



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월04일  
(11) 등록번호 10-1415643  
(24) 등록일자 2014년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 405/12 (2006.01) G01N 21/78 (2006.01)  
G01N 21/76 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-0150814  
(22) 출원일자 2012년12월21일  
심사청구일자 2012년12월21일  
(65) 공개번호 10-2014-0081259  
(43) 공개일자 2014년07월01일  
(56) 선행기술조사문헌  
Chem. Comm., 2009, pp.7215-7217

(73) 특허권자  
서울과학기술대학교 산학협력단  
서울특별시 노원구 공릉로 232 (공릉동, 서울과학기술대학교)  
(72) 발명자  
김철  
경기 성남시 분당구 분당로201번길 17, 111동 404호 (서현동, 효자촌현대아파트)  
김현  
서울 관악구 남현2길 84, (남현동)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
한양특허법인

전체 청구항 수 : 총 3 항

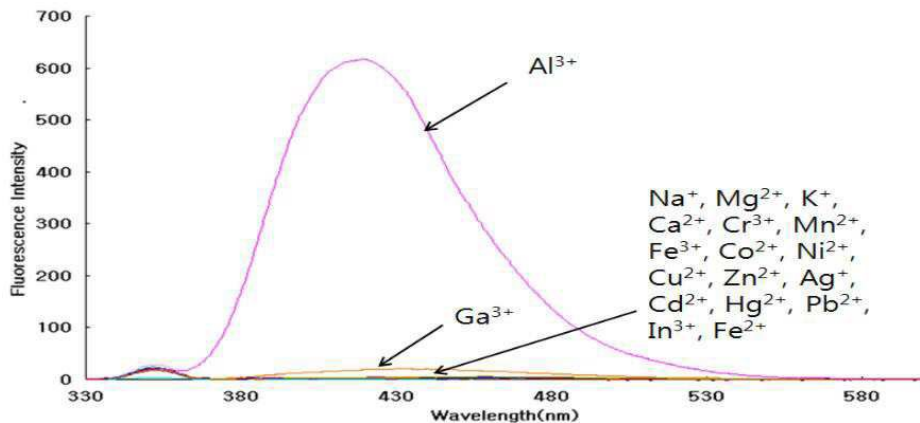
심사관 : 나영민

(54) 발명의 명칭 **쿠마린계 화합물 및 이를 이용한 검출제**

(57) 요약

본 발명은 높은 형광 세기를 가지는 쿠마린(coumarin)계 화합물 및 이를 통하여 알루미늄 이온을 효과적, 정량적으로 검출하는 알루미늄 이온 검출제, 및 상기 검출제를 포함하는 검출장치에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

**김진홍**

서울특별시 은평구 진관4로 37번지 805동 701호

**정광덕**

서울 성북구 화랑로14길 5, (하월곡동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0364

부처명 교육과학기술부

연구사업명 원천기술개발사업-신기술융합형성장동력사업

연구과제명 생반응 모방 시스템을 이용한 소재기술 개발

기 여 율 1/1

주관기관 KIST

연구기간 2009.07.01 ~ 2012.06.30

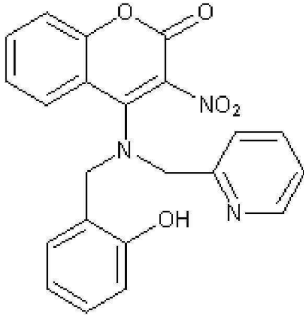
---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1의 쿠마린계 화합물

[화학식 1]



**청구항 2**

청구항 1의 쿠마린(coumarin)계 화합물을 포함하는 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ ) 검출제.

**청구항 3**

청구항 2의 검출제를 포함하는 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ ) 검출 장치.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 신규한 쿠마린계 화합물, 이를 이용하여 알루미늄( $Al^{3+}$ ) 이온을 검출할 수 있는 검출제, 이를 이용한 검출 방법 및 검출 장치에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 알루미늄은 지구상에서 세 번째로 풍부한 금속이다. 알루미늄은 산성비에 의해서 토양에 침출되어 환경이나 물의 표면에 식물에 해가 되는 알루미늄 이온으로 존재한다. 알루미늄은 동물이나 식물 조직에서 알루미늄 이온 형태로 존재다. 사람들은 알루미늄을 기본으로 하는 식품 첨가제, 부엌 도구 등의 사용으로 인해 알루미늄 이온에 많이 노출되어 있다. 알루미늄은 흡수 후에 사람의 모든 조직에 널리 분포되고 뼈에 축적된다.

[0003] 체내 알루미늄 분포는 누적되어, 노화가 진행되면서 그 분포가 점차 증가한다. 그러므로 그것의 정확한 측정은 건강 유지를 위해 중요하다. 뇌에 과량의  $Al^{3+}$ 의 축적은 파킨스 병이나 알츠하이머병의 원인이라고 알려져 있다.

[0004] 물질이 전자과나 열, 마찰에 의해 에너지를 받아 여기 되어서 그 받은 에너지로 특정 파장의 빛을 방출하는 현상을 발광이라고 하는데 형광은 이것의 하위 개념으로서, 인광과 함께 광자를 흡수함으로써 들뜨게 되는 '광발광(photoluminescence)'에 속한다. 형광은 빛을 받아 전자가 들뜰 때 전자스핀이 변하지 않는 반면 인광은 전자스핀이 변함으로써 인광은 수명이 비교적 긴 반면 ( $10^{-4} \sim 10$  초), 형광은 그 수명이 짧다( $10^{-5}$  초 이하).

[0005] 형광은 바닥 단일항 상태에 놓여진 전자가 특정한 파장의 빛을 받아 들뜨게 되면서 들뜬 단일항 상태로 전이 되었다가 다시 바닥상태로 되돌아가면서 에너지의 방출을 빛의 형태로 방출하는 현상을 말한다. 들뜬 분자가 바닥상태로 되돌아가는 과정은 형광에 의한 비활성화 과정 외에도 몇 가지 비복사 과정이 있는데 형광에 의한 비활성화 과정이 다른 비복사 과정보다 빠를 때 형광이 나타나게 된다. 반대로 비복사 과정이 더 빠른 경우 형광이 나타나지 않거나 매우 약하게 나타난다. 비복사 과정에는 진동이완, 내부전환, 외부전환, 계간전이, 유발분해 등이 있으며 많은 형광 케모센서(chemosensor)들이 발광분자의 비복사 과정을 차단함으로써 형광을 증가시켜

모니터링하는 방법을 사용한다.

- [0006] 형광에서 이온을 여기하는 변화를 기본으로 하는 센서는 안정하고 높은 선택성과 즉각적인 반응을 보여주어 사용하기 쉽다.
- [0007] 특정한 금속 이온의 존재 하에서, 금속이온과 리간드 결합의 결과로 형광은 증가한다.
- [0008] 케모센서(chemosensor)는 높은 선택성과 민감성을 가지고 있기 때문에 금속이온을 인식하여 특정한 신호를 제공하기에 많은 관심을 받고 있다. 케모센서 검출을 위해서 가장 흔하게 사용되는 방법은 형광체와 금속과 결합하는 부분으로 구성된 프로브 분자의 발달이다. 형광에서 턴 온(turn-on) 반응을 나타내는 변화를 보이는 프로브의 디자인은 턴 오프(turn-off)를 보이는 프로브의 센서를 디자인 하는 것보다 선호된다. 하나의 방출 메커니즘을 기본으로 하는 다양한 금속 이온에 대한 다른 광학적 반응을 보이는 분자 프로브를 디자인 하는 것이 좋다.
- [0009] 쿠마린(coumarin)은 뛰어난 광학적 특성 때문에 형광 프로브(probe)로서 기본적인 플랫폼으로 자주 사용된다. 그 결과 쿠마린은 다양한 생물학적 분석에 널리 사용된다.

**발명의 내용**

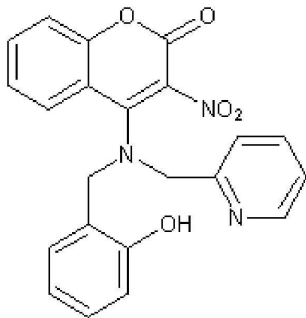
**해결하려는 과제**

- [0010] 본 발명의 목적은 여러 금속 이온 중에서 알루미늄( $Al^{3+}$ ) 이온만을 선택적으로 인식하는데 유용한 쿠마린계 화합물, 이를 이용한 알루미늄 검출제, 검출 방법 및 검출 장치를 제공하는데 있다.

**과제의 해결 수단**

- [0011] 본 발명은 하기 화학식 1의 쿠마린(coumarin)계 화합물을 제공한다.

[0012] [화학식 1]



- [0013]
- [0014] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 알루미늄 검출제를 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명은 상기 검출제를 이용한 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ ) 검출방법을 제공한다.
- [0016] 또한 본 발명은 상기 검출제를 포함하는 알루미늄 이온 검출장치를 제공한다.

**발명의 효과**

- [0017] 본 발명의 쿠마린계 화합물은 알루미늄 검출제로 유용하다.
- [0018] 본 발명의 쿠마린계 화합물과 다양한 금속과의 결합으로 인한 형광 스펙트럼의 변화와 비교해 볼 때, 알루미늄과의 결합으로 인한 형광 스펙트럼의 경우 형광 세기가 현저하게 증가하였다. 즉, 본 발명의 쿠마린계 화합물은 다양한 금속 이온들 중에서 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ ) 만을 선택적으로 결합하는 효과가 있다.
- [0019] 특히, 일반적으로 리간드와 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )의 결합으로 형광이 증가하게 되면 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )과 같은 족에 있는 갈륨( $Ga^{3+}$ )과 인듐( $In^{3+}$ )과의 결합의 형광도 같이 증가하는 경향성이 있는 것에 반해, 본 발명의 쿠마린계 화합물은 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )과 결합하여 선택적으로 형광이 증가한다.

[0020] 또한, 본 발명의 쿠마린계 화합물은 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )이 소량 농도인 경우도 검출할 수 있다.

[0021] 따라서, 본 발명의 쿠마린계 화합물은 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )을 검출하는 검출제로 사용될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0022] 도 1은 본 발명의 쿠마린계 화합물인 2,2-CPAP의 제조 방법이다.

도 2는 2,2-CPAP에 다양한 금속 양이온을 첨가하여 각각의 형광 세기를 알아본 그래프이다.

도 3은 도 2의 그래프를 막대 그래프로 나타낸 것이다.

도 4는 2,2-CPAP에 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )의 농도를 점점 증가시키면서 UV 스펙트럼의 변화를 알아본 그래프이다.

도 5는 2,2-CPAP에 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )의 농도를 점점 증가시키면서 형광 스펙트럼의 변화를 알아본 그래프이다.

도 6은 형광 (Fluorescence)을 사용하여 2,2-CPAP와 알루미늄 화합물의 형광 스펙트럼이 다른 금속의 존재 하에서 형광의 세기가 변하는 정도를 알아본 그래프이다.

도 7은 UV 흡광도를 이용하여 job plot을 나타낸 그래프로 리간드와 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )이 1 : 1로 결합한다는 것을 나타낸다.

도 8은 2,2-CPAP에 알루미늄을 첨가한 경우의 NMR 스펙트럼을 나타낸 이미지이다.

도 9는 2,2-CPAP와, 2,2-CPAP와 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )이 결합한 착물의 색 변화를 UV 램프를 통해 나타낸 이미지이다.

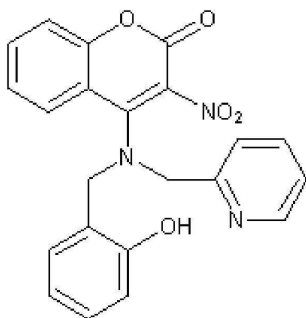
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0023] 이하 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0024]

[0025] 본 발명은 알루미늄 이온 선택성을 갖는 하기 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0026] [화학식 1]



[0027]

[0028] 상기 화학식 1 화합물은 4-(N-(2-하이드록시벤질)-N-((피리딘-2-일)메틸)아미노)-3-나이트로-2H-크로멘-2-온(4-(N-(2-hydroxybenzyl)-N-((pyridin-2-yl)methyl)amino)-3-nitro-2H-chromen-2-one), 이하 '2,2-CPAP'라 함)이다.

[0029] 이하 본 발명을 자세히 설명한다.

[0030] 2,2-CPAP는 2-아미노메틸 피리딘과 2-하이드록시 벤즈알데하이드의 반응을 통해 얻은 출발물질에 4-클로로-3-나이트로 쿠마린을 넣어 반응을 시켜 제조한다.

[0031] 본 발명의 2,2-CPAP에  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ag^+$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $In^{3+}$ ,  $Fe^{2+}$  을 각각 첨가하여 2,2-CPAP의 형광 세기에 비해 각 금속을 넣은 착물의 형광 스펙트럼을 비교하

였다. 그 결과 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )을 넣은 착물의 형광 스펙트럼이 현저히 증가하는 것을 확인할 수 있었다.(도 2) 2,2-CPAP 에 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )의 농도를 점차적으로 증가하여 형광 세기가 더 이상 변하지 않는 지점의 농도를 확인하였다.(도 5) 이 결과로 2,2-CPAP 리간드는 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )만을 선택적으로 결합한다는 것을 확인할 수 있다.

[0032] 또한, 일반적으로 리간드와 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )의 결합으로 형광이 증가하면 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )과 같은 족에 있는 갈륨( $Ga^{3+}$ )과 인듐( $In^{3+}$ )과 리간드의 결합의 경우도 형광이 증가하는 경향이 있는 것에 반해, 본 발명의 2,2-CPAP는 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )만 선택적으로 결합하여 형광이 증가하였다.

[0033] 본 발명의 2,2-CPAP 리간드에 알루미늄 이온의 농도를 증가시키면서 UV 스펙트럼이 더 이상 변하지 않는 지점의 농도를 확인하였다.(도 4) 알루미늄의 농도가 1당량 일 때 흡광도는 더 이상 변하지 않는 것을 확인할 수 있었다. 이 결과로, 2,2-CPAP 리간드와 알루미늄이 1 : 1의 결합을 한다는 것을 알 수 있다. 이 결과는 job plot의 결과와 일치한다.(도 6)

[0034] 메탄올 용매에 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )을 용해시킨 후  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ag^+$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $In^{3+}$ ,  $Fe^{2+}$  을 각각 첨가하고 2,2-CPAP 리간드를 넣어서 리간드와 알루미늄 이온의 결합을 다른 금속이 방해하는 지 확인하였다.  $Fe^{3+}$  를 제외하고, 다른 금속은 2,2-CPAP 리간드와 알루미늄 이온의 결합을 방해하지 않는다는 것을 형광 스펙트럼을 통해 확인하였다.(도 6) 따라서 상기 2,2-CPAP 화합물은 다른 금속과는 낮은 친화성을 나타내는 데 비해 알루미늄 이온에 대해서는 선택적으로 높은 결합 친화성을 나타내는 것을 알 수 있다.

[0035] 또한, 본 발명의 2,2-CPAP는 저 농도의 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ ) 검출이 가능하다.

[0036] 상기 화합물의 색 변화를 UV 램프를 통해 확인하였다. (도 9)

[0037] 본 발명의 화학식 1의 쿠마린계 화합물을 이용하면 알루미늄 이온 검출제를 제조할 수 있다. 본 발명의 화학식 1의 쿠마린계 화합물을 이용하면 상기 화합물에 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )의 용액이 더해짐에 따라 형광이 증가하는 턴 온(turn-on) 센서를 제조할 수 있다. 상기 화합물은 그 자체의 형광 세기가 약하기 때문에 알루미늄 이온( $Al^{3+}$ )을 첨가함에 따라 형광이 증가하여 이 이온에 대하여 선택적으로 결합한다.

[0038] 또한, 본 발명의 2,2-CPAP는 다른 금속의 양이온에 대해서 알루미늄 이온만 선택적으로 결합하는 것을 UV를 쬐어주어 육안(naked eye)으로 확인할 수 있는 장점이 있다.

[0039] 본 발명은 화학식 1의 쿠마린계 화합물을 포함하는 검출제를 포함하는 알루미늄 이온 검출 장치를 제공할 수 있다.

[0040] 이하, 본 발명을 실시예와 실험예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] **실시예 1. 2,2-CPAP 화합물 제조**

[0042] 2-아미노메틸 피리딘 6 mmol과 2-하이드록시 벤즈알데하이드 5 mmol을 메탄올 15 mL에 녹인다. 1시간 교반 후, 소듐보로하이드라이드( $NaBH_4$ ) 5.1 mmol을 아이스 배스(bath) 상태에서 첨가한다. 2시간 교반 후, 증발기를 이용하여 용매를 제거한다. 이때 얻은 갈색 물질을 메틸렌 클로라이드와 증류수로 분별 깔대기를 이용하여 추출한다. 여기서 얻은 투명 오일 3.4 mmol, 4-클로로-3-나이트로 쿠마린 3 mmol과 트라이에틸아민 4 mmol을 아세트나이트릴에 녹인다. 2시간 교반 후, 용매를 증발기를 이용하여 제거하고 다이에틸 이써(diethyl ether)로 재결정하여 노란색 파우더를 얻는다.

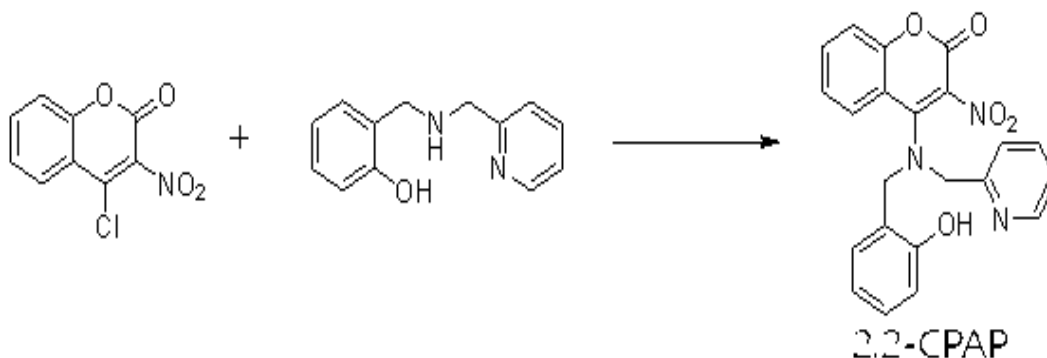
[0043]  $^1H$  NMR (methanol-  $d_4$ , 400 MHz  $\delta$ : 8.55 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.39 (s, 2H).

[0044] **실험예 1. 2,2-CPAP 리간드와 다양한 금속들의 형광 스펙트럼 분석**

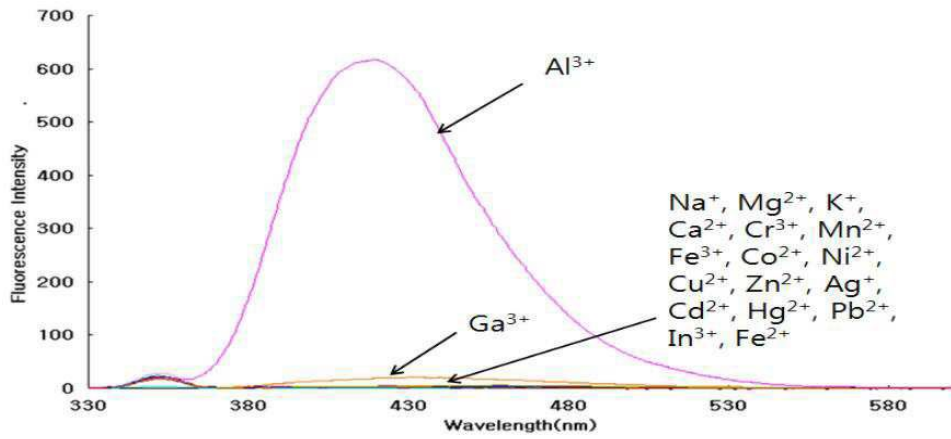
- [0045] 2,2-CPAP 리간드 10  $\mu\text{M}$ 을 메탄올에 녹이고  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{In}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ 을 200  $\mu\text{M}$  ( $\text{anion} = \text{NO}_3^-$ )씩 상기 용액에 각각 첨가하여 형광 스펙트럼을 관찰하였다. ( $\lambda_{\text{ex}} = 353 \text{ nm}$ )
- [0046] 353 nm 로 여기 시켰을 때 419.5 nm에서 2,2-CPAP와 알루미늄 이온이 결합한 용액의 형광 세기가 리간드와 다른 양이온 용액의 형광 스펙트라에 비해서 현저히 증가하는 것을 관찰하였다.(도 2)
- [0047] 따라서, 본 발명의 2,2-CPAP 리간드가 알루미늄 이온( $\text{Al}^{3+}$ )에 대하여 선택적으로 반응한다는 것을 알 수 있다.
- [0048] **실험예 2. 2,2-CPAP 리간드와 알루미늄 이온과의 형광 스펙트럼 분석**
- [0049] 실시예 1에서 제조된 2,2-CPAP 리간드 10  $\mu\text{M}$ 에 알루미늄 이온( $\text{Al}^{3+}$ )을 단계적으로(0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 당량) 첨가하면 419.5 nm에서 형광은 그에 따라 점차 증가하였다. 한편 형광의 세기가 균일하게 증가하다가 알루미늄 이온의 20 당량에서 포화(saturation)이 되는 것을 확인할 수 있었다.(도 5) 형광의 크기가 계속해서 증가되는 것을 확인함으로써 2,2-CPAP 리간드는 알루미늄 이온( $\text{Al}^{3+}$ )을 선택적으로 검출한다는 것을 알 수 있다.
- [0050] **실험예 3. 2,2-CPAP 리간드와 알루미늄의 착물과 다른 양이온 착물의 형광 스펙트럼 분석**
- [0051] 2,2-CPAP 리간드 10  $\mu\text{M}$ 을 메탄올에 녹인 용액에  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{In}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  ( $\text{anion} = \text{NO}_3^-$ )을 각각 1, 2, 5 당량씩 넣고 형광 스펙트럼을 관찰하였다. 도 6에서 알 수 있듯이  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ 을 제외하고, 다른 양이온의 존재 하에서 2,2-CPAP 리간드와 알루미늄 착물의 형광 세기는 변하지 않았다. 이로부터 2,2-CPAP와 알루미늄 이온의 착물은  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ 을 제외하고, 다른 양이온의 존재에도 영향을 받지 않는다는 것을 알 수 있다.
- [0052] **실험예 4. 알루미늄 이온 첨가에 따른 2,2-CPAP 리간드의 색 분석**
- [0053] 2,2-CPAP 리간드 10  $\mu\text{M}$ 을 메탄올에 녹이고, 알루미늄 이온( $\text{Al}^{3+}$ )을 첨가하여 용해시킨다. 2,2-CPAP 리간드의 색과 2,2-CPAP 리간드와 알루미늄 이온( $\text{Al}^{3+}$ )을 넣은 후의 색 변화를 UV 램프를 이용하여 365 nm의 빛을 쬐어주어 관찰하였다.

**도면**

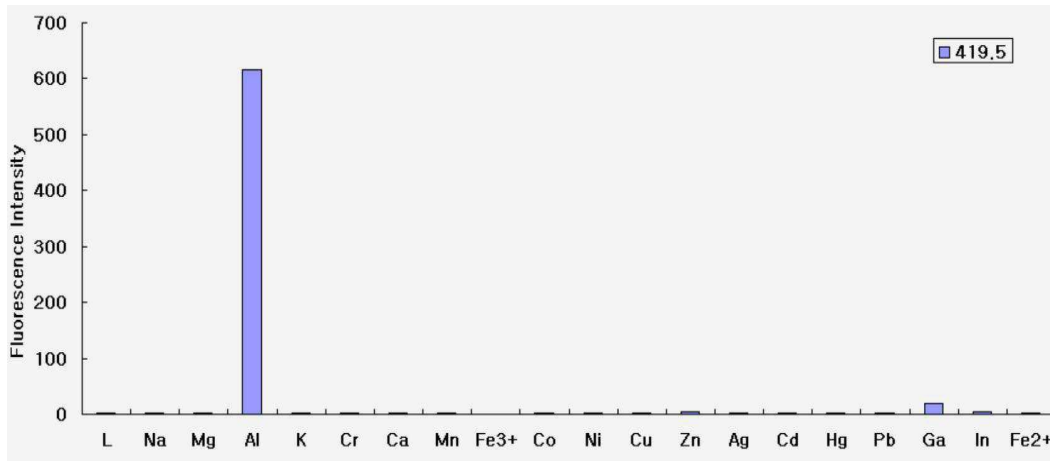
**도면1**



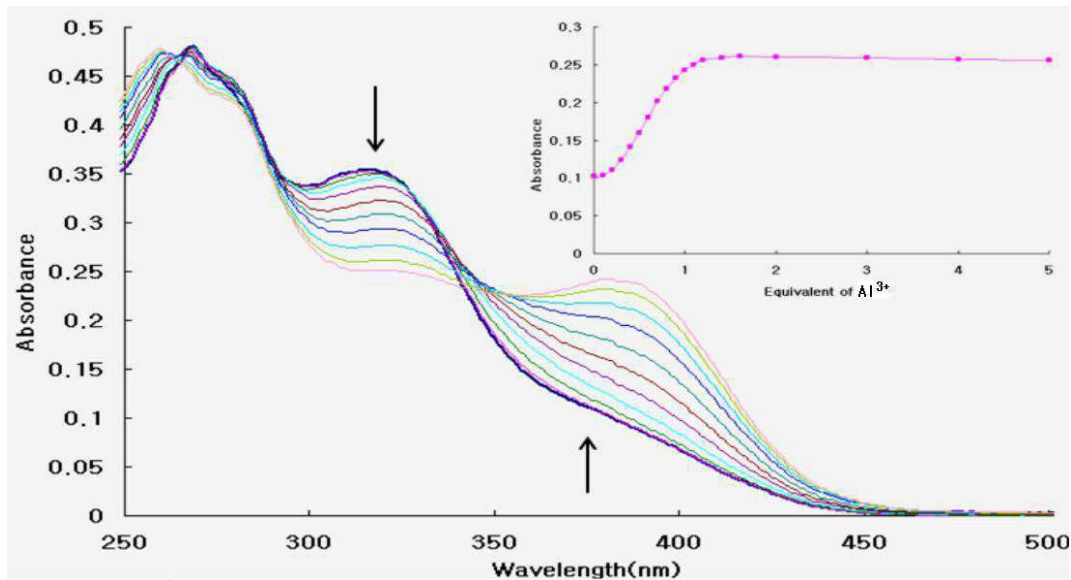
도면2



도면3

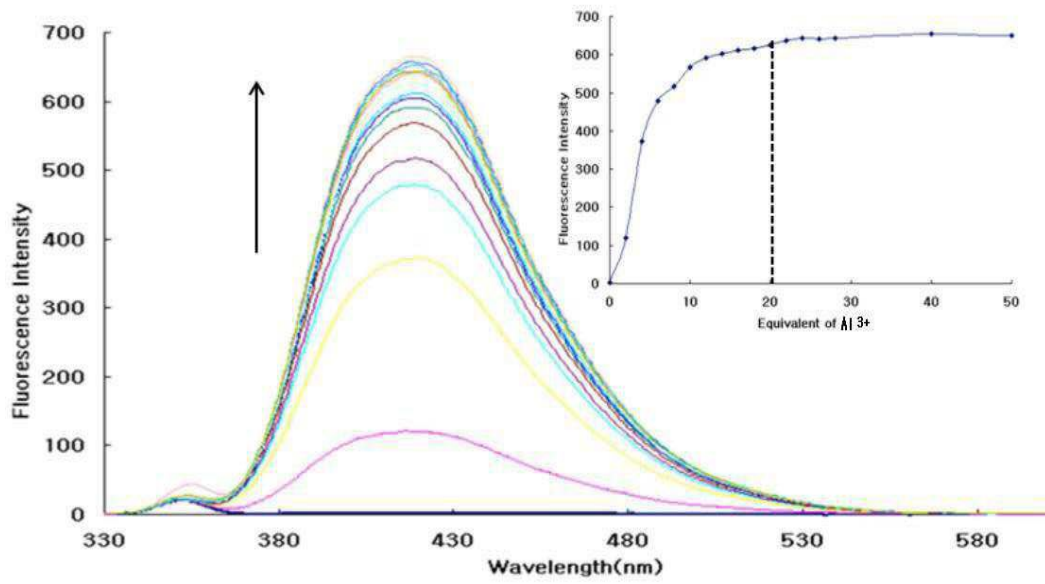


도면4

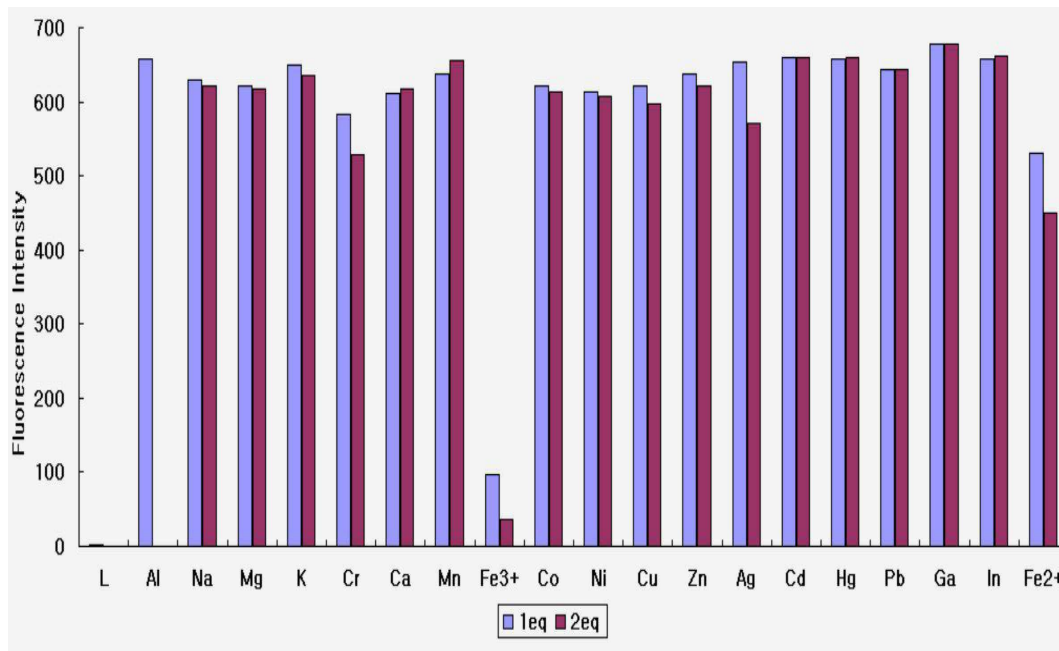




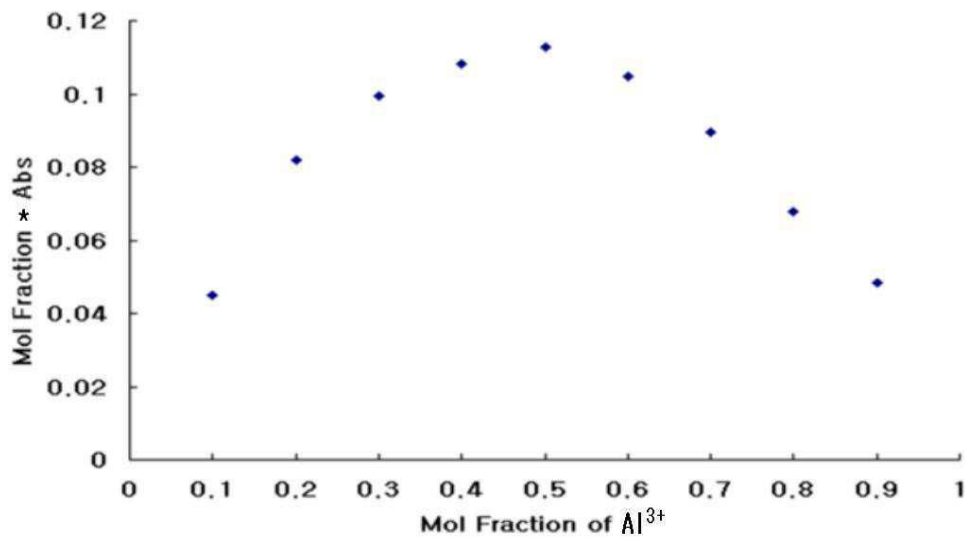
도면5



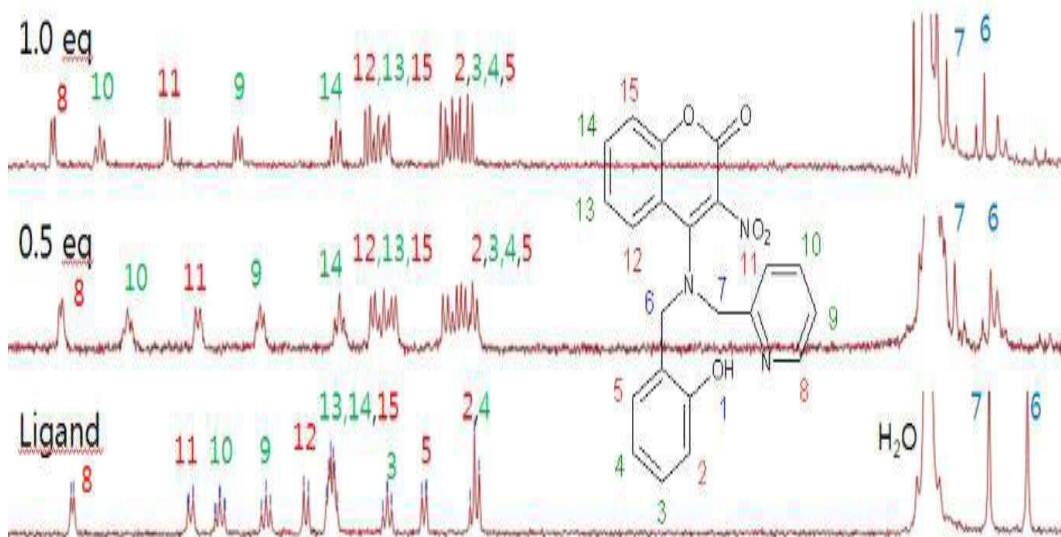
도면6



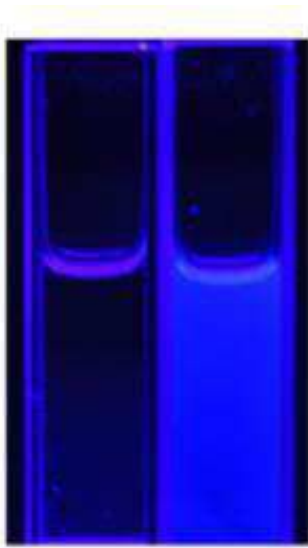
도면7



도면8



도면9



L L+Al<sup>3+</sup>