

고분자 Bead 를 이용한 유기합성

1963년 메리필드가 고분자 bead를 이용하여 용액상에서의 반응과 전혀 다른 고체상의 유기합성 (solid-phase organic synthesis)을 보고한 이래 이 분야에서의 연구가 활발히 이루어지고 있다 (*Chem. Rev.*, **102**, 2607-2624, 2002 ; *J. Comb. Chem.*, **4**, 1-16, 2002 ; *J. Comb. Chem.*, **2**, 579-596, 2000 ; *Chem. Rev.*, **100**, 2091-2157, 2000). 고분자 bead를 이용하는 고체상의 합성이 일반적인 용액상의 합성과 가장 큰 차이점은 반응을 필터가 달려있는 주사기처럼 생긴 reactor에서 시킨다는 것이다. 예를 들면 아래 그림에서와 같이 아스피린을 고체상에서 합성할 때 먼저 고분자 bead를 반응시키고자 하는 용매에 팽윤시킨 후 첫 번째 반응을 시키면 생성물은 고분자 bead 표면에 붙어있게 된다. 따라서 반응에 사용한 용매 및 고분자 지지체와 반응하지 않는 부산물은 필터를 하게 되면 여과 되어진다. 첫 번째 반응이 끝나면 고분자 bead를 다시 반응시키고자 하는 용매에 팽윤시키고 그 다음 반응을 진행한다. 이와 같은 반응-여과-반응-여과 과정을 거쳐서 원하고자 하는 아스피린 구조의 생성물을 고분자 bead에 붙인 후 마지막 단계에서는 고분자 지지체와 생성물 사이의 연결을 끊어주면 최종생성물인 아스피린은 필터를 이용해 여과하면 얻어지고 사용된 고분자 지지체는 여과되지 않고 남아 있게 된다.

고분자 bead를 이용한 유기합성을 효과적으로 하기 위해서는 고분자 지지체의 선택이 매우 중요하다. 지지체의 종류에 따라 기계적 강도, 팽윤 특성, 내열성 등이 다르므로 반응조건에 맞는 것을 선택하여야 좋은 결과를 얻을 수 있다. 일반적으로 가장 많이 사용되고 있는 지지체는 styrene 단량체와 소량의 divinylbenzene을 가교제로 사용하여 만든 고분자 bead이며 클로로포름, DMF와 같은 유기용매에 우수한 팽윤 특성을 보여준다. 수용액 상에서 반응시킬 때는 폴리에틸렌글리콜이 함유되어 있는 TentaGel 지지체를 많이 사용한다.

고분자 지지체의 선택과 더불어 중요한 것은 적절한 연결체 (linker)의 사용이다. 메리필드 수지와 같은 초기에 개발된 고분자 지지체를 사용하여 표적물질들을 합성한 후 bead로부터 생성물을 끊기 위해서는 HF와 같은 유독한 시약의 사용이 요구되었다. 그러나 그 후 다양한 종류의 기능성 bead가 개발되어왔으며 현재는 10%TFA-CH₂Cl₂와 같은 mild한 조건 하에서 bead-생성물 사이의 결합을 끊을 수 있는 Rink 수지가 개발되어 시판되고 있다. 또한 Rink 수지의 경우는 10%TFA-CH₂Cl₂를 사용하여 떼어낼 때 bead의 색이 붉은 색으로 변하기 때문에 분리상태를 눈으로 쉽게 확인 할 수 있는 장점을 지닌다. 최근에는 빛을 사용하여 지지체와 생성물 사이를 끊을 수 있는 수지가 개발되고 있다.

초기의 고분자 지지체를 이용한 유기합성은 주로 peptide의 합성에 이용되었으나 지금은 용액상에서 합성할 수 있는 거의 대부분의 반응을 고체상에서 이용할 수 있기에 이르렀다. 고분자 지지체를 이용한 유기합성이 가져온 가장 큰 변화는 짧은 시간에 수 많은 화합물을 동시에 합성할 수 있게 된 것이다. 조합화학 (combinatorial chemistry)이라는 신개념이 생겨났으며 고체상의 반응을 이용하면 지금까지 화학자들이 합성한 수천만 개의 화합물들을 한 사람이 불과 수개월 안에 합성을 할 수 있게 되었다. 또한 고체상의 합성은 로봇을 이용한 자동화가 가능하기 때문에 비용과 시간의 절약을 가져왔다. 고분자 bead를 이용한 유기합성의 단점은 대량합성이 어려운 것이다. 또한 격렬한 반응조건을 사용하는데 한계가 있으며 고분자지지체에 by-product가 한번 생기면 분리가 힘들기 때문에 각 단계별 반응이 적어도 90% 이상의 수율을 가져오는 반응을 이용해야 한다. 이러한 단점에도 불구하고 용액상의 합성이 가져올 수 없는 많은 장점을 지니기 때문에 고분자 지지체를 이용한 유기합성은 앞으로도 지속적인 발전이 예상된다.

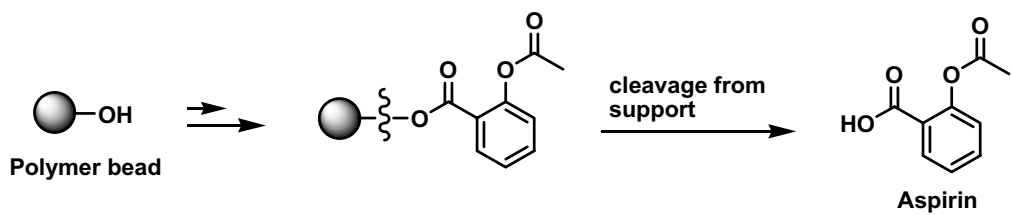


그림. 고분자 bead를 이용한 아스피린 합성.

〈한양대학교 응용화학공학부 김종만, e-mail: jmk@hanyang.ac.kr〉