

가교화된 알진산나트륨막을 이용한 키랄 화합물 분리 정제

김지혜 · 김상균 · 이규호 · 제갈중건[†]

한국화학연구원 분리막다기능소재연구센터

(2004년 4월 26일 접수, 2004년 7월 23일 채택)

Separation and Purification of Chiral Compounds Using Crosslinked Sodium Alginate Membranes

Ji Hye Kim, Sang Gyun Kim, Kew-Ho Lee and Jonggeon Jegal[†]

Membrane and Separation Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology

P.O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea

[†]e-mail : jggegaj@kRICT.re.kr

(Received April 26, 2004; accepted July 23, 2004)

초록 : 트립토판, 타이로신, 페닐알라닌과 같은 라세미 화합물의 광학 분할을 위해 광학 선택성 분리막을 이용한 막 분리법을 이용하였으며, 사용된 분리막 제조를 위해서 막 재료로 알진산나트륨 (sodium alginate)을, 가교제로 글루타르알데하이드 (glutaraldehyde)를 사용하였다. 제조된 막의 구조는 FT-IR을 이용하여 관찰하였고 라세미화합물의 광학 분할 메커니즘을 확인하기 위해서 모델링을 실시하였다. 막의 가교정도, 공급액의 농도, 조작압력, 그리고 공급액의 종류에 따른 막의 투과 특성을 알아보기 위해 여러 가지 변수를 통한 실험을 실시하였으며, 그 결과 막의 가교도와 두께가 증가할수록, 공급액의 농도와 용질의 크기가 감소할수록 좀 더 높은 광학 분할 능력을 나타낸다는 것을 발견하였으며 이때의 enantiomeric excess (%ee) 값은 약 77%로 나타났다.

ABSTRACT : Membrane technology was used for the optical resolution of the various racemic compounds such as tryptophan, tyrosine and phenylalanine, using enantioselective membranes prepared from sodium alginate (SA) and glutaraldehyde as a membrane material and crosslinking agent, respectively. The chemical structure of the membranes was characterized with FT-IR spectrophotometry and 3D molecular structure modeling study was done to figure out the optical resolution mechanism through the membrane. Effects of degree of crosslinking, feed concentration, operating pressure and different kinds of feed solution on the membrane performances were studied. As results, it was found that with increasing degree of crosslinking and membrane thickness, and decrease in the concentration of the feed solution and smaller size of solutes, the enantioselectivity of the membrane was improved. When the sodium alginate membranes with 80% of swelling index and 79 μm of thickness were used, 77% of enantiomeric excess was obtained.

Keywords : Sodium alginate membrane, optical resolution, α -amino acid.

1. 서론

서로 거울상을 지닌 한 쌍의 분자를 키랄 분자 (chiral molecular) 혹은 이넨시오머 (enantiomer)라고 하며 이들은 키랄성 (chirality)을 지니고 있다. 키랄성은 생산성과 신진대사를 조절하는 주요인자이며, 이를 지니고 있는 키랄 화합물은 여러 산업에 걸쳐 매우 중요한 역할을 담당하고 있다.¹ 관련 산업에서 가장 큰 시장을 차지하고 있

는 분야는 의약품산업과 그 밖에 농약산업, 식음료 산업 그리고 석유화학 산업 등이 있다. 이러한 키랄 화합물 산업에 있어 중요한 점은 단일 입체 이성질체 제조를 위해서 키랄 화합물의 광학이성질체를 분리하고자 하는데 있으며, 이들은 반드시 분리되어 단일 이성질체로 존재해야만 키랄 화합물 고유의 성질을 나타낼 수 있다. 이들을 분리하는 방법으로 지금까지 널리 사용된 방법에는 재결정법과 HPLC법이 있다. 재결정법은 적용에 많은 한계를

지니고 있어, 이를 극복하는 방법으로 HPLC법이 발달되어 왔으며 이들의 주요기술은 키랄 화합물의 각 이성질체와 친화성을 달리하는 화합물, 주로 분리대상 물질과 유사 혹은 동일한 구조를 지닌 키랄 화합물을 실리카 겔에 고정시켜 이를 크로마토그래피의 고정상으로 사용하여 D-와 L-이성질체를 분리하는 것이다.² 이러한 HPLC를 이용한 분리는 높은 분리 성능을 나타내는 반면, 한 번에 처리할 수 있는 처리 용량이 작다는 단점을 지니고 있다. 즉, 한 번에 처리할 수 있는 양의 제한은 곧바로 고비용 공정으로 연결되므로 위에서 언급한 여러 키랄 화합물 관련 산업의 경쟁력에 영향을 주게 된다. 따라서 이러한 산업들의 보다 우수한 분리방법에 대해 관심은 점점 높아지고 있다. 그 중 최근 가장 활발히 연구 시도되고 있는 것이 바로 분리막법이다. 분리막 공정은 고효율 저비용이 특징이며 대량분리와 연속 공정이 가능하므로 전통적 분리법에 비해서 많은 장점을 지니고 있다.^{2,3} 또한 분리막의 장점 중의 하나는 기존의 분리 방법인 크로마토그래피(chromatography)를 이용한 방법의 기술을 이용할 수 있다는 것이다. 즉, 크로마토그래피법에서 사용되는 높은 분리도를 나타내는 키랄 정지상(chiral stationary phase, CSP) 물질을 이용하여 분리막을 제조할 수 있으며, 이렇게 제조된 분리막은 좋은 분리성능을 나타내게 된다.³ 이러한 이론을 바탕으로 Aoki 등에 의해 고체 분리 막에 대한 몇몇 연구가 이루어졌다.^{4,11}

분리막법은 현재 선진국에서는 연구가 활발하며, 특히 미국, 일본, 유럽에서 많은 연구가 진행되고 있다. 현재 실제 의약 생산 공정에 사용되는 예도 있으며 그 대표적인 것이 미국의 Sepracor와 일본의 대표적 의약제조 회사인 Tanabe Seiyaku사의 공동 연구로 세워진 일본 오사카의 키랄 의약품 Diltiazem 생산설비를 들 수 있다. 이외에, Akzo Nobel (Netherland)도 분리막에 의한 키랄 화합물 분리 공정을 의약 제조에 활용하고 있다.¹²

분리막에 의한 광학이성질체 분리는 분리막이 지니고 있는 키랄 환경과 분리대상 키랄 화합물 간의 상호작용에 의해서 일어나게 된다. 따라서 광학이성질체 분리에 적합한 입체 선택성 분리 막의 제조에 사용될 수 있는 고분자 소재는 반드시 키랄성을 지니고 있어야 하며 키랄 센터가 많을수록 우수한 분리 막 소재가 될 수 있다. 본 연구에서는 폴리사카라이드계 고분자로서 주 사슬을 이루는 6각형의 고리를 형성하는 5개의 탄소가 모두 키랄 카본인 알진산 나트륨을 막의 재료로 사용하였으며, 제조된 막이 좀 더 높은 광학 분할능을 갖도록 하기 위해 막의 두께를 조절하였고 순수한 이성질체를 얻기 위해 연속적 방법으로 투과 시험을 실시하였다. 그리고 아미노산을 분리하는데 있어서 중요한 요소로 작용하는 막 두께,

공급액의 종류, 공급액의 농도에 대한 실험 결과를 보고자 하였다.

2. 실험

실험 재료. 막의 재료로 사용된 알진산나트륨은 Showa Chemical Co., Ltd에서 구입하였고 공급액으로 사용된 D, L-트립토판(Trp, GR), D, L-타이로신(Tyr, EP)은 TCI제품을, 그리고 D, L-페닐알라닌(PA, 99%)은 Sigma Aldrich Co.(USA) 제품을 구입하여 사용하였다. 가교제로 사용된 글루타르알데하이드(GA, 25 wt%), 염산(HCl, 35.5 wt%), 아세트산 그리고 아세톤은 Junsei Chemical (Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 공급액의 용매로는 증류수가 사용되었으며, 모든 시약들은 더 이상의 정제 없이 사용되었다.

키랄 분리막 제조. 5 wt% 알진산나트륨수용액을 제조하고 그 수용액을 stainless steel filter holder (USA, MA)를 이용하여 여과한 다음 Gardner 주조용 칼(casting knife)를 사용하여 각각의 막 두께가 50, 70, 79 μm 가 되도록 조절하여 아크릴 판에 주조한 후, 4~7일 동안 상온에서 건조시켰다. 그 후 만들어진 필름을 벗겨낸 다음 1 wt% 염산, 5 wt% 글루타르알데하이드가 함유된 95 wt% 아세톤 수용액에 침지시켜 가교하였다. 가교도를 조절하고 적정가교 시간을 알아보기 위해 침지 시간을 6에서 120 시간까지 조절하였다. 그렇게 제조된 필름들은 과량의 증류수로 여러 번 세척한 후, 실온에서 24시간 동안 건조시켜 막으로 사용하였다.

팽창도 측정. 막의 팽창도(SI)는 증류수 안에서 막이 팽창되는 정도를 수치화 한 것으로 가교된 알진산나트륨막을 더 이상의 무게 변화가 없을 때까지 상온에서 완전히 팽창시킨 후 막의 표면에 남아있는 증류수를 완전히 제거하고 그들의 무게를 측정하고 다시 그 막을 완전히 건조시켜 건조된 막의 무게를 측정하였다.

이렇게 측정된 값들을 가지고 아래 식을 이용하여 팽창도를 측정하였다.

$$SI = 100 \times (W_s - W_d)/W_d \quad (1)$$

여기서, W_s 는 완전히 팽창시킨 후의 막의 무게, W_d 는 건조된 막의 무게를 의미한다.

분석. SA막의 화학적 구조는 FT-IR spectrophotometer (Bio-Rad, Digibal Division, model FTS-80, FT-IR)을 통해 측정하였으며, FT-IR 측정시 두께가 약 50 μm 정도인 막을 사용하였다.

광학분리 투과 실험. 투과실험은 막의 성능을 알아보는

데 있어서 가장 중요한 요소이다. 이를 위해 투과 셀을 제작하여 실험에 사용하였다. 원하는 압력을 적용하기 위해 질소가스가 셀 위에 위치한 가스 주입구를 통해 주입 되도록 하였으며, 압력은 셀 위에 장착된 압력 게이지로 확인하였다.

알진산나트륨막은 증류수에 24시간 이상 담가 막을 최대한 팽창시킨 후 셀에 장착하였다. 투과실험 도중 일어날 수 있는 공급액의 농도 변화를 최소화하기 위해 투과량에 비해 과량의 공급액 (약 500 mL)을 사용하였고, 막 표면 위쪽에 위치한 얇은 다공성판 위에서 마그네틱 바를 돌려 실험 중 막의 표면 위에 일어나는 농도 분극 효과를 방지하였다.

투과실험에 사용된 공급액으로는 트립토판, 타이로신 그리고 페닐알라닌이 사용되었고 각각의 용액의 농도와 압력은 0.49 mmol, 1.0 kg/cm²로 일정하게 유지하였으며 모든 실험은 25 °C에서 이루어졌다. 모든 시료는 20시간을 기준으로 채취하여 측정하였으며, 각 라세미 화합물의 투과량 (flux, mg/m²h)은 다음 식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Flux} = Q/(At) \quad (2)$$

여기서, Q는 투과된 용질의 양을 의미하고 A와 t는 각각 막의 면적, 그리고 투과 시간을 의미한다. 공급액과 투과액의 D-와 L-이성질체의 조성은 Crownpak-CR(+) 광학 분할 칼럼 (Daicel Chemical Industries, Ltd., Japan)을 장착한 HPLC (high performance liquid chromatograph)로 측정하였고, detector로는 UV spectro-photometer (200nm)를 사용하였다. 투과액의 enantiomeric excess (%ee)은 라세미 혼합물의 두 입체이성질체의 피크 면적으로부터 결정하였다.

$$\% ee = 100 \times (AD - AL) / (AD + AL) \quad (3)$$

여기서, AD는 D-이성질체, AL은 L-이성질체의 피크 면적을 나타낸다.

다단공정 투과실험. 순수한 광학 이성질체 제조를 위해 연속적인 방법으로 투과 실험을 실시하였다. 이때 사용된 알진산나트륨막은 앞의 실험 방법과 동일하게 증류수에 24시간 이상 담가 막을 최대한 팽창시킨 후 셀에 장착하였고 그 외의 모든 조건도 앞의 실험과 동일한 조건으로 실시하였다. 이때 한 번의 투과실험 후, 막을 통해 나온 투과용액의 양이 너무 적음을 고려해 투과용액과 같은 조성의 용액을 임의로 제조하였으며 이렇게 제조된 용액을 공급액으로 사용하여 같은 방법으로 투과실험

를 실시하였다. 투과실험에 대한 모식도는 Figure 1과 같다.

3. 결과 및 토론

SA 키랄 분리막 제조.

분리막의 화학적 구조. 제조된 알진산나트륨막과 글루타르알데하이드 사이의 가교반응은 산 조건하에서 알진산나트륨 사슬내의 -OH그룹과 글루타르알데하이드의 -CHO 간의 상호작용에 의해 이루어진다. 이 같은 가교반응을 확인하기 위해 적외선 흡광 분광기를 이용하여 측정하였고 그 결과를 Figure 2에 나타내었다. 가교반응에 의해, 알진산나트륨 특성피크인 3000~3500 cm⁻¹ 영역의 -OH 그룹들이 글루타르알데하이드의 -CHO와 반응함으로써 아세탈 결합 (-C-O-C-)으로 전환됨을 1320 cm⁻¹ 영역의 강한 C-O 신축진동 피크와 상대적인 -OH 피크의 감소로부터 확인하였다. 또한, 가교 후 나타난 1742와 1242

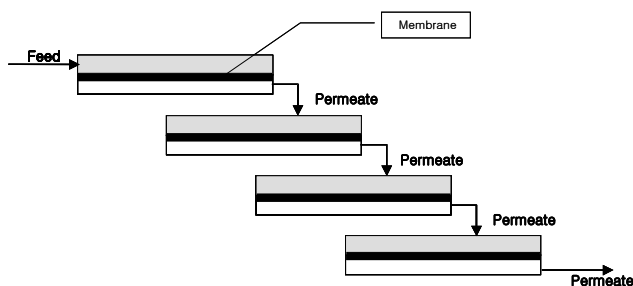


Figure 1. Schematic drawing of a cascade separation test.

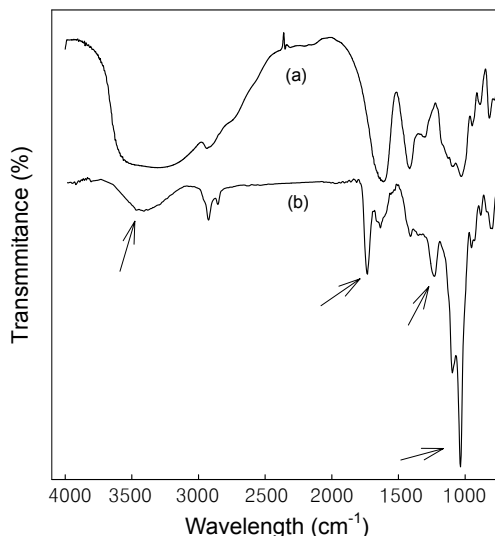


Figure 2. FT-IR spectra of the sodium alginate membranes (a) before and (b) after crosslinking with GA for 48 hrs at room temperature.

cm^{-1} 영역의 피크는 COO^-Na^+ 와 촉매로 사용되어진 가교 용액의 H^+ 와의 반응에 의해 생성되어진 카르복실산 ($-\text{COOH}$) 그룹의 선형과 비선형 신축진동에 기인한 것으로 보인다.

수팽창도. 가교시간에 따른 막의 가교정도를 팽창도의 변화로부터 확인하고자 하여 막 두께가 다른 두 막을 가교시간을 달리하면서 팽창도의 변화를 알아보았다. Figure 3로부터 72시간까지는 팽창도가 차츰 감소하지만 그 이후로는 크게 변하지 않는 것을 확인할 수 있다. 이런 현상은 친수성 막에 흡수된 물의 팽창 반응과 알진산 나트륨의 $-\text{OH}$ 그룹과 글루타르알데하이드의 $\text{O}=\text{CH}-$ 그룹간의 가교 반응 사이의 경쟁에 밀접하게 연관이 있다. 즉, 막의 가교도가 감소하게 되면 알진산나트륨의 $-\text{OH}$ 그룹과 글루타르알데하이드의 $\text{O}=\text{CH}-$ 그룹간의 분자간 거리가 증가하게 되며 그로 인해 막 안으로 흡수될 수 있는 물분자의 수가 증가하게 되고 팽창도는 커지게 된다. 뿐만 아니라 막의 두께가 두꺼워짐에 따라 막 안에 존재하는 알진산나트륨 분자의 $-\text{OH}$ 그룹이 글루타르알데하이드의 $\text{O}=\text{CH}-$ 그룹과 완전한 반응을 이루는데 좀 더 많은 시간이 걸리게 되는데 이는 가교반응이 막의 표면부터 진행되기 때문에 막의 두께가 두꺼워짐으로 해서 가교제인 글루타르알데하이드 분자가 막의 안쪽으로 완전히 확산되는데 많은 시간이 요구되기 때문인 것으로 판단된다.

α -아미노산의 광학분할. 입체 선택성 다당류 막들을 통한 광학 이성질체의 분리는 막에 형성된 카이랄 환경과 분리시키려는 이성질체들 사이의 상호 작용에 의해 설명되어 질 수 있다.

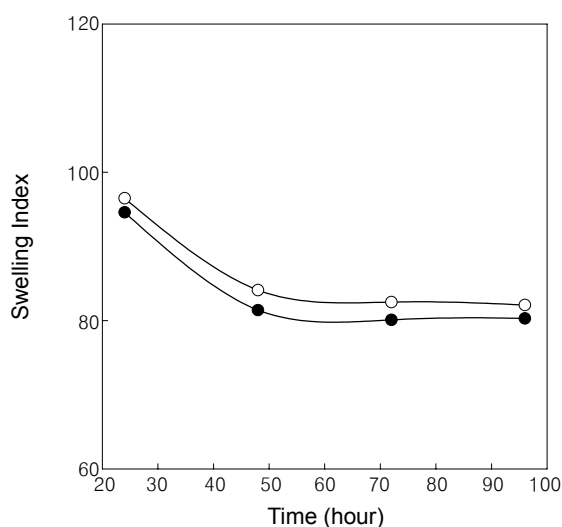


Figure 3. Swelling index of the membranes, (●) 50 μm SA and (○) 70 μm SA, as a function of the crosslinking reaction time.

본 연구에서 막 재료로 사용된 알진산나트륨은 주쇄 구조에 많은 양의 카이랄 활성탄소를 함유하고 있으며, HPLC의 카이랄 칼럼의 카이랄 고정상으로 종종 사용되어지는 셀룰로오스와 그들의 유도체들의 주쇄 구조와 매우 비슷하므로, 셀룰로오스나 그들의 유도체들처럼 나선형 구조들을 가진다. 이들 나선 구조는 그들이 주사슬 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 키랄 공간은 광학이성질체 중 한 종류와 더 크게 상호작용하게 되어 확산계수의 차이를 만들게 된다. 이 이론은 Y. Okamoto 교수팀에 의해 알려진 것으로 Figure 4의 모델링 데이터로부터 설명되어 질 수 있다. 알진산나트륨분자가 수십 개 결합하게 되면 Figure 4에 보여지는 바와 같이 완전한 나선형 구조를 생성하게 되고 이 알진산나트륨분자가 글루타르알데하이드와 가교반응이 이루어지면 알진산나트륨분자는 본래의 나선형 구조는 그대로 유지한 채 알진산나트륨의 $-\text{OH}$ 그룹과 $-\text{OH}$ 그룹 사이를 글루타르알데하이드가 연결해 주는 역할을 하게 된다. 이렇게 제조된 알진산나트륨막을 이용하여 투과실험을 실시하게 되면 나선구조에 존재하는 활성화된 키랄 공간과 공급액의 용질 중 L-이성질체가 D-이성질체보다 더 큰 상호 작용을 하게 되고 그 결과 확산계수의 차이를 일으켜 D-이성질체가 L-이성질체보다 상대적으로 막을 통과하는 속도가 줄어들게 되고 그로인해 두 이성질체의 분리가 이루어진다.

가교도(가교시간)의 영향. 위에서도 언급했듯이 팽창도와 가교도는 서로 밀접한 관계에 있으므로, 이 실험에서는 막의 가교도를 막의 팽창도를 측정함에 의해 간접

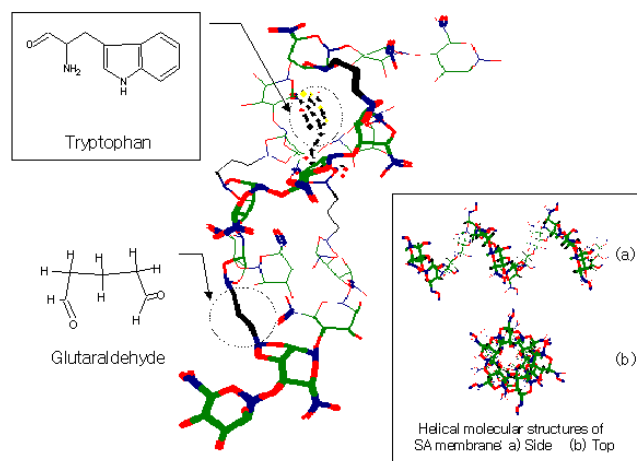


Figure 4. 3D-Molecular structures of the crosslinked SA membrane docked with tryptophan.

적으로 결정하였다. 70 μm 의 막두께를 갖는 알진산나트륨막을 이용하여 트립토판 광학 이성질체 (0.49 mmol/L)의 분리 실험을 실시한 결과 가교시간이 감소함에 따라, 타이로신의 enantiomeric excess (%ee) 값은 감소하는 반면 플럭스는 증가하였다. 이러한 결과를 팽창도에 따른 투과 플럭스와 %ee의 변화 값으로 Figure 5에 나타내었다. 이 결과로부터, 막의 높은 팽창도 (낮은 가교도)는 높은 광학 분할을 위해서는 적합하지 않다고 할 수 있다. 낮은 가교도를 가지는 막에서의 분자간 거리는 분리 공정 동안 물에 의한 팽창에 의해 길어지고, 그 만큼 막을 통해 투과된 트립토판 분자와 막의 키랄적으로 활성화된 사이트와의 상호 작용이 줄어들어 쉽게 움직일 수 있게 되며, 결과적으로 투과된 %ee 값은 작아지는 반면 플럭스는 커지게 된다. 본 실험에서 알진산나트륨 막은 아주 친수적이며 광학 분할 공정에서 충분히 팽창된 상태로 사용되므로 사용된 막의 가교도는 수용액 상에 있는 α -아미노산의 광학 분할에 있어서 중요하다고 할 수 있다.

막두께의 영향. Figure 6은 막두께가 50, 70, 79 μm 인 알진산나트륨막을 사용하여 트립토판 라세미 혼합액의 광학 분할에 대한 막 두께의 영향을 보여준 것이다. 이때 사용된 막은 가교시간을 달리하여 팽창도가 약 80정도로 유지되도록 하여 투과 시험을 실시하였다. 그 결과 막의 두께가 증가함과 동시에 %ee 값은 50에서 77로 증가하였고 투과 플럭스는 44.8에서 28.78 $\text{g/m}^2\text{h}$ 으로 감소하는 경향을 보였다. 이 결과로부터 라세미 화합물의 광학 분할에 있어서 막 두께가 미치는 영향이 아주 큼을 알 수 있었다.

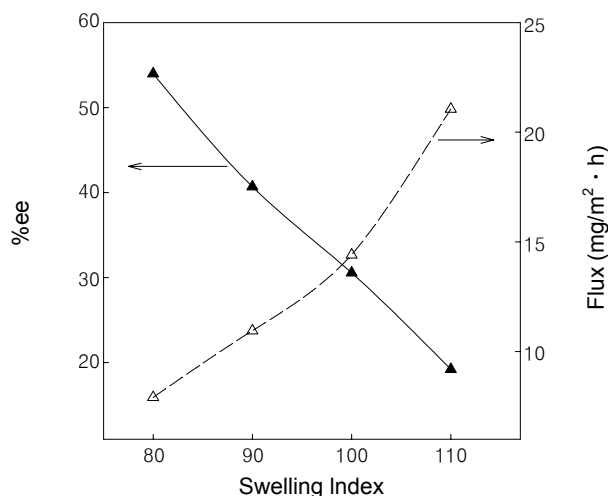


Figure 5. Characteristics of the optical resolution of tryptophan racemates as a function of the swelling indices of the SA membranes. The concentration of the feed solution and operating pressure were 0.49 mmol/L and 1 kg/cm^2 , respectively.

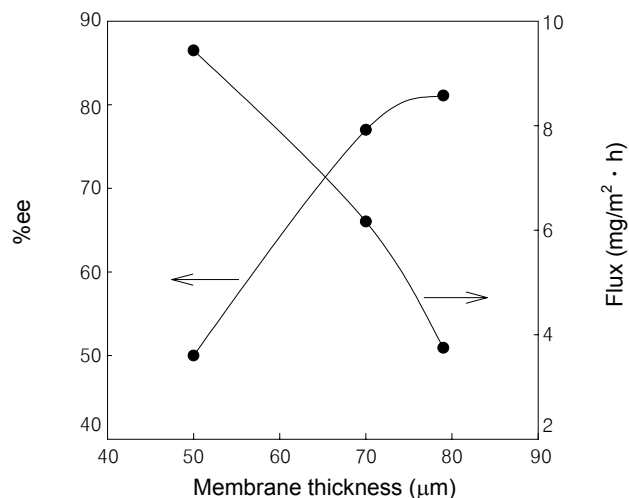


Figure 6. Characteristics of the optical resolution of tryptophan racemates as a function of the membrane thickness of the SA membranes. The concentration of the feed solution and operating pressure were 0.49 mmol/L and 1 kg/cm^2 , respectively.

이것은 앞에서도 설명했듯이 광학 이성질체의 분리는 막에 형성된 카이랄 환경과 분리시키려는 이성질체들 사이의 상호 작용에 의해 설명되어 질 수 있는데 사용된 막이 두꺼울수록 통과하는 이성질체들과 상호 작용할 수 있는 카이랄 인지 사이트가 많아지고 그러므로 해서 이 둘의 상호작용시간이 길어지기 때문에 이 같은 결과를 보이는 것으로 보인다. 즉, 막이 두꺼워 짐에 따라 %ee는 더 큰 값이 얻어지고 두꺼운 막을 빠져나오는 공급액이 막 안에서 머무는 시간이 길어져 플럭스는 상대적으로 작아지게 된다.

공급액 농도의 영향. Figure 7은 70 μm 의 두께를 갖는 알진산나트륨막을 이용하여 공급액의 농도를 달리하면서 공급액의 농도에 따른 %ee 값과 플럭스의 변화를 나타낸 데이터이다. 공급액의 농도가 0.49에서 4.9 mmol/L로 증가되었을 때, 막을 통해 투과된 트립토판의 양은 급격히 증가되었지만, 막의 입체선택성은 감소하였다. 공급액의 농도가 작을수록 높은 선택도를 보였다. 이것은 공급액의 농도가 증가하게 되면 그만큼 더 많은 양의 이성질체 (D와 L)들이 막에 흡수되는데, 이때 D-이성질체보다 작은 확산 속도로 흡수된 L-이성질체는 D-이성질체의 확산을 방해하게 되고 그로 인해 D-이성질체의 확산속도가 상대적으로 떨어지기 때문이다. 뿐만 아니라, 많은 양의 이성질체들이 막 안으로 흡수됨으로 인해 이성질체와 키랄 인식 사이트와의 상호 작용이 작아지게 된다. 결과적으로, 시간당 막을 통해 투과된 D-와 L-이성질체들의 양은 증가하였으나, D-와 L-이성질체들의 확산 속도의 차이는 감소하고 L-이성질체와 키랄 인식 사이트의 상호

작용이 방해받게 되어 입체 선택성은 낮아지게 된다.

압력의 영향. 농도의 영향을 보기 위해 사용되어진 것과 똑같은 방법으로 트립토판 라세미 화합물의 광학 분할에 대한 운전 압력의 영향을 조사한 결과 Figure 8에서 나타낸 바와 같이 압력이 증가함에 따라 투과된 트립토판의 양은 증가했다. 특히, 막의 입체 선택성이 감소할수록 L-이성질체의 양은 더 증가하였다. 이러한 현상은 구동력으로 작용하는 압력이 증가함으로 인해 막

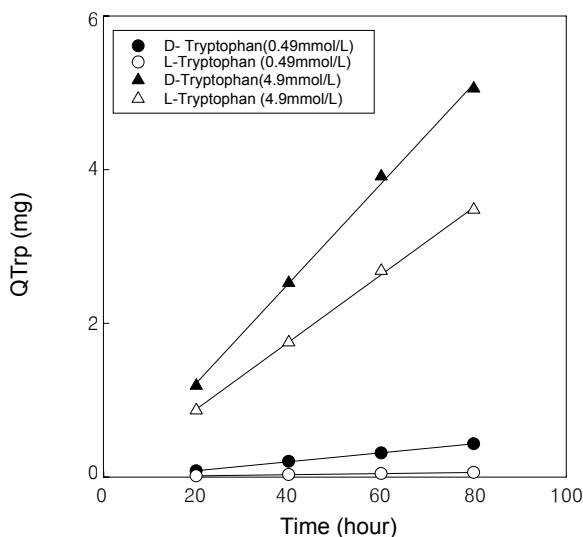


Figure 7. Q_{Trp} in the optical resolution of tryptophan racemates through 70 μm SA membranes (SI = 8%) at 1 kgf/cm^2 of operating pressure.

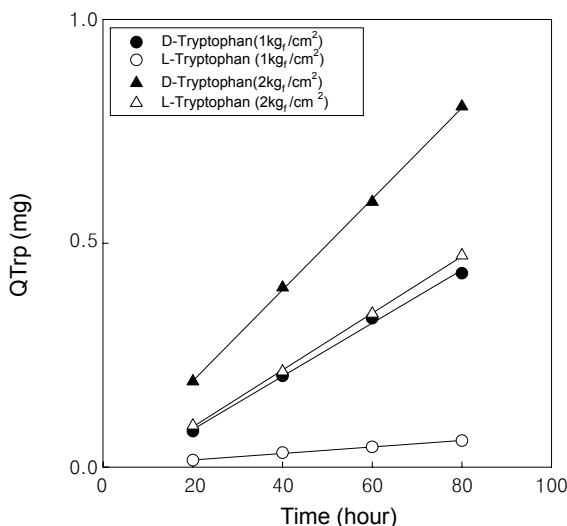


Figure 8. Q_{Trp} in the optical resolution of tryptophan racemates through 70 μm SA membranes (SI = 80 %) at 1 and 2 kgf/cm^2 of operating pressure according to time. The concentration of the feed solution was 0.49 mmol/L.

안의 키랄 인식 사이트와의 상호 작용으로 상대적으로 작은 확산 속도를 갖는 L-이성질체의 확산속도가 증가하는 데서 비롯되었다고 할 수 있다. 구동력의 증가는 L-이성질체와 키랄 인식 사이트와의 상호작용을 감소시키는 역할을 하게 되는 것이다. 즉, 압력이 증가함에 따라 L-이성질체의 투과량이 D-이성질체보다 상대적으로 크게 향상되어 입체 선택성이 감소하였다.

공급액 변화의 영향. 알진산나트륨막에 의한 α -아미노산의 광학 분할 정도를 알아보기 위해 트립토판 이외의 타이로신, 페닐알라닌 라세미 혼합액을 공급액으로 사용하여 실험을 실시하였다. 실험은 트립토판 라세미 혼합액을 분리하는데 사용한 조건과 동일한 상태에서 이루어졌으며 그 결과를 Figure 9에 제시하였다. 알진산나트륨막을 통한 타이로신, 페닐알라닌의 광학 분할은 가능하였으나, 트립토판에 비해 입체선택성은 작게 나타났다. 이런 결과가 가능한 가장 큰 이유 중의 하나는 타이로신과 페닐알라닌이 트립토판에 비해 크기가 작기 때문인 것으로 보인다. 즉, 트립토판, 타이로신 그리고 페닐알라닌 세 분자가 에너지 면에서 가장 안정한 상태를 유지하고 있을 때 트립토판은 다른 두 분자에 비해 월등히 큰 크기로 존재한다. 이런 이유로 타이로신은 트립토판에 비해 광학분할시 막의 카이랄 환경과 적은 상호 작용을 하게 되고 그 결과 입체 선택성을 감소시킨다고 판단된다. 같은 원리로, 더 작은 크기를 갖는 페닐알라닌은 다른 두 α -아미노산에 비해 더 작은 입체선택성을 보인다고 할 수 있다.

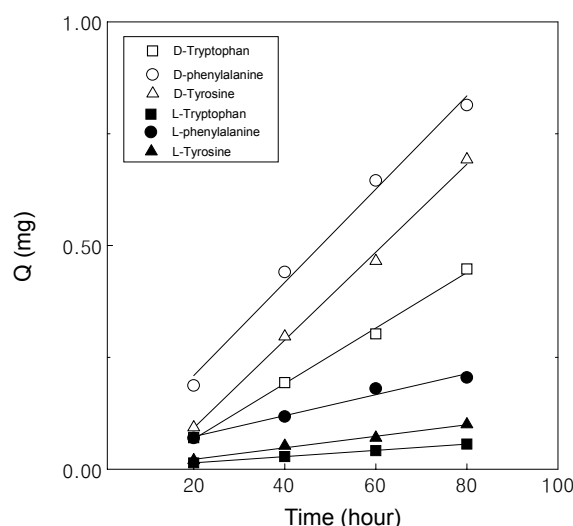


Figure 9. Q in the optical resolution of racemates solutions through 70-80 μm sodium alginate membranes at 1 kgf/cm^2 of operating pressure. The concentration of the feed solution was 0.49 mmol/L.

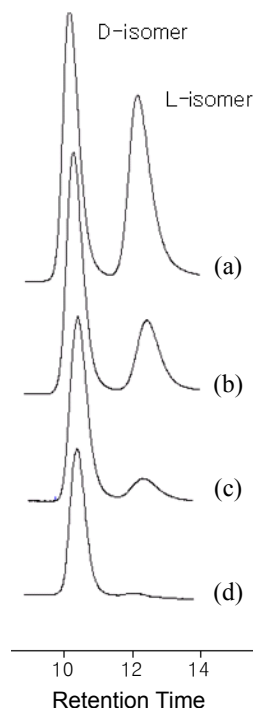


Figure 10. Variation of HPLC peak area of permeates obtained from different steps of operation ; (a) feed solution(0.49 mmol) (b) number of cascade = 1, (c) number of cascade = 2, (d) number of cascade = 3.

다단계공정의 영향. 본 실험의 목적은 순수한 광학 이성질체 제조에 있다고 할 수 있다. 그렇기 때문에 순수한 광학 이성질체를 만들기 위하여 다단계공정을 실시하였다. 실험 결과 45 %ee의 광학 분할능을 갖는 막은 각 공정을 거듭 할수록 %ee 값이 선형적으로 증가하는 경향을 보였으며 이는 공정의 수가 증가할수록 D-이성질체에 비해 투과되어 나오는 L-이성질체의 양이 급격히 감소하기 때문인 것으로 보인다.

앞에서도 언급하였듯이 공급액의 농도가 작아질수록 높은 분리 효율을 보이는데 이 실험의 경우 각각의 투과테스트 실시 후 D-이성질체에 비해 막을 통해 투과되어 나오는 L-이성질체의 양이 적기 때문에 각 공정 후의 공급액의 농도가 작아지고 그렇기 때문에 더 높은 %ee 값을 나타내게 된다. 그로인해 각 공정을 거듭할수록 %ee 값이 선형적으로 증가하는 결과를 나타내게 된다. Figure 10은 %ee가 45인 막을 이용한 경우의 조작횟수에 따른 HPLC 피크 넓이의 변화를 나타낸 것으로 투과 테스트 횟수가 증가함에 따라 L-이성질체의 피크 넓이가 D-이성질체의 피크 넓이에 비해 급격히 감소하여 3회 투과 실험 결과 %ee 값이 거의 100에 도달함을 알 수 있다.

4. 결론

주사슬을 이루는 육각형의 고리를 형성하는 5개의 탄소 모두가 키랄 카본인 알진산나트륨과 글루타르알데하이드를 이용하여, 다양한 아미노산의 광학 분할능을 보이기 위해 막의 두께와 공급액의 농도, 종류, 그리고 조작압력에 따른 아미노산의 플렉스와 광학 분할 정도를 고찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 글루타르알데하이드에 의해 가교된 알진산나트륨막의 경우, 다양한 아미노산에 대해 우수한 분할성능을 보였다.

2) 주사슬을 이루는 6각형의 고리를 형성하는 5개의 탄소가 모두 키랄 카본인 알진산 나트륨은 셀룰로오스나 그들의 유도체들처럼 나선형 구조들을 가지고 이들 나선 구조는 그들이 주사슬 구조에 키랄적으로 활성화된 작은 공간을 형성하고, 그들의 조합은 막에 커다란 키랄 공간을 형성하게 하여 막이 광학분할을 할 수 있게 한다.

3) 막의 가교도의 증가는 막을 통과하는 막 안의 키랄 환경 사이의 상호작용을 도와 막이 높은 분할능을 갖도록 한다.

4) 막 두께의 감소와 용질의 크기, 농도, 조작압력의 증가는 막의 키랄적으로 활성화된 사이트와 용질의 상호작용을 감소시키는 역할을 한다. 즉, 80 μm 두께의 알진산나트륨막을 이용하여 1 kgf/cm^2 의 압력 하에서 0.49 mmol/L의 트립토판 분리 정제시 가장 높은 분리 효율을 보인다.

References

1. E. Drioli and L. Giorno, *Biocatalytic membrane reactor*, Taylor & Francis Group, 1999.
2. M. Quack and J. Stohner, *Chirality*, **13**, 745 (2001).
3. S. Ahuja, Ed., *Chiral Separations : Application and Technology*, American Chemical Society, Washington DC, 1997.
4. T. Aoki, A. Maruyama, K. Shinohara and E. Oikawa, *Polym. J.*, **27**, 547 (1995).
5. T. Aoki, K. Shinohara and E. Oikawa, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **13**, 565 (1992).
6. K. Shinohara, T. Aoki and E. Oikawa, *Polymer*, **36**, 2703 (1995).
7. T. Aoki, K. Shinohara, T. Kaneko and E. Oikawa, *Macromolecules*, **29**, 4192 (1996).
8. K. Shinohara, T. Aoki, T. Kaneko and E. Oikawa, *Polymer*, **42**, 351 (2001).
9. A. Maruyama, N. Adachi, T. Takatsuki, M. Torii, K. Sanui and N. Ogata, *Macromolecules*, **23**, 2748 (1990).

10. T. Nakagawa, Y. Toyokawa, M. Abe and A. Higuchi, *Macromol. Symp.*, **84**, 209 (1994).
11. C. Sartoti, D.S. Finch, B. Ralph, K. Gilding, *Polymer*, **38**, 43 (1997).
12. J. T. F. Keurentjes and F.J.M. Voermans: "Membrane separations in the production on optically pure compounds", in *Chirality in industry II*, A.N. Collins G.N. Sheldrake and J. Crosby, Eds., J. Wiley & Sons, 1997.

Vol. 28, No. 4, pp 285 - 359

July 2004

$\frac{4}{28}$

Volume 28, Number 4

July 2004