

단 신

Cholic acid에 의한 라세믹-글리시돌의 분할

Inam ul Haq Raja[†] · 전제호 · 정찬성 · 이소하*

한국과학기술연구원 생체과학연구부

[†]과학기술연합대학원 대학교 생체분자과학과

(2006. 7. 4 접수)

Resolution of Racemic Glycidol by Cholic Acid

Inam ul Haq Raja[†], Jae Ho Jeon, Chan Seong Cheong, and So Ha Lee*

Life Sciences Division, Korea Institute of Science and Technology, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

[†]Department of Life Molecular Sciences, University of Science and Technology, Yuseong-gu, Daejeon 305-806, Korea

(Received July 4, 2006)

주제어: 분할, 함침 착체, 콜릭산

Keywords: Resolution, Inclusion Complexation, Cholic Acid

라세믹 글리시돌은 공업적으로 다양한 용도를 가지고 있는 화합물로서 수만톤이 사용되고 있으며 최근에는 그 용도를 친수성 고분자를 만드는데 까지 넓히고 있다.¹ 광학활성을 가지고 있는 glycidol은 여러종류의 종양에 활성을 보이는 (R)-(-)-agentilactone,² Jaspine B,³ (+)-goniodiol의 합성의 중간체,⁴ 단백질 합성 저해제,⁵ 2-oxazolidinone 유도체,⁶ Linezolid의 중간체,⁷ 등 의약품 중간체로 공업적으로나 연구 목적으로 많이 쓰이고 있는 물질이다. 라세믹 글리시돌과 (S) 및 (R)-글리시돌의 광학 이성질체는 가격이 약 10배 이상 차이가 나고 순도와 광학 순도가 99% 이상인 광학 이성질체는 그 이상의 가격차이가 나는 것으로 알려져 있다.

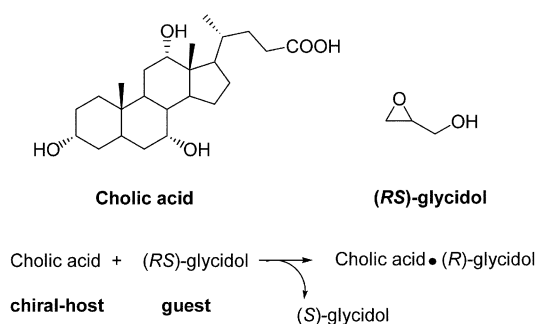
광학 이성질체를 얻는 방법으로는 glycidol ester를 CAL-B(lipase from *Candida Amarantica*),⁸ PPL (*Pancreatic Porcine lipase*),⁹ ROL (*Rhizopus Oryzae Lipase*),¹⁰ RGL (*Rhodotorula Glutinis lipase*),¹¹ CPO (*Chloroperoxidase from Caldariomyces Fumago*)¹² 등 엔자임에 의한 방법, chiral ligand를 이용한 glycidol ester의 선택적 합성에 의한 분할 방법,¹³ Sharpless에 의해 개발된 알릴 알코올의 비대칭 epoxidation,¹⁴ Salen complex,¹⁵ dinuclear peroxotungstate에 의해 촉매된 allyl 알코올의 반응에 의한 합성¹⁶ 등 화학적인 방법등이 개발되어 있으나 각

각의 방법들은 그 장점과 단점들을 가지고 있으며 무엇보다도 경제적으로 낮은 가격으로 광학 활성 거울상체를 공업적으로 만드는데 문제점을 가지고 있다. 따라서 본 연구에서는 저가의 광학활성 glycidol을 생산하기 위한 방법으로 담즙산을 이용한 방법에 관한 간단한 연구결과를 보고하고자 한다.

담즙산(bile acid), 특히 콜릭산(cholic acid)는 host 물질로 사용되어 락톤, 알코올, sulfoxides, epoxides, 아민등 여러 유기화합물들과 함침 착체를 형성하여 이들 화합물들을 분할하는데 사용되어져 왔다.¹⁷ 이 방법은 담즙산의 재사용이 가능하기 때문에 촉매를 사용하는 화학적인 방법이나 효소에 의한 방법 보다는 공정이 간단하고 비용이 저렴하며 환경 친화적인 장점을 가지고 있는 것으로 생각된다.

일반적으로 함침 착체는 host와 guest 상호간의 정전기적 상호작용, 분자간 수소결합, van der Waal 힘과 같은 약한 상호작용, 비공유 결합에 의한 삽입등에 의해 각각의 거울상체는 용매가 있을 경우나 없을 경우에 각각 다른 결정성을 보여주어서 분할이 가능하게 된다.¹⁸

분할 방법에는 현탁법, 결정화 및 고체상태 함침 방법등이 있다. 현탁법¹⁹은 용매가 있는 상태에서나 없



Scheme 1. Resolution of (RS)-glycidol.

는 상태에서 host와 guest를 실온에서 24시간에 또는 48시간 동안 방치한 후 얻어진 결정을 여과하여 산 또는 염기와 처리하여 거울상체를 얻는 방법이고, 결정화 방법은²⁰ host와 guest를 적당한 용매에 가열하여 완전히 녹여 재결정 후 산 또는 염기와 처리하여 거울상체를 얻는 방법이며, 고체상태 함침 방법은 agate mortar에서 host와 guest를 넣고 함께 갈아 빛으로 조사하거나 방치 후 거울상체를 얻는 방법이 있다.¹⁸

Host로서 cholic acid와 guest 화합물로서의 (RS)-glycidol의 분할에 사용한 방법은 현탁법(suspension method)와 재결정화 방법(recrystallization method)을 사용하였다. 현탁법은 glycidol과 cholic acid를 용매를 사용하거나 없는 상태에서 실온에서 24 시간 동안 저어 준 후 여과하고 diethyl ether를 사용하여 닦아 준 다음 고체에 NaHCO₃ 수용액과 diethyl ether를 넣고 유기층을 분리하고 여과, 증류 및 건조 후 GC를 사용하여 분석하였다. 재결정화 방법은 glycidol과 cholic acid를 넣은 후 반응액이 녹아서 투명해질 때까지 가열하고 24 시간 동안 실온에서 방치하면 결정이 석출된다. 이 결정에 NaHCO₃ 수용액과 diethyl ether를 넣고 유기층을 분리하고 여과, 증류 및 건조 후 GC를 사용하여 분석하였다.

(R)-glycidol과 (S)-glycidol의 분석은 Hewlett Packard 5890 GC를 사용하였고 retention time은 (R)-glycidol이 40.75 min, (S)-glycidol이 41.77 min의 결과를 얻었으며 전형적인 GC 분석 그래프를 Fig. 1에 나타내었다(Detector : FID, detector temp : 250 °C, injector temp, 220 °C, Supelco α -DexTM 120 capillary column 30 m × 0.25 mm × 0.25 mm, N₂ : 1.8 ml/min (35 psi), air : 40 psi,

Table 1. Resolution of (RS)-glycidol using cholic acid as a chiral host

Entry	Solvent	Cholic acid : glycidol (mole ratio)	ee(%) ^c
1	no solvent ^b	1:1	24(R)
2	no solvent ^b	1:3	14(R)
3	no solvent ^b	1:5	13(R)
4	no solvent ^b	1:10	16(R)
5	no solvent ^b	2:1	7(R)
6	Ethanol ^b	3:1	6(R)
7	diethyl ether ^b	1:1	8(R)
8	diethyl ether ^b	1:4	10(R)
9	diethyl ether ^b	1:10	4(R)
10	diethyl ether ^b	2:1	15(R)
11	no solvent ^c	1:10	48(R)

^aanalyzed by Supelco α -DexTM 120 capillary column, ^bcomplexed by absorption method, ^ccomplexed by recrystallization method.

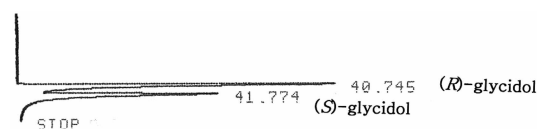


Fig. 1. GC graph of glycidol resolution (Result of Table 1, entry 4).

H₂ : 30 psi, column initial temp : 25 °C, initial time : 3 min, rate : 0.5 °C/min, final temp : 100 °C).

흡착법으로 용매가 없는 상태에서 host로서의 cholic acid와 guest로서의 glycidol의 mole 비율 1:1로 했을 경우 R-glycidol이 24% ee로 얻어졌으나(entry 1), glycidol의 비율을 높였을 경우에는 ee 값은 낮아지는 경향이 있었으며, cholic acid를 더 많이 사용했을 경우 ee값이 더 많이 낮아지는 결과를 얻었다(entry 5). 반응용매로 에탄올과 diethyl ether를 사용했을 경우는 사용하지 않았을 경우 보다 ee값이 더 낮아지는 경향을 보여수었다. 가장 좋은 결과는 재결정 방법을 사용하여 48%의 ee 값을 얻었다(entry 11).

결론적으로 cholic acid를 사용한 (RS)-glycidol의 분할 결과는 우수한 ee값을 주지는 못했지만 저가의 cholic acid를 이용한 공업적인 분할 방법의 가능성을 제시하였으며 좀 더 많은 연구가 이루어지면 우수한 광학분할 값을 갖는 glycidol를 낮은 가격으로 생산이 가능할 것으로 생각된다.

인용문헌

1. (a) Huang, J.; Li, Z.; Xu, X.; Ren, Y.; Huang, J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 3684. (b) Kim, B. S.; Im, J. S.; Baek, S. T.; Lee, J. O.; Azuma, Y.; Yoshinaga, K. *J. Macromol. Sci. Part A: Pure Applied Chem.* **2006**, *43*, 829. (c) Bicak, N.; Karagoz, B.; Tunca, U. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 2549.
2. Matsuda, M.; Endo, Y.; Fushiya, S.; Endo, T.; Nozoe, S. *Heterocycle* **1994**, *38*, 1229.
3. Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2006**, 5421.
4. Tate, E. W.; Dixon, D. J.; L, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1698.
5. Kiyotsuka, Y.; Igarashi, J.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2725.
6. Wouters, J.; Moureau, F.; Evrard, G.; Koenig, J. J.; Jegham, S.; Gorge, P.; Durant, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1683.
7. Montgomery, J. A.; Thomas, H. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 541.
8. Palomo, J. M.; Fuentes, S. M.; Ortiz, C. C.; Guisán, J. M.; Fernández-Lafuente, R. *Enzyme Microb. Technol.* **2006**, *38*, 429.
9. Palomo, J. M.; Segura, R. L.; Mateo, C.; Terreni, M.; Guisán, J. M.; Fernández-Lafuente, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 869.
10. Palomo, J. M.; Segura, R. L.; Fernández-Lorente, G.; Guisán, J. M.; Fernández-Lafuente, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1157.
11. Weijers, C. A. G. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 639.
12. Kiljunen, E.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3529.
13. Terakado, D.; Koutaka, H.; Oriyama, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1157.
14. Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710.
15. Nielsen, L. P. C.; Stevenson, C. P.; Blackmond, D. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360.
16. Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4728.
17. (a) Bertolasi, V.; Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pretto, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 308. (b) Bertolasi, V.; Bortolini, G.; Fogagnolo, Fantin, G.; Pedrini, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1479.
18. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
19. Akazome, M.; Ueno, Y.; Ooiso, H.; Ogura, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 68.
20. Sada, K.; Kondo, T.; Miyata, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2655.