



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0119447
(43) 공개일자 2017년10월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 213/08 (2006.01) C07B 55/00 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01) C07C 219/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 213/08 (2013.01)
C07B 55/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0047462
(22) 출원일자 2016년04월19일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
주식회사 아미노로지스
서울특별시 강남구 역삼로 151, 3층 301호 (역삼동, 삼오빌딩)
(72) 발명자
변일석
경기도 성남시 분당구 분당로263번길 13, 614동 903호
유철환
대전광역시 서구 도마19길 5
김원섭
경기도 성남시 분당구 판교역로 102, 504동 1201호
(74) 대리인
한양특허법인

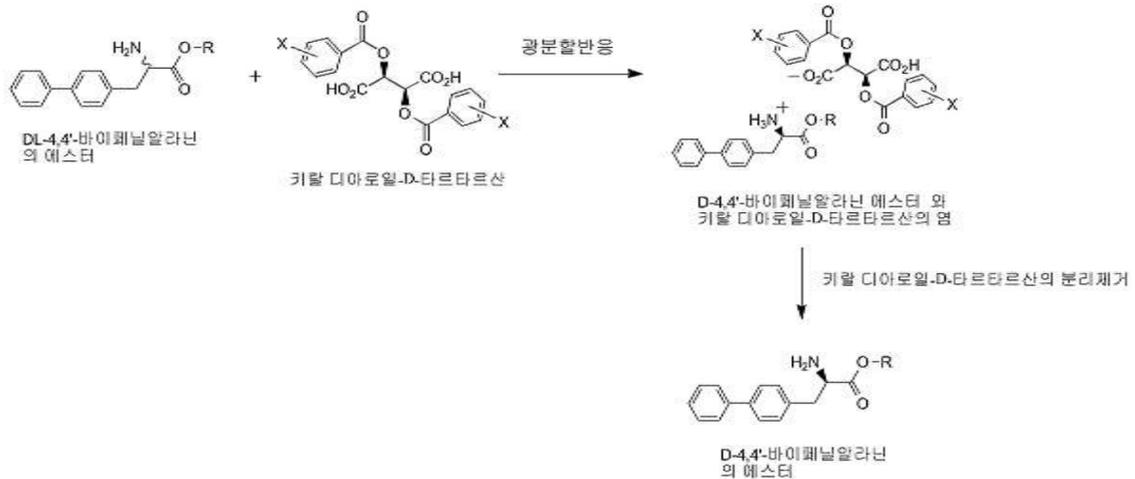
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터로부터 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 광학 분할제로 키랄 디아로일타르타르산을 사용하여 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 광학 분할하여 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07C 213/10 (2013.01)

C07C 219/22 (2013.01)

C07B 2200/07 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 10037719

부처명 산업통상자원부

연구관리전문기관 KEIT(한국산업기술평가관리원)

연구사업명 WPM(World Premier Materials) 사업

연구과제명 비천연 아미노산 융합소재

기 여 율 1/1

주관기관 (주)아미노로직스

연구기간 2010.09.01 ~ 2017.03.31

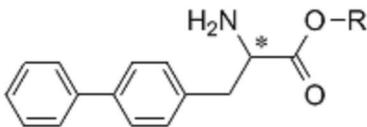
명세서

청구범위

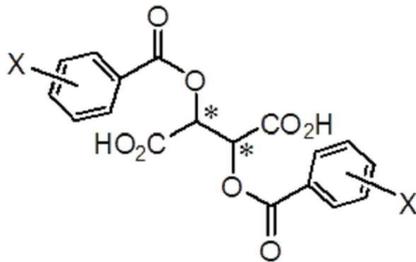
청구항 1

하기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를, 광학 분할제인 하기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산으로 광학 분할 반응하여, 하기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 하기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법:

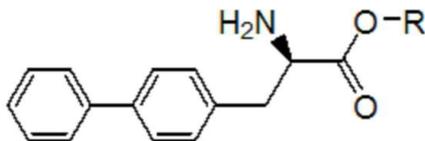
[화학식 1]



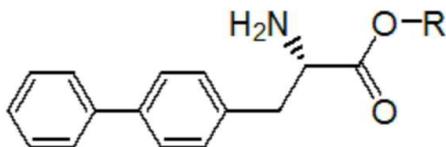
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 1, 화학식 3 및 화학식 4의 R은 각각 같거나 상이할 수 있으며, 탄소수 1 내지 4의 알킬기이며,

상기 *는 부재 탄소이며,

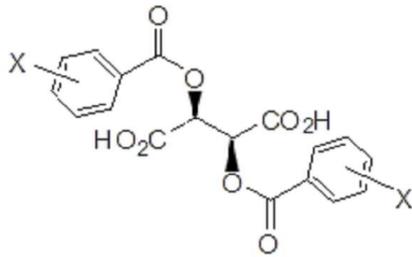
상기 화학식 2의 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

청구항 2

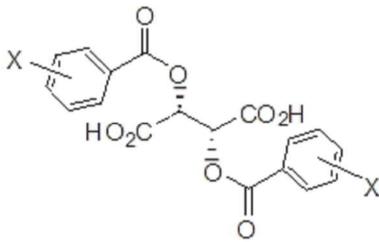
청구항 1에 있어서, 상기 광학 분할제인 상기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산은 하기 화학식 5의 키랄 디아로일-D-타르타르산 또는 화학식 6의 키랄 디아로일-L-타르타르산인 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라

닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법:

[화학식 5]



[화학식 6]



상기 X는 각각 같거나 상이할 수 있으며, 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 분할제로 상기 화학식 5의 키랄 디아로일-D-타르타르산을 사용하여 제조되는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 분할제로 상기 화학식 6의 키랄 디아로일-L-타르타르산을 사용하여 제조되는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 광학 분할 반응은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트 및 톨루엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 용매에서 수행되는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 및 상기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산은 1:0.3 내지 1:1.5의 당량비로 혼합되는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 7

청구항 2에 있어서, 상기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 분할 반응 후, 염의 형태로 석출되는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 염은 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-D-타르타르산 염 또는 L-

4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-L-타르타르산 염인 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 염은 에틸아세테이트 및 디클로로메탄으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 유기 용매를 사용하여 키랄 디아로일-D-타르타르산 또는 키랄 디아로일-L-타르타르산을 제거하여 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 얻는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 광학 분할 반응은 추가로 라세미화 촉매를 포함하는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 라세미화 촉매는 살리실알데히드, 3,5-디클로로살리실알데히드 및 5-니트로살리실알데히드로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1, 화학식 3 및 화학식 4의 R은 메틸기인 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 2의 X는 수소 또는 p-메틸기인 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

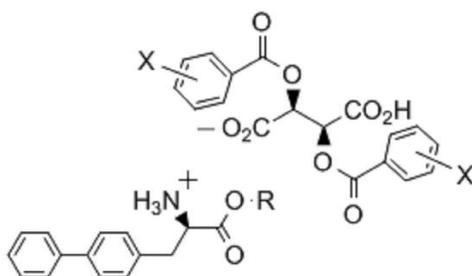
청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 화학식 2는 디-p-톨루오일-D-타르타르산, 디벤조일-D-타르타르산, 디-p-톨루오일-L-타르타르산 및 디벤조일-L-타르타르산으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법.

청구항 15

하기 화학식 7로 나타내는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-D-타르타르산 염:

[화학식 7]



상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이고,

상기 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

청구항 16

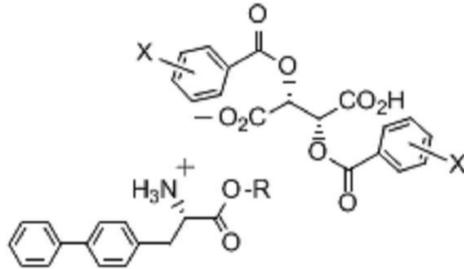
청구항 15에 있어서, 상기 염은 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-D-타르타르산 염 또는 D-

4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-D-타르타르산 염인 것을 특징으로 하는 염.

청구항 17

하기 화학식 8로 나타내는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-L-타르타르산 염:

[화학식 8]



상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이고,

상기 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 염은 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-L-타르타르산 염 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-L-타르타르산 염인 것을 특징으로 하는 염.

발명의 설명

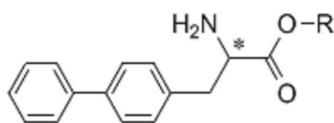
기술 분야

[0001] 본 발명은 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터로부터 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법에 관한 것으로, 보다 자세하게는 광학 분할제로 키랄 디아로일타르타르산을 사용하여 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 하기 화학식 1로 나타내는 4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 부재 탄소(chiral center)가 존재하는 키랄 화합물이다.

[0003] [화학식 1]



[0004] 상기 *는 부재 탄소(chiral center)이고,

[0005] 상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이다.

[0006] 상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이다.

[0008] D-4,4'-바이페닐알라닌은 심부전 치료제인 사쿠비트릴트(Sacubitril) 등 중성 엔도펩티다제 억제제(neutral endopeptidase inhibitor) 제조에 사용되는 핵심 원료이다.

[0009] 종래의 키랄 수소화 촉매를 이용하여 광학활성을 가진 4,4'-바이페닐알라닌을 제조하는 방법(국제특허 WO 2013/026773(2013))은 고가의 키랄 수소화 촉매를 사용해야 하고, 고압의 수소가스를 사용해야 하는 등의 단점을 가지고 있다.

[0010] 또한, 미생물을 이용한 생물학적 반응을 통해 광학활성을 가진 4,4'-바이페닐알라닌을 제조하는 방법이 공지되

어 있다. 예를 들어, DL-N-Boc-4,4'-바이페닐알라닌 메틸 알킬에스터(DL-N-Boc-Biphenylalanine methyl ester)을 원료로 하여 바실루스균(Bacillus sp)을 사용한 가수분해반응을 통해 제조하는 방법(유럽특허 1,980,622(2007))이 알려져 있으나, 생물학적 공정상 취급이 까다로운 미생물을 사용해야 하는 어려움이 있다.

[0011] 또한, 광학활성을 가진 4-위치에 치환체를 가진 페닐알라닌 유도체(4-substituted Phenylalanine derivative)에 팔라듐 촉매 하에서 페닐보론산(Phenylboronic acid)과 반응시켜 스즈키 결합반응(Suzuki coupling)을 통한 제법이 알려져 있다.

[0012] 그 중 하나는 티로신 유도체(Tyrosine derivative)에 트리플루오로메틸기를 도입하여 제조하는 방법이며, 다른 하나는 4-할로-페닐알라닌 유도체(4-Halo-phenylalanine derivative)를 원료로 하여 제조하는 방법이다. 그러나 고가이고 취급이 까다로운 팔라듐 촉매를 사용해야 하는 단점이 있다.

[0013] 또한, 아실화된 4,4'-바이페닐알라닌(Acyl 4,4'-Biphenylalanine)을 광학 분할제로 키랄 아민을 사용하여 광학 분할 반응을 통한 염을 형성시키고, 이를 가수분해하여 광학활성을 갖는 아실화된 4,4'-바이페닐알라닌을 제조하는 방법(유럽특허 2,387,558 (2010))이 알려져 있으나 얻어진 아실화된 4,4'-바이페닐알라닌의 정확한 광학순도를 기재하지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0014] (특허문헌 0001) WO 2013/026773
- (특허문헌 0002) EP 1,980,622
- (특허문헌 0003) EP 2,387,558

발명의 내용

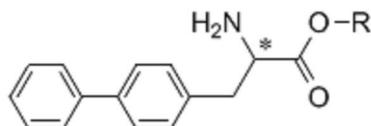
해결하려는 과제

- [0015] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여,
- [0016] 본 발명은 키랄 (chiral) 디아로일타르타르산(diaroyltartaric acid)을 광학 분할제로 사용하여, DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 광학 분할하여 높은 광학적 순도를 지닌 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 광학 이성질체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

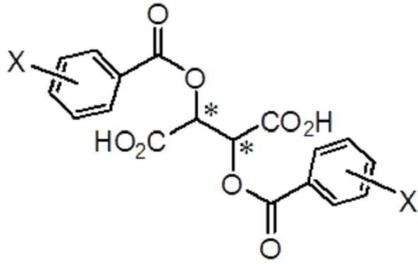
- [0017] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0018] 본 발명은 하기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를, 광학 분할제인 하기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산으로 광학 분할 반응하여, 하기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 하기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법을 제공한다.

[0019] [화학식 1]



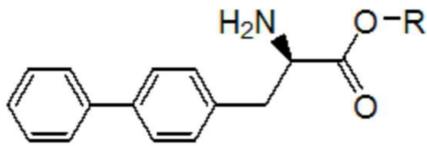
[0020]

[0021] [화학식 2]



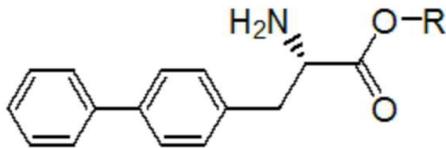
[0022]

[0023] [화학식 3]



[0024]

[0025] [화학식 4]



[0026]

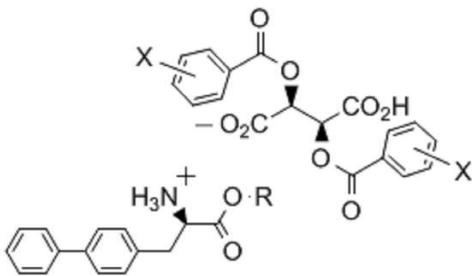
[0027] 상기 화학식 1, 화학식 3 및 화학식 4의 R은 각각 같거나 상이할 수 있으며, 탄소수 1 내지 4의 알킬기이며,

[0028] 상기 *는 부재 탄소이며,

[0029] 상기 화학식 2의 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

[0030] 또한, 본 발명은 하기 화학식 7로 나타내는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-D-타르타르산 염을 제공한다.

[0031] [화학식 7]



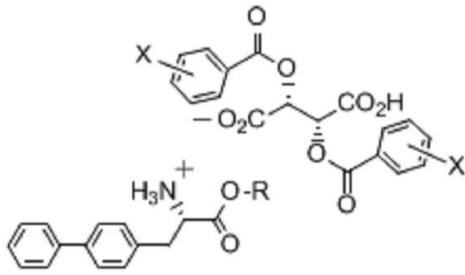
[0032]

[0033] 상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이며,

[0034] 상기 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

[0035] 또한, 본 발명은 하기 화학식 8로 나타내는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-L-타르타르산 염을 제공한다.

[0036] [화학식 8]



[0037]

[0038]

상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이며,

[0039]

상기 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

발명의 효과

[0040]

본 발명의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 제조 방법은 상기 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 높은 광학적 순도로 제조할 수 있다.

[0041]

또한, 본 발명의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 제조 방법에 사용되는 광학 분할제인 키랄 디아로일타르타르산 은 가격이 저렴하여 경제적이다.

[0042]

또한, 본 발명의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 제조 방법은 그 방법이 매우 용이하여 쉽게 적용 가능하고, 대량 생산이 가능한 장점을 지니고 있다.

도면의 간단한 설명

[0043]

도 1은 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 제조방법을 나타낸 모식도이다.

도 2는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 제조방법을 나타낸 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044]

이하, 본 발명을 보다 자세히 설명한다.

[0046]

일반적으로, 키랄 광학 분할제를 사용하여 광학 활성을 갖는 화합물을 제조하는 방법은 화학적 공정의 특성상, 생물학적 공정에 비해 사용되는 설비가 단순하고, 공정이 용이한 장점을 지니고 있어 대량 생산에 적합한 기술이다.

[0047]

그러나, 광학 분할제로 사용할 수 있는 적합한 키랄 화합물을 탐색하고, 선택하는 것이 매우 중요하면서도 어려운 과제로 남아있다.

[0049]

본 발명은 광학 이성질체 혼합물인 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터(DL-4,4'-Biphenylalanine alkyl ester)를 높은 광학적 순도를 지닌 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터로 분리하고자 하였으며, 이를 수행하기 위한 광학 분할제로 키랄 디아로일타르타르산(chiral diaryoltartaric acid)을 선택하여 본 발명을 완성하였다.

[0050]

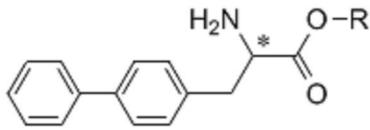
광학 분할제로 사용되는 상기 키랄 디아로일타르타르산을 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 광학 분할하기 위한 광학 분할제로 적용함으로써, 높은 광학적 순도를 지닌 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 얻을 수 있었다.

[0052]

즉, 본 발명은 하기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를, 광학 분할제인 하기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산으로 광학 분할 반응하여, 하기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 하기 화학

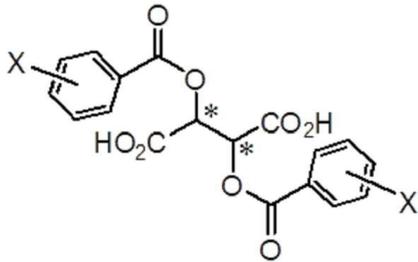
식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0053] [화학식 1]



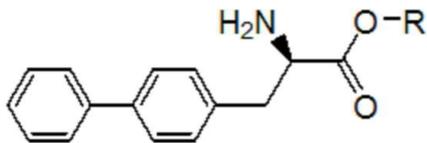
[0054]

[0055] [화학식 2]



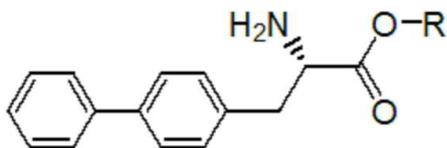
[0056]

[0057] [화학식 3]



[0058]

[0059] [화학식 4]



[0060]

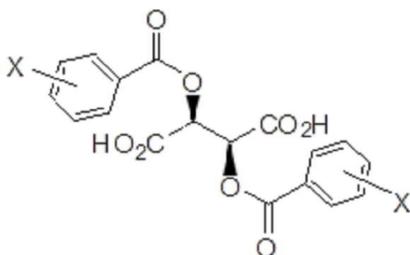
[0061] 상기 화학식 1, 화학식 3 및 화학식 4의 R은 각각 같거나 상이할 수 있으며, 탄소수 1 내지 4의 알킬기이며,

[0062] 상기 *는 부재 탄소이며,

[0063] 상기 화학식 2의 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

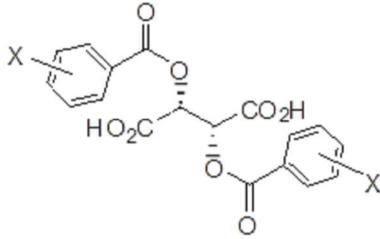
[0065] 광학 분할체인 상기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산은 상기 화학식 5의 키랄 디아로일-D-타르타르산 또는 상기 화학식 6의 키랄 디아로일-L-타르타르산일 수 있다.

[0066] [화학식 5]



[0067]

[0068] [화학식 6]



[0069]

[0070] 상기 X는 각각 같거나 상이할 수 있으며, 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

[0072] 보다 구체적으로, 본 발명은 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 분할제로 상기 화학식 5의 키랄 디아로일-D-타르타르산을 사용하여 제조되며, 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 분할제로 상기 화학식 6의 키랄 디아로일-L-타르타르산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0073] 상기 광학 분할 반응은 유기 용매 하에서 진행되며, 상기 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트 및 톨루엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함한다.

[0074] 또한, 상기 광학 분할 반응에서, 상기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 및 상기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산은 1:0.3 내지 1:1.5의 당량비로 혼합되며, 바람직하게는 1:0.4 내지 1:1.2의 당량비로 혼합된다.

[0075] 상기 화학식 2의 키랄 디아로일타르타르산의 당량비가 0.3 미만이면 광학 분할 효율이 감소하며, 1.5를 초과하면 광학 분할이 그 이상으로 증가하지 않으므로, 경제적이지 못하다.

[0076] 상기 화학식 1의 DL-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 분할 후, 염의 형태로 추출되며, 상기 염은 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-D-타르타르산 염 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-L-타르타르산 염일 수 있으며, 상기 염은 고체이다.

[0077] 상기 염은 상기 유기 용매 내에 존재하며, 이를 분리하여 수득하기 위해서는 당 업계에서 잘 알려진 방법을 사용하며, 예를 들어 여과, 원심분리 또는 디캔테이션 등의 방법을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 여과 방법을 사용할 수 있다.

[0078] 유기 용매 내에서 염을 분리하여 얻은 후, 상기 염의 키랄 디아로일-D-타르타르산 또는 키랄 디아로일-L-타르타르산을 제거하여 최종적으로 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터를 얻을 수 있다.

[0079] 상기 염의 분리 제거 방법은, 일반적으로 공지된 다양한 방법을 모두 사용할 수 있으며, 보다 구체적으로 유기 용매를 사용한 추출 방법을 사용할 수 있다.

[0080] 즉, 광학 분할 반응하여 얻어진 상기 고체의 염을 염기 수용액에 첨가하고, 여기에 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매를 첨가하여 추출함으로써, 상기 키랄 디아로일-D-타르타르산 또는 키랄 디아로일-L-타르타르산은 염기 수용액에 용해되어 제거되며, 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 염으로부터 분리되어 최종적으로 얻을 수 있다.

[0081] 상기 염기 수용액은 그 종류를 특별히 한정하는 것은 아니나, 수산화나트륨, 탄산 나트륨 및 암모니아로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 수용액이 사용되며, pH는 9 내지 12인 것이 바람직하다.

[0082] 상기 방법으로 제조된 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 광학 활성을 가지며, 키랄 컬럼을 이용하여 광학 순도를 분석할 수 있다.

[0083] 또한, 상기 방법으로 제조된 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터는 높은 광학 순도를 지니고 있으며, 구체적으로 85 내지 99%의 광학 순도를 지니고 있다.

[0084] 상기 제조방법으로 제조된 상기 화학식 3의 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터 또는 상기 화학식 4의 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 수율은 50% 미만으로, 수율을 증가시키기 위하여 본 발명에서는 상기 광학 분할 반응에서 추가로 라세미화 촉매를 사용할 수 있다.

[0085] 상기 라세미화 촉매를 사용함으로써, 광학 분할 반응 및 라세미화 반응이 동시에 일어나게 하여 50% 이상의 높은 수율을 얻을 수 있다.

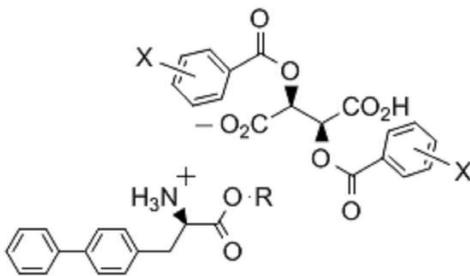
[0086] 상기 라세미화 촉매는 그 종류를 특별히 한정하는 것은 아니나, 살리실알데히드, 3,5-디클로로살리실알데히드 및 5-니트로살리실알데히드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 것이 바람직하며, 3,5-디클로로살리실알데히드를 포함하는 것이 가장 바람직하다.

[0087] 또한, 상기 화학식 1, 화학식 3 및 화학식 4의 R기는 메틸기인 것이 바람직하며, 따라서 상기 화학식 1은 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터, 화학식 3은 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터, 상기 화학식 4는 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터인 것이 바람직하다.

[0088] 또한, 상기 화학식 2의 X는 수소 또는 p-메틸기인 것이 바람직하며, 즉, 상기 화학식 2는 디-p-톨루오일-D-타르타르산, 디벤조일-D-타르타르산, 디-p-톨루오일-L-타르타르산 및 디벤조일-L-타르타르산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0090] 또한, 본 발명은 하기 화학식 7로 나타내는 D-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-D-타르타르산 염에 관한 것이다.

[0091] [화학식 7]



[0092]

[0093] 상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이고,

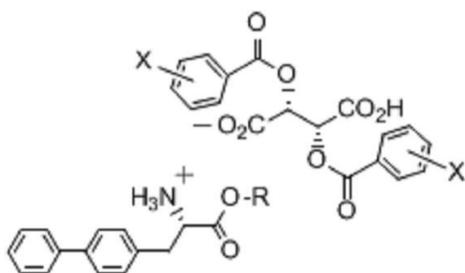
[0094] 상기 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.

[0095] 바람직하게는, 상기 R은 메틸기이고, 상기 X는 수소 또는 p-메틸기이다.

[0096] 따라서, 상기 화학식 7의 염은 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-D-타르타르산 염 또는 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-D-타르타르산 염일 수 있다.

[0098] 또한, 본 발명은 하기 화학식 8로 나타내는 L-4,4'-바이페닐알라닌 알킬에스터의 키랄 디아로일-L-타르타르산 염에 관한 것이다.

[0099] [화학식 8]



[0100]

- [0101] 상기 R은 탄소수 1 내지 4의 알킬기이고,
- [0102] 상기 X는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬기, 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘, 시아노기 또는 니트로기이다.
- [0103] 바람직하게는, 상기 R은 메틸기이고, 상기 X는 수소 또는 p-메틸기이다.
- [0104] 따라서, 상기 화학식 8의 염은 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-L-타르타르산 염 또는 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-L-타르타르산 염일 수 있다.
- [0106] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다. 하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0108] **제조예 1. DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 제조**
- [0109] 메탄올 500mL 에 DL-4,4'-바이페닐알라닌 50g을 넣고, 0℃에서 염화티오닐 49.3g을 넣어 75℃로 가열하면서 3시간 동안 교반한 후, 천천히 상온으로 냉각시켰다. 상기 용액을 농축하여 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸 알킬에스터의 염산 염 60.3g을 얻었다.
- [0110] 상기 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 염산 염을 ¹H-NMR을 이용하여 분석한 결과는 하기와 같다.
- [0111] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.18 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.29 (t, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.63 (t, 4H), 8.69 (br, 3H).
- [0113] 상기 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 염산 염에 물 250mL와 디클로로메탄 350mL, 수산화 칼륨 14g을 넣고 1시간 동안 교반하였다. 이후 디클로로메탄 층을 농축하여 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸 알킬에스터 59.1g을 얻었다.
- [0114] 얻어진 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터를 ¹H-NMR을 이용하여 분석한 결과는 하기와 같다.
- [0115] ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.81 (br, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.58 (t, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.63 (d, 2H).
- [0117] 하기 실시예에서 얻어진 염의 광학 순도는 키랄 컬럼을 사용하여 분석하였으며, 분석 조건은 하기와 같다.
- [0118] 컬럼: Chiralpak AD-H
- [0119] 이동상: 10% IPA, 90% n-Hexane, 0.01% Diethylamine
- [0120] 검출기: UV (254nm)
- [0122] **실시예 1. D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 제조**
- [0123] 메탄올 150mL에 상기 제조예 1에서 제조한 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 10g과 디-p-톨루오일-D-타르타르산(Di-p-toluoyl-D-tartaric acid) 7.6g을 넣고, 70℃로 가열하면서 2시간 동안 교반한 후 천천히 상온으로 냉각시켰다.
- [0124] 이 후, 여과를 통하여 석출된 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-D-타르타르산 염 8.3g을 얻었다(L/D 비율 = 10/90).
- [0125] 상기 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-D-타르타르산 염을 ¹H-NMR을 이용하여 분석한 결과는 하기와 같다.
- [0126] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.34 (s, 6H), 3.04 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.13 (t, 1H), 5.63 (s, 2H),

7.27 (m, 6H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.81 (d, 4).

[0127] 상기 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디-p-톨루오일-D-타르타르산 염에 물 41.5mL와 디클로로메탄 58.1mL 및 수산화 칼륨 2.5g을 넣고 30분 동안 교반하였다. 그 후 디클로로메탄 층을 농축하여 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 3.2g을 얻었다(L/D 비율 = 10/90).

[0129] **실시예 2. D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 제조**

[0130] 메탄올 150mL와 아세트산에틸 75mL에, 상기 제조예 1에서 제조한 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 15.0g, 디벤조일-D-타르타르산(Dibenzoyl-D-tartaric acid) 23.2g 및 3,5-디클로로살리실알데히드(3,5-Dichlorosalicylaldehyde) 0.56g을 넣고, 65°C로 가열하면서 20시간 동안 교반한 후 천천히 상온으로 냉각시켰다.

[0131] 이 후, 여과를 통하여 석출된 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-D-타르타르산 염 23.4g을 얻었다(L/D 비율 = 8/92).

[0132] 상기에서 얻어진 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-D-타르타르산 염을 ¹H-NMR을 이용하여 분석한 결과는 하기와 같다.

[0133] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.09 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.14 (t, 1H), 5.67 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.48 (m, 6H), 7.62 (m, 6H), 7.92 (d, 4H).

[0134] 상기 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-D-타르타르산 염에 물 117mL, 디클로로메탄 163.8mL 및 수산화 칼륨 7.5g을 넣고 1시간 동안 교반하였다. 이 후 디클로로메탄 층을 농축하여 D-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 9.6g을 얻었다(L/D 비율 = 8/92).

[0136] **실시예 3. L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 제조**

[0137] 메탄올 200mL 및 아이소프로필 알코올 100mL에 상기 제조예 1에서 제조한 DL-4,4'-바이페닐알라닌 메틸 알킬에스터 20.0g, 디벤조일-L-타르타르산(Dibenzoyl-L-tartaric acid) 19.6g 및 3,5-디클로로살리실알데히드(3,5-Dichlorosalicylaldehyde) 0.75g을 넣고, 65°C로 가열하면서 20시간 동안 교반한 후 천천히 상온으로 냉각시켰다.

[0138] 이 후, 여과를 통하여 석출된 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-L-타르타르산 염 26.4g을 얻었다(L/D 비율 = 95/5).

[0139] 상기 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-L-타르타르산 염을 ¹H-NMR을 이용하여 분석한 결과는 하기와 같다.

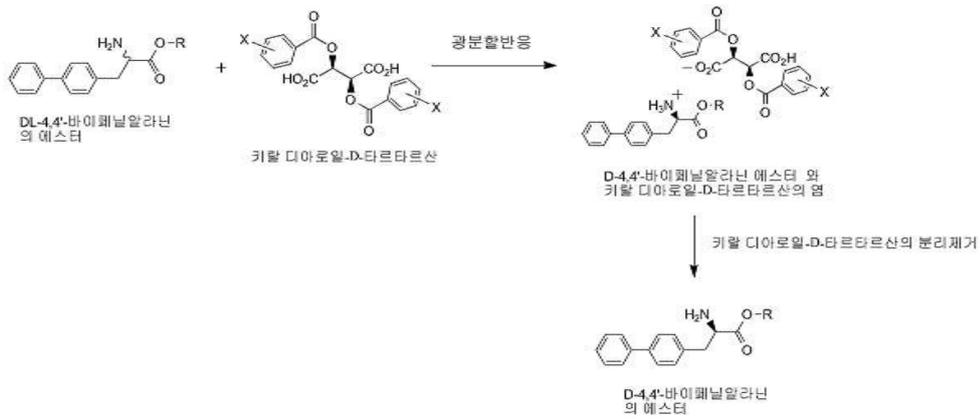
[0140] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.11 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.13 (t, 1H), 5.67 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.48 (m, 6H), 7.62 (m, 6H), 7.92 (d, 4H).

[0141] 상기 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터의 디벤조일-L-타르타르산 염에 물 132mL, 디클로로메탄 184mL 및 수산화 칼륨 8.4g을 넣고 1시간 동안 교반하였다.

[0142] 이 후 디클로로메탄 층을 농축하여 L-4,4'-바이페닐알라닌 메틸에스터 10.6g을 얻었다(10.6g, L/D 비율 = 95/5).

도면

도면1



도면2

