

리놀레산 대사체들의 글루쿠론산 결합화합물 합성

강동욱*

대구가톨릭대학교

(접수 2013. 9. 2; 게재확정 2013. 10. 11)

Synthesis of Glucuronic Acid Conjugates of Linoleic Acid Metabolites

Dong Wook Kang*

Department of Pharmaceutical Science and Technology, Catholic University of Daegu,
Kyeongsan-si, Kyeongsangbuk-do, South Korea 712-702. *E-mail: dwkang@cu.ac.kr

(Received September 2, 2013; Accepted October 11, 2013)

요 약. 리놀레산과 그 대사체는 여러 가지 다양한 약리 효과를 나타내고, 카복실산 작용기를 갖는 물질이다. 일반적인 카복실산 화합물들은 간에서 UGT Glucuronosyl transferase 효소에 의해서 글루쿠론산이 결합된 대사체의 형태로 발견된다. 결과적으로 리놀레산 대사체들의 잠재적인 대사체로 이 화합물들의 글루쿠론산 결합화합물들이 될 수 있다. 선행 연구를 통하여 리놀레산의 대사체로 알려진 두 종류의 에폭사이드 대사체와 두 종류의 다이올 대사체에 글루쿠론산의 결합 반응을 통하여 네 종류의 잠재적인 리놀레산 대사체들을 합성하였다.

주제어: 결합화합물, 에폭시화, 글루쿠론산, 리놀레산, 대사체

ABSTRACT. Linoleic acid and its metabolites have various medicinal effects with carboxylic acid functional group. General carboxylic acid compounds are discovered as glucuronide metabolites by UGT glucuronosyl transferase at liver. Consequently, glucuronides of linoleic acid metabolites are expected as potent conjugated metabolite. A previous study reported two epoxide metabolites and two dihydroxy metabolites of linoleic acid. There are prepared their glucuronic acid conjugated compounds as potent linoleic acid metabolites.

Key words: Conjugate, Epoxidation, Glucuronic acid, Linoleic acid, Metabolite

서 론

리놀레산(linoleic acid)은 천연에 존재하는 오메가-6 필수 지방산이며, 식물의 씨와 견과류의 기름에 존재하는 물질이다. 그리고 신체는 음식의 구성 성분으로부터 리놀레산을 스스로 합성하지 못한다.¹ 리놀레산이 발견된 이후, 현재까지도 리놀레산과 그 대사체에 대한 약리 활성에 관한 연구는 지속적으로 진행되고 있다. 음식에서의 리놀레산 공급원의 부족은 약간의 피부의 확장, 모발의 감소 등을 유발할 수 있으며 그리고, 상처 치료의 효과를 낮출 수 있다.^{2,3} 산화된 리놀레산 대사체들(OLAMs; oxidized linoleic acid metabolites)은 TRPV1(transient receptor potential vanilloid 1) 수용체의 내인성 효능제로 분류되고 그 중의 하나인 13-HOA [(±)-13-hydroxy-10-oxo-trans-11-octadecenoic acid]는 피부 염증과 종양 축진을 억제하는 효과를 갖는다.⁵ 이와 유사하게 리놀레산의 대사체로 알려진 15-HETrE(15-hydroxy-8,11,14-eicosatetraenoic acid)는 유방암 세포의 증식을 억

제한다.⁶ 그리고, 13-S-HODE(13-S-hydroxyoctadecadienoic acid)는 기도 상피 조직의 손상에 의한 심각한 천식을 조절한다.⁷

작용기로 알코올 또는 카복실산을 가지는 물질들은 간에서 UGT(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) 효소에 의하여 글루쿠로닉산이 결합된 형태의 화합물로 발견된다.^{8,9} 그렇기 때문에, 리놀레산의 에폭사이드 대사체인 11-(3-pentyl-oxiranyl)-undec-9-enoic acid (**6**), 8-(3-oct-2-enyl-oxiranyl)-octanoic acid (**7**)와 다이올 대사체인 12,13-dihydroxy-octadec-9-enoic acid (**11**), 6-(12,13-dihydroxy-octadec-9-enoyloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carboxylic acid (**13**)들도 잠재적으로 글루쿠론산(glucuronic acid)과의 결합 반응이 예상된다. 본 연구에서는 리놀레산의 두 종류의 에폭사이드 대사체(**6**, **7**)와 두 종류의 다이올 대사체(**11**, **13**)들을 합성하고, 이 화합물들과 글루쿠론산과의 결합 반응을 통하여 잠재적인 대사체로 예상되는 네 가지의 글루쿠론산 결합화합물들을 합성하였다.

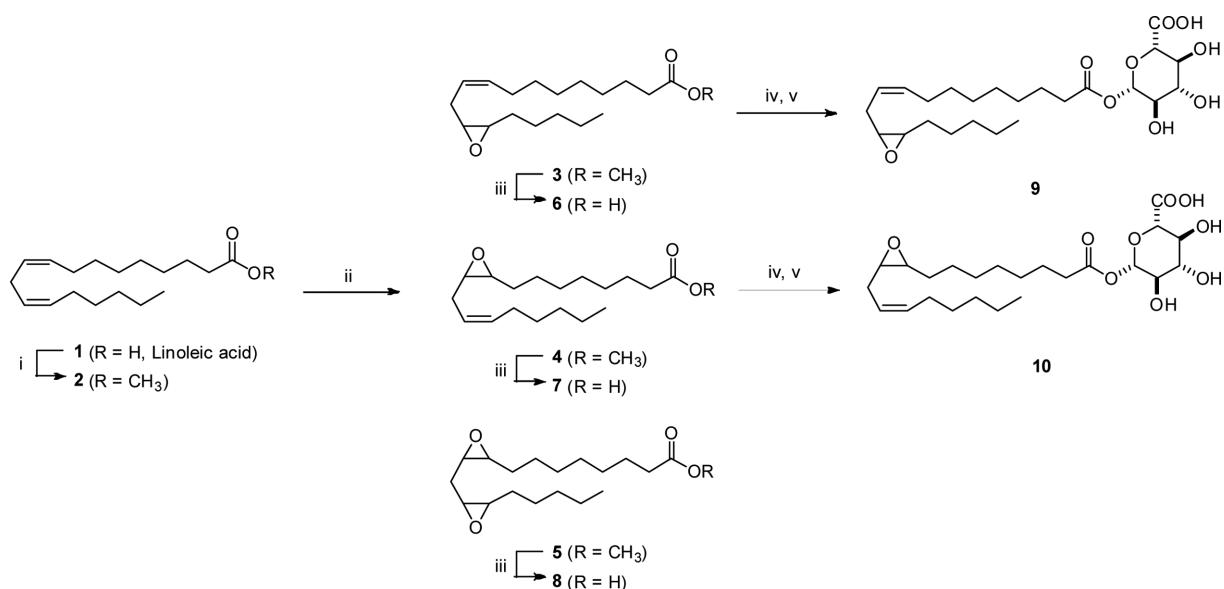
재료 및 방법

¹H NMR (nuclear magnetic resonance) 스펙트럼은 Varian Gemini 300 spectrometer를 통하여 얻었다. NMR 스펙트럼에 사용된 용매는 chloroform-d와 methanol-d₄가 사용되었고, 화학적 이동은 chloroform (CHCl₃, 7.26 ppm)과 중수 (HOD, 4.87 ppm)에 대하여 상대적으로 나타내었다. 고분해능 질량 스펙트럼은 Micromass/Waters LCT Premier Electrospray TOF (time of flight) mass spectrometer로 기록되었다. 리놀레산, HATU, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium 등을 비롯한 시약은 Sigma-Aldrich사의 특급시약을 사용하였다. 분석용 TLC (thin-layer chromatography)는 Fluka 60763을 사용하였다.

실 험

리놀레산의 에폭시화 반응

11-(3-Pentyl-oxiranyl)-undec-9-enoic acid (**6**)와 8-(3-oct-2-enyl-oxiranyl)-octanoic acid (**7**)는 메틸 리놀레이트(methyl linoleate, **2**)의 *m*-chloroperbenzoic acid(mCPBA)를 이용한 에폭시화의 과정을 통하여 얻어진다.¹⁰ 메틸 리놀레이트(**2**)를 mCPBA로 처리하면, 단일 에폭시화된 화합물 **3**과 화합물 **4**, 그리고 이중 에폭시화된 화합물 **5**가 얻어진다. 이들 화합물들을 methanolic KOH 조건에서 가수분해하면 에폭시화된 리놀레산의 유도체들 **6**, **7**, **8**을 얻을 수 있다(Scheme 1).



Scheme 1. (i) Methanol, sulfuric acid, 100%; (ii) Sodium bicarbonate, *m*-chloroperbenzoic acid, 1,1-dichloromethane, 32% (**3**), 32% (**4**), 16% (**5**); (iii) 2N potassium hydroxide in methanol, 100% (**6**), 100% (**7**), 90% (**8**); (iv) **2**, HATU, *N*-methylmorpholine, acetonitrile; (v) Pd(PPh₃)₄, morpholine, THF, 26% (**9**, two steps), 29% (**10**, two steps).

리놀레산의 다이하이드록시화 반응

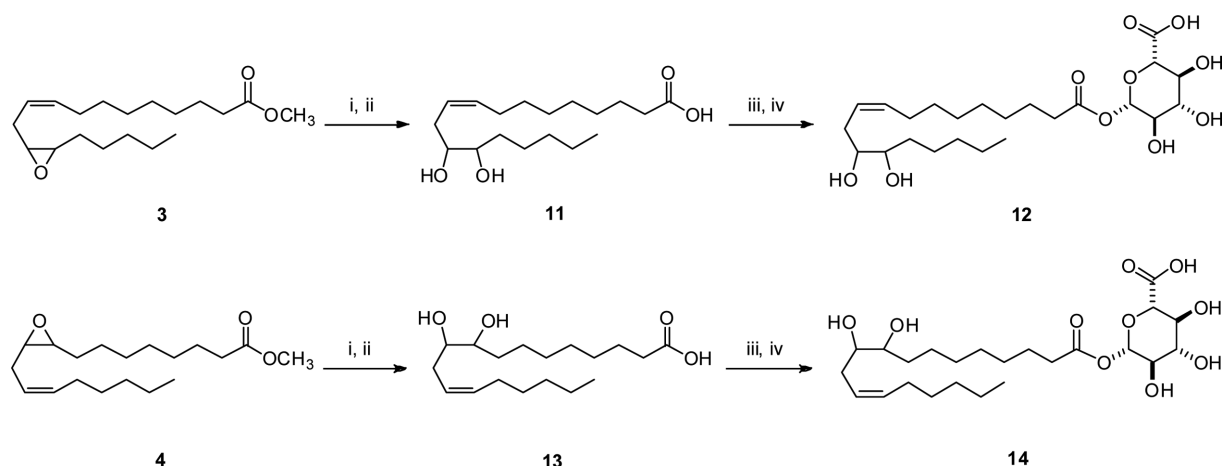
에폭시화된 리놀레산의 유도체 **3**, **4**를 아세트산 용매 속에서 2당량의 소듐 아세테이트로 처리하면 다이하이드록시화된 화합물들이 얻어진다. 이들 화합물들을 methanolic KOH 조건에서 가수분해 하면 다이하이드록시화된 리놀레산 유도체들 **11**, **13**을 각각 97%의 정량적 반응에 가까운 수율로써 얻을 수 있다(Scheme 2).

리놀레산의 대사체들과 글루쿠론산의 결합 반응

에폭시화 반응과 다이하이드록시화 반응을 통하여 얻어진 리놀레산의 대사체들(**6**, **7**, **11**, **13**)을 글루쿠론산 결합화합물로 전환하기 위하여 allyl D-glucuronate (**16**)를 사용한다. 리놀레산의 대사체들을 아세트나이트릴 용매 하에서 allyl D-glucuronate와 HATU로 처리하면, 알릴기로 보호된 리놀레산 대사체의 글루쿠론산 결합화합물을 얻을 수 있다.¹¹ 이 화합물들을 THF 용매에서 morpholine과 tetrakis(triphenylphosphine) palladium으로 처리하면 탈알릴화된 리놀레산 대사체들의 글루쿠론산 결합화합물들(**9**, **10**, **12**, **14**)을 얻을 수 있다(Scheme 3).

메틸 리놀레이트(**2**)

리놀레산 (1.13 g, 4.03 mmol)에 메탄올 (20 mL)을 가해 녹이고, 촉매량의 황산 (0.2 mL)을 가한 후, 1시간 동안 환류 교반한다. 반응물을 실온으로 식히고, 메탄올을 감압하에서 제거한다. 잔류물에 물 (50 mL)을 가하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출한다. 유기층을 마그네슘 설페이트로



Scheme 2. (i) Sodium acetate, acetic acid; (ii) 2N potassium hydroxide in methanol, **11** (97%, two steps), **13** (97%, two steps); (iii) **2**, HATU, N-methylmorpholine, acetonitrile; (iv) Pd(PPh₃)₄, morpholine, THF, 35% (**12**, two steps), 45% (**14**, two steps).

건조하고, 여과한 후, 여액을 농축하여 메틸 리놀레이트 (**2**)를 얻는다.

Methyl linolate (**2**)의 에폭시화 반응

11-(3-Pentyl-oxiranyl)undec-9-enoic acid methyl ester (3), **8-(3-oct-2-enyl-oxiranyl)octanoic acid methyl ester (4)**, **8-[3-(3-Pentyl-oxiranylmethyl)-oxiranyl]octanoic acid methyl ester (5)**

메틸 리놀레이트(**2**, 5.00 g, 17.0 mmol)에 다이클로로메탄(50 mL)을 가하고, 0°C로 냉각한 후, 소듐 바이카보네이트(1.80 g, 21.4 mmol)를 가한다. 0°C에서 mCPBA(3.60 g, 16.1 mmol)를 다이클로로메탄(75 mL)에 녹여서 반응물에 1.5시간에 동안 적가하고, 같은 온도에서 추가적으로 30 분 동안 교반한다. 반응물을 실온에서 20분간 계속하여 교반한 후, 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액(80 mL)과 소금물(80 mL)을 가하여 반응을 중지시킨다. 유기층을 분리하여 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축한다. 잔류물을 관 크로마토그래피의 방법으로 분리하는데 이동상으로 n-Hex:EtOAc = 40:1~4:1 의 혼합 용매를 이동상으로 사용한다. 화합물 11-(3-Pentyl-oxiranyl)undec-9-enoic acid methyl ester (**3**), 8-(3-oct-2-enyl-oxiranyl)octanoic acid methyl ester (**4**), 8-[3-(3-pentyl-oxiranylmethyl)-oxiranyl]octanoic acid methyl ester (**5**)의 순서로 용출되어 나온다. 분리된 각 화합물을 진공 하에서 농축하여, 화합물 **3**, **4**, **5**를 각각 얻는다.

(**3**): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (m, 2H, CH=CH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (m, 2H, epoxy), 2.42–2.00 (m, 6H), 1.65–1.30 (m, 18H), 0.91 (t, 3H); HRMS calcd. for C₁₉H₃₅O₃ 311.2586 found 311.2599.

(**4**): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (m, 2H, CH=CH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (m, 2H, epoxy), 2.43–2.02 (m, 6H),

1.66–1.30 (m, 18H), 0.89 (t, 3H); HRMS calcd. for C₁₉H₃₅O₃ 311.2586 found 311.2597.

(**5**): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.13 & 2.99 (m, 4H, epoxy), 2.31 (t, 2H, J = 7.5Hz, CH₂CO), 1.76–1.30 (m, 22H), 0.91 (t, 3H); HRMS calcd. for C₁₉H₃₅O₄ 327.2535 found 327.2530.

리놀레산 메틸 에스터 화합물들의 일반적인 가수분해 방법

각각의 메틸 에스터(**3**, **4**, **5**, 1 mmol)에 2N KOH 수용액 (2 mL)을 가하고 실온에서 14시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 1N HCl 용액을 적가하여 pH 1 정도로 맞추고, 에틸 에테르 용매로 추출한다. 유기층을 물로 씻어주고, 마그네슘 설페이트로 건조한다. 유기층을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하고, 동결 건조하여 가수분해된 카복실산 화합물(**6**, **7**, **8**)을 얻는다.

11-(3-Pentyl-oxiranyl)undec-9-enoic acid (**6**)

(**6**): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (m, 2H, CH=CH), 2.94 (m, 2H, epoxy), 2.42–2.02 (m, 6H), 1.67–1.30 (m, 18H), 0.91 (t, 3H); HRMS calcd. for C₁₈H₃₃O₃ 297.2430 found 297.2422.

8-(3-oct-2-enyl-oxiranyl)octanoic acid (**7**)

(**7**): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (m, 2H, CH=CH), 2.94 (m, 2H, epoxy), 2.43–2.02 (m, 6H), 1.67–1.28 (m, 18H), 0.89 (t, 3H); HRMS calcd. for C₁₈H₃₃O₃ 297.2430 found 297.2423.

8-[3-(3-Pentyl-oxiranylmethyl)-oxiranyl]octanoic acid (**8**)

(**8**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (m, 2H, epoxy), 3.02 (m, 2H, epoxy), 2.39 (t, 2H, J = 7.4Hz), 1.75 (t, 2H, J = 6.2Hz),

1.67 (m, 2H), 1.57–1.33 (m, 18H), 0.92 (t, 3H).

3,4,5-Trihydroxy-6-[11-(3-pentyl-oxiranyl)-undec-9-enoyloxy]-tetrahydro-pyran-2-carboxylic acid (9)

실온에서 화합물 **6**(112 mg, 0.361 mmol)에 아세트나이트릴(5 mL)를 가해 녹인 후, allyl D-glucuronate (101 mg, 0.431 mmol), HATU (139 mg, 0.366 mmol)와 N-methylmorpholine (86 mg, 0.842 mmol)를 가한다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 반응 용매를 감압 하에서 제거한다. 잔류물을 관 크로마토그래피의 방법으로 한다. 이동상으로 CH₂Cl₂:MeOH = 40:1–10:1의 혼합 용매를 사용한다. 분리된 부분을 감압 하에서 농축하여 용매를 제거하고 allyl D-glucuronate가 결합되어 있는 화합물을 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (m, 1H), 5.62–5.27 (m, 4H), 4.71 (m, 2H), 4.04 (d, 1H, *J* = 9.6Hz), 3.69 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.44–2.01 (m, 6H), 1.68–1.30 (m, 18H), 0.91 (t, 3H).

0 °C에서 이 화합물(101 mg, 0.197 mmol)에 THF(2 mL)를 가해 녹인 후, morpholine(23 mg, 0.264 mmol)과 Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.00942 mmol)을 가하고, 같은 온도에서 1시간 동안 교반한다. THF를 감압 하에서 제거한다. 잔류물에 물 (5 mL)을 가하고, 에틸 아세테이트를 가하여 반응에서 생성된 부생성물과 반응 시약 등을 유기층 쪽으로 추출하여 제거한다. 생성물은 수용액 층에 존재한다. 수용액 층을 동결 건조하여 화합물 **9**를 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.50 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.44–2.04 (m, 6H), 1.66–1.30 (m, 18H), 0.93 (t, 3H); HRMS calcd. for C₂₄H₃₉O₉ 471.2594 found 471.2592.

3,4,5-Trihydroxy-6-[8-(3-oct-2-enyl-oxiranyl)-octanoyloxy]-tetrahydro-pyran-2-carboxylic acid (10)

실온에서 화합물 **7**(129 mg, 0.415 mmol)에 아세트나이트릴(5 mL)를 가해 녹인 후, allyl D-glucuronate (111 mg, 0.474 mmol), HATU (168 mg, 0.442 mmol)와 N-methylmorpholine (86 mg, 0.842 mmol)를 가한다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 반응 용매를 감압 하에서 제거한다. 잔류물을 관 크로마토그래피의 방법으로 한다. 이동상으로 CH₂Cl₂:MeOH = 40:1–10:1의 혼합 용매를 사용한다. 분리된 부분을 감압 하에서 농축하여 용매를 제거하고 allyl D-glucuronate가 컨쥬게이션 되어있는 화합물을 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (m, 1H), 5.62–5.26 (m, 4H), 4.71 (d, 2H, *J* = 5.7Hz), 4.05 (d, 1H, *J* = 9.3Hz), 3.81–3.58 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.44–2.01 (m, 6H), 1.68–1.28 (m, 18H), 0.89 (t, 3H).

0 °C에서 이 화합물 (93 mg, 0.181 mmol)에 THF (2 mL)를

가해 녹인 후, morpholine (22 mg, 0.253 mmol)과 Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.00942 mmol)을 가하고, 같은 온도에서 1시간 동안 교반한다. THF를 감압 하에서 제거한다. 잔류물에 물 (5 mL)을 가하고, 에틸 아세테이트를 가하여 반응에서 생성된 부생성물과 반응 시약 등을 유기층 쪽으로 추출하여 제거한다. 생성물은 수용액 층에 존재한다. 수용액 층을 동결 건조하여 화합물 **10**를 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.49 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.45–2.03 (m, 6H), 1.67–1.30 (m, 18H), 0.91 (t, 3H); HRMS calcd. for C₂₄H₃₉O₉ 471.2594 found 471.2602.

12,13-Dihydroxy-octadec-9-enoic acid (11)

실온에서 화합물 **3**(768 mg, 2.47 mmol)에 아세트산 (7 mL)을 가해 녹이고, 소듐 아세테이트(1.61 g, 19.6 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 천천히 식힌다. 여기에 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액을 가하고, 에틸 에테르(70 mL)로 추출한다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조, 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축한다. 농축 잔류물에 2N KOH 메탄올 용액 (20 mL)을 가하고 실온에서 20시간 동안 교반한다. 메탄올을 감압 하에서 제거하고, 1N HCl 수용액으로 pH를 1 정도로 조정한다. 반응 혼합물을 에틸 에테르로 추출한 후, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조, 여과하고, 여액을 농축한다. 잔류물을 동결 건조하여 화합물 **11**를 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.48 (m, 2H, CH=CH), 3.41 (m, 2H), 2.36–2.04 (m, 6H), 1.63–1.30 (m, 18H), 0.92 (t, 3H); HRMS calcd. for C₁₈H₃₃O₄ 313.2379 found 313.2363.

6-(12,13-Dihydroxy-octadec-9-enoyloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carboxylic acid (12)

화합물 **11**을 출발물질로 하여 화합물 **9**를 합성하는 방법과 같은 방법으로 화합물 **12**를 얻는다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.50 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.45–2.04 (m, 6H), 1.67–1.30 (m, 18H), 0.92 (t, 3H); HRMS calcd. for C₂₄H₄₁O₁₀ 489.2700 found 489.2703.

9,10-Dihydroxy-octadec-12-enoic acid (13)

실온에서 화합물 **4**(618 mg, 1.99 mmol)에 아세트산(6 mL)을 가해 녹이고, 소듐 아세테이트(1.31 g, 16.0 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 식힌다. 여기에 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액을 가하고, 에틸 에테르(70 mL)로 추출한다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조, 여과하고, 여액을 감압 하에서

농축한다. 농축 잔류물에 2N KOH 메탄올 용액(20 mL)을 가하고 실온에서 20시간 동안 교반한다. 메탄올을 감압 하에서 제거하고, 1N HCl 수용액으로 pH를 1 정도로 조정한다. 반응 혼합물을 에틸 에테르로 추출한 후, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조, 여과하고, 여액을 농축한다. 잔류물을 동결 건조하여 화합물 **13**을 얻는다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.46 (m, 2H, CH=CH), 3.40 (m, 2H), 2.45–2.03 (m, 6H), 1.62–1.28 (m, 18H), 0.90 (t, 3H); HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_4$ 313.2379 found 313.2363.

6-(9,10-Dihydroxy-octadec-12-enoyloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carboxylic acid (**14**)

화합물 **13**을 출발물질로 하여 화합물 **9**를 합성하는 방법과 같은 방법으로 화합물 **14**를 얻는다.

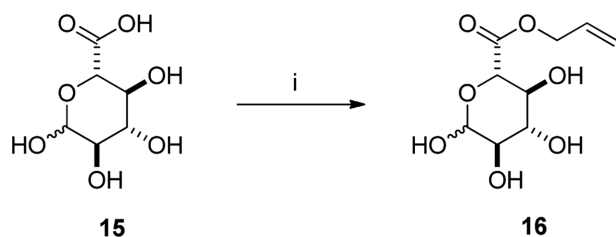
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.49 (m, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.44–2.03 (m, 6H), 1.67–1.30 (m, 18H), 0.90 (t, 3H); HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_{10}$ 489.2700 found 489.2702.

Allyl D-glucuronate (**16**)

D-glucuronic acid (1.08 g, 5.56 mmol, **15**)에 DMF (4 mL)를 가해 녹이고, DBU (0.95 g, 6.22 mmol)를 가하여 10분간 실온에서 교반한다. 여기에 allyl bromide (0.81 g, 6.70 mmol)를 가하고 실온에서 16시간 동안 교반한다. DMF를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 아세톤을 용매로 사용하여 관 크로마토그래피의 방법으로 분리한다. 분리된 화합물을 진공 하에서 건조하여, 화합물 **16**을 얻는다.

결과 및 고찰

리놀레산의 대사체로 알려진 두 종류의 에폭사이드 화합물 **6**, **7**과 두 종류의 다이올 화합물 **11**, **13**을 글루쿠로닉산 결합화합물로 만드는 과정은 J. A. Perrie의 방법을 사용하였다.¹¹ 먼저 글루쿠론산을 allylation하여 화합물 **16**을 얻는다(Scheme 3). 그리고, 각 리놀레산의 대사체들에 화합물 **16**과 HATU, NMM (N-methylmorpholine)을 사



Scheme 3. (i) DBU, allyl bromide, DMF, 71%.

용하여 결합 반응을 한 후, Pd(PPh_3)₄와 morpholine으로 처리하여 리놀레산 대사체들의 acyl glucuronide 화합물들을 얻었다. 결과적으로, 최종적인 결합 반응 수율은 26–45% 정도로 낮게 나왔는데, 그 이유는 추출의 과정을 통해 반응 부생성물과 반응 시약들을 제거하는 방법을 사용하였기 때문이다. 글루쿠론산 결합화합물들은 극성이 높기 때문에 순상의 실리카겔을 사용한 관 크로마토그래피의 방법으로 분리하기 어렵다. 그리고, 역상의 실리카겔을 사용한 분리의 방법은 많은 양의 생성물을 얻기가 어려울 뿐만 아니라, 생성물들의 UV (254 nm) 흡수가 없기 때문에, mass detector 혹은 refractive index (RI) detector 등의 장비를 필요로 한다. 그래서, 본 연구에서는 추출의 방법을 통하여 유기 층의 불순물을 제거하고, 리놀레산 대사체들의 글루쿠론산 결합화합물들이 용해되어 있는 수용액 층을 동결 건조하여 생성물을 얻었다. 이 추출의 과정에서 대부분의 생성물들은 수용액 층에 존재하지만, 일부는 유기 층에 용해된다. 즉, 생성된 글루쿠론산 결합화합물들의 일부가 유기 층에 녹아서 불순물을 제거할 때 함께 제거되어 생성 수율이 낮아졌다. 그 증거로 유기 층에 상대적으로 잘 녹을 것으로 예상되는 에폭사이드 대사체들의 글루쿠론산 결합화합물들 (**9**, **10**)의 수율이 다이올 대사체들의 글루쿠론산 결합화합물들 (**12**, **14**)의 수율에 비해 낮았다.

결론

본 연구를 통하여 리놀레산의 대사체로 알려진 화합물들 (**6**, **7**, **11**, **13**)의 글루쿠론산 결합화합물들 (**9**, **10**, **12**, **14**)은 기존의 연구를 통하여 발표되지 않은, 최초로 합성된 물질들이다. 이들은 잠재적인 리놀레산의 대사체로서, 간에서 UGT 효소에 의하여 생성될 것으로 예상된다. 그리고, 지방산과 같은 카복실산 작용기를 갖는 물질들은 이와 같은 메커니즘에 의해서 글루쿠론산 결합화합물을 형성할 것이므로, 카복실산의 글루쿠론산 결합화합물을 합성할 수 있는 방법을 정립하는 것이 절실히 요구된다. 현재까지 선행연구를 통하여 여러 가지 방법으로 글루쿠론산 결합화합물들을 합성하는 방법이 시도되었지만, 본 연구에서 사용된 allyl D-glucuronate를 이용한 방법에 비하여 효율적이지 못하였다. 본 연구에서 이용된 방법은 지금까지의 글루쿠론산 결합화합물을 합성하는 방법 중에서 가장 효율적인 방법이라고 할 수 있다.

Acknowledgments. 본 연구는 대구가톨릭대학교 2012년도 교내 연구비 지원에 의해서 수행되었으며 이에 깊은 감사를 드립니다.

REFERENCES

1. Coons, C. M.; Blunt, K. *Journal of Biological Chemistry* **1930**, *86*, 1.
 2. Cunnane, S. C.; Anderson, M. J. *Journal of Lipid Research* **1997**, *38*, 805.
 3. Ruthig, D. J.; Meckling-Gill, K. A. *Journal of Nutrition* **1999**, *129*, 1791.
 4. Ruparel, S.; Green, D.; Chen, P.; Hargreaves, K. M. *Molecular Pain* **2012**, *8*, 73.
 5. Yasuda, M.; Nishizawa, T.; Ohigashi, H.; Tanaka, T.; Hou, D.-X.; Colburn, N. H.; Murakami, A. *Carcinogenesis* **2009**, *30*, 1209.
 6. Cho, Y. H.; Jung, S. H.; Kong, S. H. *Korean Kongkae Taeho Kongbo* **2002**; KR 2002091399.
 7. Ulaganathan, M.; Rakhshinda, R.; Tanveer, A.; Sarvesh, K.; Suchita, S.; Geeta D. L.; Jyotirmoi, A.; Manish, K.; Kritika, K.; Vijay P. S. *Scientific Reports* **2013**, *3*, 1349.
 8. Cho, J.-Y.; Kang, D. W.; Ma, X.; Ahn, S.-H.; Krausz, K. W.; Luecke, H.; Idle, J. R.; Gonzalez, F. J. *Journal of Lipid Research* **2009**, *50*, 924.
 9. Cho, J.-Y.; Matsubara, T.; Kang, D. W.; Ahn, S.-H.; Krausz, K. W.; Idle, J. R.; Luecke, H.; Gonzalez, F. J.; *Journal of Lipid Research* **2010**, *51*, 1063.
 10. Kato, T.; Yamaguchi, Y.; Namai, T.; Hirukawa, T. *Bio-science, Biotechnology, and Biochemistry* **1993**, *57*, 283.
 11. Perrie, J. A.; Harding, J. R.; Holt, D. W.; Johnston, Atholl; Meath, Paul; Stachulski, Andrew, V. *Organic Letters*, **2005**, *7*, 2591.
-