

광학활성 알긴산 나트륨 막을 통한 다양한 라세메이트의 광학분할

김지혜, 제갈종건, 이규호, *이용택
한국화학연구원 분리막 다기능 연구센터, *충남대학교 화학공학과

Optical Resolution of Various Racemates through an Optically Active Sodium alginate Membrane

Ji Hye Kim, Jonggeon Jegal, Kew Ho Lee, *Yongteak Lee
Membrane and Separation Research Center, KRICT, *Dept. of Chemical
Engineering, Chungnam Nat'l University

1. Introduction

우리들의 몸을 포함한 모든 동·식물의 생체는 키랄성을 갖고 있다. 따라서 생체를 라세미체로 구성하는 두 거울상 이성질체에 대한 각각 다른 생물학적 감응도를 나타낸다. 의약품에 있어서 두 광학 이성질체가 나타내는 인체 내의 서로 다른 생리 작용은 의약품의 종류에 따라 정도는 있지만, 우리들의 건강과 생명에 직접 관련되므로 특히 중요하다. 그래서 최근에는 식품, 의약 산업 등에 유용한 재료로 사용되는 amino acid를 racemic mixture로부터 분리하는 기술에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며 한 쌍의 광학이성질체가 키랄 환경 하에서 키랄 환경과 작용하여 부분입체이성질체의 관계에 있게 될 때 이것을 분리하는 방법은 다양하다. 그러나 크로마토그래피법과 재결정법 같은 전통적 키랄화합물 분리법은 Batch type 분리공정으로 실제제품생산을 위한 분리공정으로서는 많은 문제점을 지니고 있기 때문에 그것을 해결하기 위해서 연구 시도되고 있는 것이 바로 분리막법이다. 분리막 공정은 고효율 저비용이 특징이며 대량분리와 연속공정이 가능하므로 전통적 분리법에 비해서 많은 장점을 지니고 있다. 또한 분리막의 장점 중의 하나는 기존의 분리방법인 크로마토그래피를 이용한 방법의 기술을 이용할 수 있다는 것이다. 본 연구에서 우리는 카이랄적으로 active한 사이트를 많이 가지고 있으며 친수성이 큰 sodium alginate를 막의 재료로 사용하였으며 좀더 높은 enantioselectivity를 갖는 membrane을 얻기 위해 membrane thickness를 조절하였으며 순수한 L-isomer를 얻기 위해서 연속적인 방법으로 투과 테스트를 실시하였다. 그리고 pressure driven force를 사용하여 α -amino acid를 분리하는데 있어서 중요한 요소

로 작용하는 막 두께, feed solution의 종류, 연속공정에 대한 실험적 결과를 보고자 하였다.

2. Experimental

2.1 Materials

sodium alginate는 Showa로부터 구입하였으며 Feed solution으로 사용한 D,L-tryptophan(Trp) 과 D,L-tyrosine(Tyr) 그리고 D,L-phenylalanine(PA) Sigma Aldrich에서 구입하였고 Glutaraldehyde, HCl, Acetone 그리고 HPLC의 eluent로 사용된 perchloric acid(70%)는 일본 Tokyo의 Junsei chemical에서 구입하였다. 이때 실험에 사용된 모든 시약은 아무런 정제 없이 사용되었다.

2.2 Membrane preparation

5 wt% SA 수용액을 만들고 그 만들어진 수용액을 stainless steel filter holder(USA, MA)를 이용하여 filtering한 다음 Gardner casting knife을 사용하여 막 두께를 각각 50, 70 μ m로 조절하여 아크릴 판에 casting한 후 25 $^{\circ}$ C, 60%의 항온 항습 하에서 4-7일 동안 건조시켰다. 그 후 만들어진 필름을 벗겨낸 다음 5.0 wt% Glutaraldehyde(GA)와 1.0 wt% hydrochloric acid(HCl)가 함유된 아세톤/H₂O(95/5) 혼합용액에 침지 시켰다. 가교도를 조절하고 적정 가교시간을 알아보기 위해 침지 시간을 6시간에서 96시간까지 조절하였다. 그렇게 제조된 가교된 필름들을 용액에서 꺼내어 과량의 증류수로 여러 번 세척한 후 진공 하에서 24 시간 동안 건조하고 이렇게 준비된 필름을 막으로 사용하였다.

2.3 Swelling index measurements

swelling index는 증류수 안에서 막이 팽창되는 정도를 수치화한 것으로 가교된 SA막을 더 이상의 무게 변화가 없을 때까지 상온에서 증류수에 완전히 팽창시키고 막의 표면에 남아 있는 증류수를 완전히 제거한 다음, 막의 무게(W_s)를 측정하고 다시 그 막을 완전히 건조시켜 건조된 막의 무게(W_d)를 측정하였다.

이렇게 측정된 값들을 가지고 아래식을 이용하여 swelling index를 측정하였다.

$$SI(\text{swelling index}) = 100 \times (W_s - W_d)/W_d$$

2.4 Permeation tests

permeation tests는 막의 성능을 알아보는 데 있어서 가장 중요한 요소이다. 이를 위해 우리는 막의 성능 테스트를 할 수 있는 cell을 제작하여 사용하였다. 투과테스트를 위해 SA막은 24시간 동안 충분히 swelling 시킨 후 cell안에 장착시켰고 feed solution의 농도 변화를 막기 위해 test하는 동안

용액을 계속해서 교반시켰다. 그리고 feed solution으로는 tryptophan, tyrosine, 그리고 PA를 사용하였고 각각의 solution의 농도는 0.49 mmol/L로 일정하게 유지하였다. 모든 sample은 20시간을 기준으로 채취하여 test 하였으며, 각 racemic 화합물의 Flux는 다음 식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Flux} = Q/(At)$$

이때 Q는 투과되어 나온 용질의 양을 의미하고 A와 t는 각각 막의 면적 그리고 투과 시간을 의미 한다.

3. Results and discussion

입체 선택성 다당류 막들을 통한 광학 이성질체의 분리는 막에 형성된 카이랄 환경과 분리시키려는 이성질체들 사이의 상호 작용에 의해 설명되어 질 수 있다. 막 재료로 사용된 SA는 주쇄 구조에 많은 양의 카이랄 활성 탄소를 함유하고 있으며, 나선 구조를 형성한다. 이들 나선 구조는 그들이 주 사슬 구조에 키랄적으로 활성화된 작은 공간을 형성하고, 그들의 조합은 막에 어떤 커다란 카이랄 공간을 형성하게 하여 막이 광학 분할을 할 수 있게 한다. 즉, 막 안에 형성된 키랄공간은 광학이성질체 중 한 종류와 더 크게 상호작용하게 되어 확산계수의 차이를 만들게 된다. SA막을 이용한 tryptophan 분리의 경우에는 L-isomer와 막 안의 카이랄 공간 사이의 강한 인력에 의해 D-isomer가 L-isomer에 비해 높은 투과도를 보이게 되고 그 때문에 SA막이 Tryptophan의 광학분할을 가능케 한다고 할 수 있다. 이 같은 고찰은 Figure 1 모델링 결과로부터 설명되어 질 수 있다. SA분자가 GA와 가교가 이루어지면 SA의 -OH 그룹들이 GA의 -CHO와 연결이 된다. 이렇게 제조된 SA막을 이용하여 투과실험을 실시하게 되면 모델링 데이터에서 얻어지는 것과 같이 공급액의 용질이 SA막 안에 머물며 막을 통과하지 못하게 된다. 이와 같은 결론으로부터 Figure 2, 3, 4에 보여지는 막 두께, 공급액의 농도, 압력. 그리고 공급액의 종류에 대한 영향을 모두 설명 할 수 있다.

순수한 광학 이성질체를 만들기 위하여 실시한 연속공정은 각각의 투과테스트 실시 후 D-isomer에 비해 막을 통해 투과되어 나오는 L-isomer의 양이 적기 때문에 각 공정 후의 solution의 농도가 작아지고 그렇기 때문에 더 높은 %ee값을 나타내게 되고 그로인해 각 공정을 거듭할수록 %ee값이 선형적으로 증가하는 결과를 나타내게 된다. 상대적으로 높은 flux와 효율을 갖고 %ee가 45를 나타내는 membrane의 operating number에 따른 HPLC 피크 넓이의 변화를 Figure 5에서 나타내었다. Figure 5로부터 투과 테스트 횟수가 증가함에 따라 L-isomer의 피크 넓이가 D-isomer의 피크 넓이에 비해 급격히 감소하여 3회 투과테스트 결과 %ee값이 거의 100에 도달함을 알 수 있다.

References

1. T. Kajiyama, A. Takahara, and H. Kikuchi, *Polym.J.*, 23, 347(1991)
2. S. Tone, H. Nakamura, *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, 14, 347(1988)
3. A. Higuchi, Y. Ishida and T. Nakagaki, *Desalination*, 90, 127(1993)
4. T. Aoki, S. Tomizawa, and E. Oikawa, *J. Membr. Sci.* Vol. 99, 117(1995)

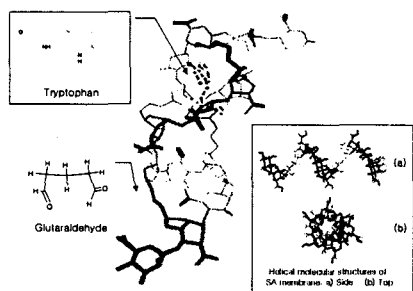


Figure 1. 3D-Molecular structures of the crosslinked SA membrane docked with tryptophan.

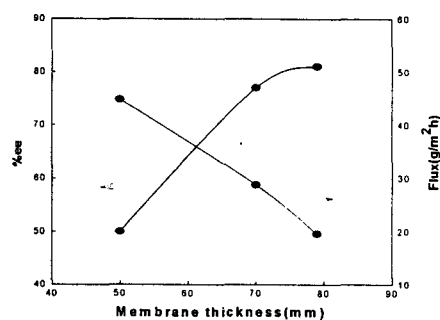


Figure 2. Optical resolution of tryptophan racemates as a function of the membrane thickness of the SA membranes.

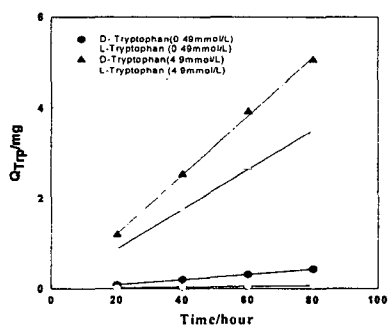


Figure 3. Optical resolution of tryptophan racemates through $70\mu\text{m}$ SA membranes (SI = 80 %) at 1 kgf/cm² of operating pressure.

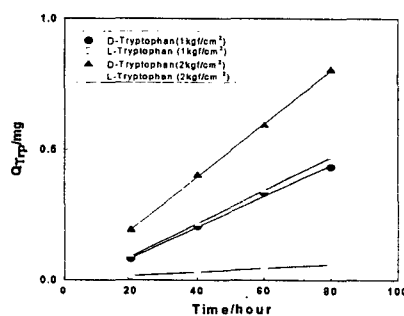


Figure 4. Optical resolution of tryptophan racemates through $70\mu\text{m}$ SA membranes (SI = 80 %) at 1 and 2 kgf/cm² of operating pressure according to time.

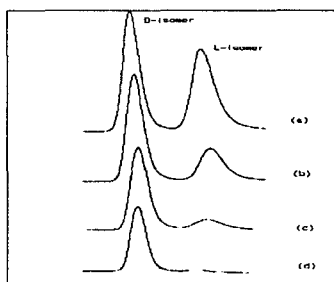


Figure 5. HPLC results : (a) Feed solution(0.49mmol), (b) step 1, (c) step 2, (d) step 3