현재까지 개발된 효소기질색소로서는 벤족사졸계 형광색소, 쿠마린계 형광색소, 옥사진계 형광색소, 로다민계 형광색소가 있다.
- [0005] 벤족사졸계 형광색소로서 미국특허 제5,587,112호에는 벤자졸, 디벤조티아졸 및 벤조이미다졸화합물이 개시되어 있다. 또한, 벤족사졸계 화합물을 제초제[미국특허 제6,844,295호], 살균제[미국특허 제5,491,156호] 및 UV-차단제[미국특허 제260,144호]로 적용하는 기술이 개시되어 있다. 그리고, 문헌[J. of Photochemistry and Photobiology A, Chemistry Vol 179, p320-323, 2006]에는 UV 광조사에 의한 탄소와 산소의 결합을 통한 벤족사졸 화합물 및 이들 화합물의 형광발현에 관하여 개시되어 있다. 그밖에 6-니트로 또는 아미노가 치환된 페닐벤족사졸계 화합물을 형광색소로 이용한 생화학분석 및 평가에 관한 논문[European Journal of Medicinal Chemistry, Vol 44, p501-510, 2009], 디페닐이 치환된 벤족사졸계 화합물을 이용한 OLED용 형광색소의 발광특성연구에 관한 논문[Current Applied Physics, Vol 5, 75-78, 2005], 및 벤족사졸에 다양한 시아노메틸, 클로로 및 아릴기가 치환된 살균 및 항균제용 형광색소에 관한 논문[Med Chem Res, Vol 17, p 412-424, 2008] 등이 발표되어 있기도 한다.
- [0006] 이상에서 살펴본 바와 같이, 형광색소 화합물은 생화학 또는 세포학 분야에서 광범위하게 이용될 수 있으므로, 새로운 구조의 형광색소 개발이 절실히 요구된다.

발명의 내용

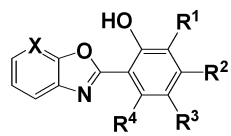
해결하려는 과제

- [0007] 본 발명은 신규 구조의 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물 제공을 목적으로 한다.
- [0008] 그리고, 본 발명은 상기한 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물을 형광색소로 이용하는 용도 제공을 다른 목적으로 한다.
- [0009] 그리고, 본 발명은 상기한 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물의 제조방법 제공을 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물을 그 특징으로 한다.

화학식 1



- [0011]
- [0012] 상기 화학식 1에서, X는 CH, 또는 N을 나타내고; R¹, R², R³, 및 R⁴는 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자, 할

로겐원자, 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타낸다.

[0013] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물은 형광 특성을 가지므로, 형광 발현 마커(marker)로 이용하는 형광색소로서의 용도를 그 특징으로 한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물은 최대흡수파장 영역이 320 ~ 330 nm 범위이고, 최대방출파장이 420 ~ 440 nm 범위이며, 몰흡광계수가 31,300 ~ 41,100 L/mol·cm 범위의 흡광도를 가진다.

[0015] 또한, 본 발명의 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물은 형광 발현 특성을 가지고 있으므로, 유기 형광색소로 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 형광색소로 유용한 상기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물에 관한 것이다.

[0017] 상기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물을 보다 구체적으로 예시하면 하기와 같다.

[0018] 2-(벤즈[d]옥사졸-2-일)페놀,

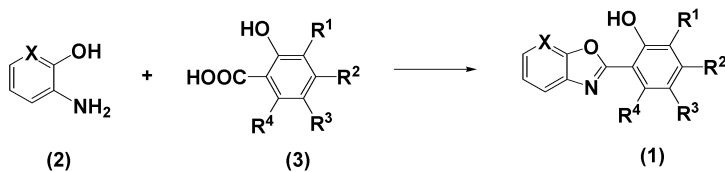
[0019] 4-클로로 2-(옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)페놀,

[0020] 5-메틸 2-(옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일)페놀.

[0021] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물의 제조방법을 그 특징으로 한다.

[0022] 본 발명에 따른 제조방법에 의하면, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 하기 화학식 2로 표시되는 방향족 화합물과 하기 화학식 3으로 표시되는 2-하이드록시벤조산 화합물을 축합반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물 제조하는 과정을 포함하여 이루어진다.

[0023] [반응식 1]



[0024]

[0025] 상기 반응식 1에서, X, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

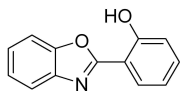
[0026] 상기 반응식 1에 따른 제조방법을 보다 구체적으로 설명하면 하기와 같다.

[0027] 3구 반응기에 온도계, 교반기, 콘덴서를 설치한 후, 상기 화학식 2로 표시되는 방향족 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 2-하이드록시벤조산 화합물을 용매에 넣어 용해시킨 다음, 반응액을 가열하여 2 내지 3시간동안 더 환류시킨 다음 실온으로 냉각시킨다. 용매를 제거하여 농축한 후, 반응액에 물을 넣고 교반한다. 그리고, 알칼리 수용액 예를 들면 암모니아수로 반응액의 pH를 9 내지 12로 조절하면 상기 화학식 1로 표시되는 다양한 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물을 결정으로 석출시킬 수 있다. 본 발명의 제조방법에서 사용되는 용매는 통상의 유기용매로서 할로겐화된 C₁-C₆ 알칸류, 할로겐화된 벤젠류 등을 사용하며, 본 발명의 실시예에서는 할로겐화된 벤젠류를 대표하는 *o*-디클로로벤젠을 사용하였다. 반응온도는 상온(20℃) 내지 용매의 환류온도 범위로서, 구체적으로는 20℃ 내지 200℃ 범위를 유지하는 것이다.

[0028] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 하기의 실시예 및 실험예를 통하여 보다 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 하기의 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 결코 아니다.

[0029] [실시예] 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물의 합성

[0030] 실시예 1. 2-(벤즈[*d*]옥사졸-2-일)페놀의 합성



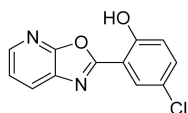
[0031]

[0032] 3구 반응기에 1-아미노-2-하이드록시벤젠 (10.9 g 0.1 mole), 2-하이드록시벤조산 (18 g, 0.13 mole) 및 *o*-디클로로벤젠 40 ml를 넣어 용해시켰다. 반응액을 가열하여 2시간동안 더 환류 시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응액으로부터 *o*-디클로로벤젠을 제거한 후, 반응액에 물 100 ml를 넣고 반응물을 교반하면서 암모니아수로 반응액을 알칼리(pH 11)로 조절하였다. 석출된 결정을 여과 건조하여 고체로서 목적화합물 18 g을 얻었다.

[0033] 수율 85%; 분자량(C₁₃H₉NO₂) 이론치 M=211, 실험치 M=211; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 7.08 (t, H, *J* = 6.20 Hz), 7.13 (d, H, *J* = 7.81 Hz), 7.26 (dd, 2H, *J* = 3.20 Hz), 7.55 (t, H, *J* = 2.82 Hz), 8.03 (dd, H, *J* = 2.97 Hz), 8.27 (dd, H, *J* = 2.50 Hz), 8.55 (dd, H, *J* = 2.67 Hz), 10.96 (s, H)

[0034]

[0035] 실시예 2. 4-클로로-2-(옥사졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일)페놀의 합성

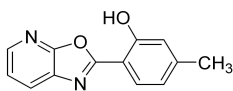


[0036]

[0037] 3구 반응기에 3-아미노-2-하이드록시피리딘 (11.0 g 0.1 mole), 2-하이드록시-5-클로로벤조산 (22.3 g, 0.13 mole) 및 *o*-디클로로벤젠 40 ml를 넣어 용해시켰다. 반응액을 가열하여 2시간동안 더 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응액으로부터 *o*-디클로로벤젠을 제거한 후, 반응액에 물 100 ml를 넣고 반응물을 교반하면서 암모니아수로 반응액을 알칼리(pH 11)로 조절하였다. 석출된 결정을 여과 건조하여 고체 19.5 g을 얻었다.

[0038] 수율 80%; 분자량(C₁₂H₇ClN₂O₂) 이론치 M=246, 실험치 M=246; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 7.16 (d, H, *J* = 7.21 Hz), 7.51 (dd, H, *J* = 6.87 Hz), 7.57 (dd, H, *J* = 2.53 Hz), 7.99 (d, H, *J* = 3.12 Hz), 8.28 (dd, H, *J* = 2.45 Hz), 8.57 (dd, H, *J* = 3.50 Hz), 11.03 (s, H).

[0039] 실시예 3. 5-메틸-2-(옥사졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일)페놀의 합성



[0040]

[0041] 3구 반응기에 3-아미노-2-하이드록시피리딘 (11.0 g 0.1 mole), 2-하이드록시-5-메틸벤조산 (15.2 g, 0.1 mole) 및 *o*-디클로로벤젠 40 ml를 넣어 용해시켰다. 반응액을 가열하여 40시간동안 더 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응액으로부터 *o*-디클로로벤젠을 제거한 후, 반응액에 물 300 ml를 넣고 반응물을 교반하면서 암모니아수로 반응액을 알칼리(pH 11)로 조절하였다. 석출된 결정을 여과 건조하여 고체 19 g을 얻었다.

[0042] 수율 84%; 분자량(C₁₃H₁₀N₂O₂) 이론치 M=226, 실험치 M=226; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*, ppm) δ 2.34 (s, 3H), 6.90 (d, H, *J* = 7.18 Hz), 6.95 (s, H), 7.46 (dd, H, *J* = 2.62 Hz), 7.91 (d, H, *J* = 2.42 Hz), 8.25 (dd, H, *J* = 3.01 Hz), 8.53 (dd, H, *J* = 2.50 Hz), 10.90 (s, H).

- [0043] [시험예] 화합물의 특성 확인 실험
- [0044] 상기 화학식 1로 표시되는 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물에 대한 분광학적, 열적 특성을 하기와 같은 방법으로 확인하였다.
- [0045] (1) 분광학적 특성: 근적외선 분광기기를 사용하여 적외선 흡수측정방법으로, 최대흡수파장(λ_{max})과 몰흡광계수(ϵ_{max})를 측정하였다.
- [0046] (2) 형광 특성: LS 50(Perkin Elmer)형광측정기기를 사용하여 형광특성인 최대방출파장(λ_{max})을 측정하였다.
- [0047] (3) 열적 특성: 열적 안정성을 확인하기 위해, 열중량 분석을 이용하여 초기분해온도를 측정하였다.
- [0048] 상기 실시예 1 내지 3에서 합성한 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물에 대한 형광 특성을 확인한 결과는 하기 표 1과 같다.

표 1

[0049]

구분	분광학적 특성(in CH ₂ Cl ₂)		형광특성 (in CH ₂ Cl ₂)	초기열분해 온도 (°C)
	최대흡수파장 (nm)	몰흡광계수 (Lmol ⁻¹ cm ⁻¹)		
실시예 1	320	35,000	427nm	120-122
실시예 2	330	41,100	438nm	166-168
실시예 3	330	31,300	440nm	182-184

- [0050] 상기 표 1에서 나타낸 바와 같이, 옥사졸로피리딘계 페놀 화합물은 최대흡수파장 영역이 320 ~ 330 nm 범위로, 몰흡광계수가 31,300 ~ 41,100 Lmol⁻¹cm⁻¹ 범위로, 초기 열분해온도가 120°C ~ 184°C 범위이다.