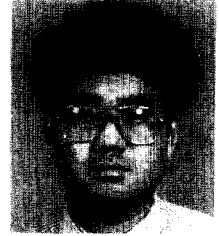


유기 용매에서 지질 가수분해 효소를 이용한 유기합성

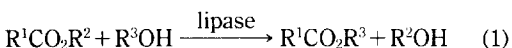


포항공과대학 화학과 김 만 주

효소는 반응을 효율적으로 촉진시킬 뿐만 아니라 기질 및 입체특이성을 갖고 있어 광학활성 화합물을 합성하는데 매우 유용한 촉매이다. 효소 반응은 일반적으로 수용액에서 진행되지만, 유기 용매를 포함하는 용액에서도 가능하다. 대부분의 유기 화학 반응이 유기 용매에서 진행된다는 점을 생각할 때, 유기 용매에서 효소 반응을 이용한 유기합성이 갈수록 중요해지고 있다. 본 글에서는 유기 용매에서 사용가능한 대표적인 효소인 지질 가수분해 효소(리파아제, lipase)를 이용한 유기합성에 대해서 간략히 기술하고자 한다.

1. 지질 가수분해 효소(리파아제)

리파아제는 지방산과 글리세롤간 에스테르 결합으로 이루어진 지질을 가수분해하는 효소이다. 일반적으로 리파아제가 촉매하는 반응을 아래의 식 (1)과 같이 세 종류로 나눌 수 있다: i) 가수분해 반응, ii) 에스테르화 반응, iii) 트랜스에스테르화 반응. 가수분해 반응은 에스테르가 산과 알코올로 가수분해되는 반응이고, 에스테르화 반응은 그 역반응이며, 트랜스에스테르화 반응은 에스테르의 아실기가 다른 알코올로 전이되는 반응을 말한다. 이 중에서 가수분해 반응은 수용액상에서 일어나며, 에스테르화 반응 및 트랜스에스테르화 반응은 물이 거의 없는 유기상에서 효율적으로 일어난다.



- (i) Hydrolysis ($R^3 = H$)
- (ii) Esterification ($R^2 = H$)
- (iii) Transesterification

리파아제가 받아들일 수 있는 기질은 식 (1)에서 R1, R2, R3가 무엇이냐에 따라서 다양해질 수 있으므로 그 범위가 상당히 넓다고 할 수 있겠다. 이런 넓은 기질특이성은 유기합성에 매우 유용한 성질이다. 왜냐하면 기질특이성이 넓을수록 합성가능한 화합물의 범위도 커지기 때문이다.

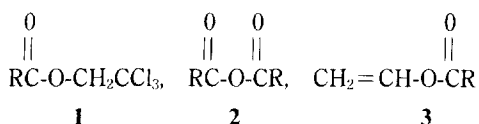
리파아제는 입체 중심을 갖고 있는 기질에 대해 입체특이성을 나타낸다. 즉 한쪽의 광학 이성질체에 대한 반응성이 다른 쪽보다 크게 나타난다. 이런 입체특이성을 이용하면 라세미 혼합물을 순수한 광학 이성질체로 분리하거나, 메조 입체 이성질체로부터는 광학 이성질체를, 선구 키랄성 분자로부터는 키랄 분자를 얻을 수 있다.

2. 유기 용매에서 지질 가수분해 효소 반응

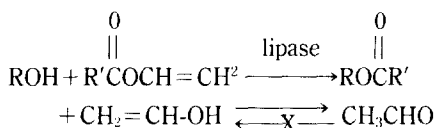
유기 용매를 반응 매질로 사용하는 효소 반응은 수용액에서의 반응에 비하여 여러가지 이점을 갖는다. 첫째는 효소의 안정성이다. 비수용액 매질에서 효소의 안정성은 때때로 물에서보다 놀랄 정도로 증가될 수 있는데, 리파아제의 경우 무수 유기 용매에서 100°C까지의 안정성이 보고된 바 있다.¹ 둘째로 간편성이다. 유기 용매에서는 효소 반응을 행한 후 간단한 여과로 효소를 제거할 수 있을 뿐만 아니라, 수용액 반응에서 흔히 거쳐야 하는 생성물의

추출 과정을 생략할 수 있다. 셋째는 친지질성 화합물의 반응성 증대이다. 수용액에서 잘 녹지 않는 친지질성 유기 화합물은 유기 용매를 사용하면 용해도가 증가하고, 이로 인해 반응성도 좋아진다.³⁴ 넷째로, 유기 용매에서 에스테르화 및 트랜스에스테르화 반응을 진행시킬 때, 수용액에서 반응을 진행시킬 때보다 열역학적으로 유리하여 수율이 높아진다.

리파아제를 이용한 반응은 본질적으로 가역반응이다. 그러나 광학활성이 높은 화합물을 얻기 위해서는 반응을 비가역적으로 만드는 것이 바람직하다. 가수분해 반응에서는 물이 다량으로 존재하고 반응 생성물인 카르복실산이 염기로 중화되기 때문에 역반응이 실질적으로 억제된다. 에스테르화 반응에서는 카르복실산과 알코올 중의 하나를 과량으로 넣어줌으로써 평형을 생성물 쪽으로 이동시킬 수 있다. 마지막으로 트랜스에스테르화 반응에서는 활성화된 에스테르⁵나 에놀 에스테르^{6,7}를 기질로 사용하므로써 역반응을 억제시킬 수 있다.




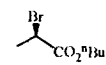

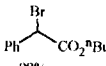
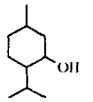
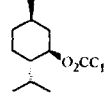
활성화된 에스테르는 트리클로로에틸 아실레이트 (1) 또는 산무수물(2)이 있다. 에놀 에스테르(3)는 비가역 아실 주개(irreversible acyl donor)로서 비닐 아세테이트가 가장 일반적으로 사용된다. 비닐 아세테이트가 비가역적 아실 주개로서 사용되는 이유는 트랜스에스테르 반응 후 생성된 에놀이 바로 아세트알데히드로 변화되어 역반응이 일어나지 않기 때문이다(식 2).



3. 유기 용매에서 지질 가수분해 효소를 이용한 유기합성

유기 용매에서 에스테르화 반응을 이용하여 광학활성 화합물을 합성한 예를 들면 표 1과 같다. 화

표 1. Examples for Lipase-catalyzed Esterification in Organic Solvent.

compound	substrate	lipase	product	% ee
4		CCL		96% ee
5		CCL		99% ee
6		lipase MY		95% ee

CCL=lipase from *Candida cylindracea*

lipase MY=lipase purchased from Meito Sangyo (Japan)

합물 4 및 5는 입체 중심이 카르복실산에 있는 경우이고,⁵ 화합물 6은 입체 중심이 알콜에 있는 경우이다.⁸ 이들 경우에, 높은 광학활성 상태를 갖는 화합물을 얻기위해 반응을 20~45% 혹은 67~78% 진행시켰다.

유기 용매에서 트랜스에스테르화 반응을 이용한 예는 표 2와 3에 나타나 있다. 표 2는 라세미 혼합물로부터 광학활성을 갖는 화합물을 합성한 예이고^{9,13}, 표 3은 메조 화합물로부터 광학활성을 갖는 화합물을 합성하거나, 여러개의 수산기를 갖는 화합물을 위치선택적으로 아실화시킨 예이다.

표 2에서, 화합물 8의 경우 β-blocking reagent인 (S)-propranolol의 키랄 빌딩 블록으로 사용되는 광학 이성질체 (R)-8이 얻어지며,⁹ 화합물 9의 경우 prostaglandin 합성의 출발물질로서 사용되는 광학 이성질체 (R)-9가 얻어진다.¹⁰ 화합물 10과 11의 경우 hydroxy acid로부터 γ- 및 δ-lactone을 입체 및 위치선택적으로 합성할 수 있음을 보여준다.^{11,12} 이와 같은 고리화 반응을 이용하여 거대고리 락톤을 합성한 예도 발표된 바 있다.¹⁴ 화합물 12의 경우 광학활성을 갖는 유기금속 화합물의 합성에도 효소를 이용할 수 있음을 보여준다.¹⁵

표 3에서, 화합물 13의 경우 선구 키랄성 분자인 2-O-benzyl glycerol로부터 광학활성을 갖는 키랄 화합물을 합성한 예이다.⁶ 화합물 14는 여러개의

표 2. Examples for Lipase-catalyzed Transesterification in Organic Solvent

compound	substrate	lipase	product % ee	unreacted substrate % ee
7		PFL	 >98% ee	 >98% ee
8		PFL	 94% ee	 (R)-8, >98% ee
9		PPL	 (R)-9, 92% ee	 99.4% ee
10		Lipase from <i>Mucor nichel</i>	 >98% ee	
11		PPL	 >98% ee	
12		P	 98% ee	 100% ee

PFL=lipase from *Pseudomonas fluorescens*, PPL=porcine pancreatic lipase, P=lipase P purchased Amano (Japan)

표 2. Examples for Lipase-catalyzed Asymmetrization of *meso* Compounds and Regioselective Acylation of Polyol compounds

compound	substrate	lipase	product % ee
13		PFL	 96% ee
14		PFL	 (60 - 90% yield)

PFL=lipase from *Pseudomonas fluorescens*

수산기를 갖는 glycol을 위치선택적으로 아실화시켜 두개의 수산기만을 에스테르로 변화시킨 예를 보여 준다.¹⁵

표 4에는, 그동안 우리 연구실에서 수행한 결과

들의 일부를 제시하였다.¹⁶⁻²⁰

맺음말

지금까지 유기 용매에서 지질 가수분해 효소를 사용한 유기합성에 대해 간략히 기술하였다. 유기 용매에서의 효소 반응은 반응이 간편하고, 생성물 분리가 용이하며, 광학 순도가 높은 화합물을 얻을 수 있다는 장점을 갖는다. 이들 반응은 화학적으로 어려운 입체선택적 반응이나 위치선택적 반응 등에 특히 유용하다. 지금까지 효소를 이용한 반응이 유기합성 화학자들에게 널리 애용되지 못하였으나, 광학활성 화합물의 합성 등에 사용 빈도가 크게 증가하리라 예상된다. 특히 산업적인 측면에서 키랄 구조를 갖는 생리활성 물질이나 신물질의 합성에 유용하리라 본다.

표 4. Examples for Lipase-catalyzed Transesterification in Organic Solvent^a

compound	substrate	product % ee	unreacted substrate % ee
15		 >98% ee	 >98% ee
16	 16 a R = Cl b R = vinyl	 85% ee >98% ee	 >98% ee >98% ee
17	 17 a R = Cl b R = vinyl	 95% ee >98% ee	 95% ee >98% ee
18	 18 a R = Cl b R = vinyl	 >98% ee 97% ee	 88% ee >98% ee
19		 >98% ee	 72% ee
20	 (+/-)-syn	 98% ee	 98% ee
21	 (+/-)-anti	 >98% ee	 >98% ee

^a In all cases, lipase PS (AMANO, Japan) was used.

참고문헌

- Zacks, A.; Klivanov, A. M. *Science*, **224**, 1249-1251.
- Klivanove, A. M. *Acc. Chem. Res.* 1990, **23**, 114-120.
- Cotterill, I. C.; Sutherland, A. G.; Roberts, S. M.; Grobbauer, R.; Spreitz, J.; Faber, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 1365-1371.
- Bovara, R.; Carrea, G.; Ferrara, L.; Riva, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 931-938.
- Kirchner, G.; Scollar, M. P.; Klivanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 7072-7076.
- Wang, Y.-F.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 3127-3129.
- Wang, Y.-F.; Lalonde, J. J.; Momongan, M.; Bergbreiter, D. E.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 71-72.

- Soc.*, 1988, **110**, 7200-7205.
8. Langrand, G.; Baratti, J.; Buono, G.; Triantaphylides, C. *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 29-32.
 9. Hsu, S.-H.; Wu, S.-S.; Wang, Y.-F.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6403-6406.
 10. Boviak, K. A.; Ng, J. S.; Dygos, J. H.; Weyker, C. L.; Wang, Y.-F.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3377-3381.
 11. a) Gutman, A. L.; Zuobi, K.; Bravdo, T. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3546-3552. b) Gutman, A. L.; Bravdo, T. *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4263-4265.
 12. Bonini, C.; Pucci, P.; Viggiani, L. *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4050-4052.
 13. Nakamura, K.; Ishihara, K.; Ohno, A.; Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3603-3604.
 14. (a) Guo, Z.-W.; Sih, C. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1999-1920. (b) Ngooi, T. K.; Scilimati, A.; Guo, Z.-W.; Sih, C. T. *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 911-914.
 15. (a) Holla, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 220-221. (b) Berkowitz, D. B.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5497-5500.
 16. Kim, M.-J.; Cho, H.; Choi, Y. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 2270-2272.
 17. Kim, M.-J.; Choi, Y. K. *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1605-1607.
 18. Kim, M.-J.; Cho, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1411-1413.
 19. Kim, M.-J.; Lee, I. S.; Jeong, N.; Choi, Y. K. *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 6483-6485.
 20. Kim, M.-J.; Lee, I. S. *Synlett*, 1993, 767-768.