약제학회지(1988), 제 18권 제 2호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol.18, No.2, 89-97(1988)

수용성 폴리파라시클로판류와 약물과의 상호작용 (제1보)
디페닐에텔을 골격으로 하는 수용성 폴리파라시클로판류의 설계 및 합성

전인구† · 이민화* · 김신근*
동덕여자대학교 약학과 · 서울대학교 약학대학*
(1988년 5월 20일 접수)

Interactions between Water-Soluble Polyparacyclophanes and Drugs (I)
Design and Synthesis of Water-Soluble Polyparacyclophanes Containing Diphenyl Ether Skeletons

In Koo Chun†, Min Hwa Lee* and Shin Keun Kim*
Department of Pharmacy, Dongduck Women's University, Seoul 136-130, Korea, and College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea*
(Received May, 20, 1985)

A series of novel water-soluble paracyclophanes containing two diphenyl ether skeletons and two bridging aliphatic chains of various length were designed and prepared to develop artificial host compounds which might provide efficient hydrophobic field. They were 1,5,19,23-tetraaza-12,30-dioxa [5,1.5.1] paracyclophane (**6**), 1,6,20,25-tetraaza-13,32-dioxa[6.1.6.1]paracyclophane (**7**), 1,7,21,27-tetraaza-14,34-dioxa[7.1.7.1]paracyclophane (**8**) and 1,8,22,29-tetraaza-15,36-dioxa[8.1.8.1]paracyclophane (**9**). As the corresponding acyclic analogue, 4,4'-dimethylaminodiphenyl ether (**11**) was synthesized for the comparative study of further host-guest interaction.

종래 약제학 영역에서 폭넓게 응용되어 온 host 화합물로서는 시클로덱스트린(이하 CyD로 약함)류가 대표적이며 이의 host-guest 상호작용의 특성을 이용하여 의약품, 의약부외품, 식품, 농약 및 살충제 등에의 이용에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔다[1,2].

그러나 β-CyD는 그 포접대상이 넓고 입수가 용이하지만 용해성(1.85 g/ 100 m*l*, 25℃)에 난점이 있고 CyD류는 기질포접능(Kd=10^{-2}~10^{-3} M)과 內孔의 소수적 환경이 약함과 동시에 CyD류의 친수적인 성질도 이용상의 장해가 되는 수가 있다[3]. 또한 안전성과 기능성을 겸비하고 생분해가 가능한 CyD 유도체의 개발이 바람직하다[4,5].

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

흡수촉진과 침투성을 높이기 위해서는 생분해가 가능한 지용성 잔기를 도입시켜야 하고 방출제어와 조직친화성을 지향하기 위해서는 CyD를 고분자쇄에 조합시킨 CyD polymer의 응용도 기대되나 CyD에는 α-CyD만 하더라도 수산기가 18개 존재하므로 의도한 위치에 적절한 화학적 수식을 가하기가 어렵다[3].

CyD류가 약물을 단분자적으로 포접하여 약물의 여러가지 물리화학적 성질을 개선시킴으로써 약제학적 응용성이 확립되어 있음을 고려할 때[6,7]보다 선택적이고 결합력이 강한 새로운 host 화합물의 개발은 약제학적 영역에서 매우 중요한 토대가 된다고 생각된다.

특정의 기질을 1 : 1의 몰비로 강하게 포접시키기 위해서는 host 분자는 일정한 구조와 다원적이면서도 집중성이 있는 결합부위를 겸비한 기질 포접의 場을 갖추고 있지 않으면 안된다[8,9]. 이러한 조건을 만족시키는 간단한 화합물군으로서 여러가지 大環狀 화합물이 있다. 지금까지 연구된 인공적 host 화합물로는 CyD류 및 유도체[7], cycloalkane[10], cyclophane[11-15], cyclic peptide[16-18], crown ether, cryptand 및 acyclic ligand 등[19-21]이 있으며 이들중 비교적 일정한 형과 크기의 소수내공을 형성할 수 있는 인공적 host 화합물로는 CyD류, cycloalkane, cyclic peptide 및 paracyclophane 등의 4군이 연구되어 왔다.

cycloalkane과 cyclic peptide는 활성 에스텔에 대하여 기질 선택적인 에스텔 분해반응의 촉진이 인정되고 있으나[18] 기질이 host의 內孔에 포접된다는 사실이 증명된 예는 별로 없다. 또한 이들의 구조는 자유롭게 변화시킬 수 있지만 기본 골격 전체가 flexible 하기 때문에 일정한 구조의 소수내공을 설계하기에 적당한 계라로 할 수 없다. 한편 CyD류의 소수내공은 설계되었다고 하기보다는 오히려 처음부터 결정되어 있기 때문에 內孔의 구조를 자유롭게 변화시킬 수가 없으며 capping이나 치환기의 도입[22-24]에 의해 內孔의 깊이를 조절할 수 있는 정도이다.

이상과 같은 점들을 고려하여 저자 등은 paracyclophane류(이하 PC로 약함)를 검토하였다. PC는 그 구성성분으로서 *p*-phenylene unit와 methylene unit를 함유하는 완전히 인공적인 환상 host 화합물이다. 이들은 다른 화합물과는 달리 그 구성성분에 *p*-phenylene이라고 하는 rigid한 부분이 함유되어 있어 전체적으로 보다 일정한 구조를 취한다. 따라서 *p*-phenylene unit을 여러개 함유한 PC를 수용성으로 하면 수용액 중에서 꽤 일정한 구조를 갖는 소수내공이 형성될 것으로 기대된다.

PC 자체는 그 물리적 성질에 대한 흥미로부터 이미 1950년대에 Cram 등[25]에 의하여 연구정진되었지만 이와 병행하여 포접화합물로서의 기대로부터 guest 분자를 포접할 수 있는 크기의 內孔을 갖는 大環狀 PC에 관한 연구도 행하여 졌다. 또한 *p*-phenylene unit을 여러 개 함유한 대환상 PC 관한 연구는 1960년대 후반부터 Inazu 등[26-30] Tabushi 등[31-33]에 의하여 계통적으로 행하여 수종의 PC가 합성되어 그 자체의 물리적 성질 연구되어 대환상 PC의 벤젠환은 [2.2]paracyc phane과는 달리 strain을 받지 않고 평면상이라 점과 용액 중에서는 conformation이 비교적 지롭다는 점이 확인되었다[27,31,32].

PC류의 수용액 중에서 기질포접과 반응가속을 조사하기 위한 계통적 연구가 Tabus 등[34,35], Murakami 등[36-39], Sunamoto 등[40] Hansch 등[41]에 의해서 수행되었다. 메칠오렌지 흡수스펙트럼의 변화[42], 1-anilinonaphthalene -sulfonate(ANS)의 형광스펙트럼의 변화[34]가 I 류의 존재시 관찰되어 기질포접이 시사되었고 PC류의 수용액 중에서 활성 에스텔의 분해반응 촉진되어 기질 선택성이 인정되었다[35,42].

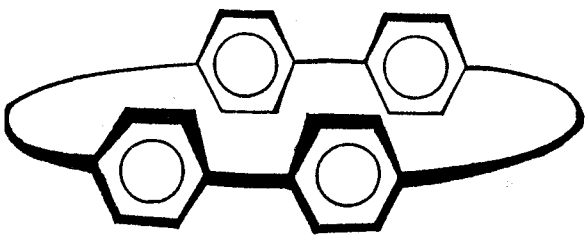
Murakami 등은 장쇄 알킬기를 갖는 [2 paracyclophane 또는 [10.10]paracyclophane 기본 골격으로 하는 다른 계통의 PC류를 합성하 ANS[36] 또는 장쇄 활성 에스텔[38]과 매우 강한 1 복합체를 형성한다고 보고하였다. 그러나 이 Tabushi 등의 PC류에 비하여 內孔이 flexible 기 때문에 활성 에스텔의 분해반응에 있어서 소성의 크기에 의해서 크게 지배를 받는 등 기질 택성은 보여지지 않는다.

한편 Odashima 등[43]은 diphenylmethane 환의 골격으로 하여 일정한 형과 크기의 소수내을 갖는 수용성 PC를 합성하였다. 이들 PC의 성 수용액중에서 ANS의 형광강도의 변화로부 ANS가 소수적 환경으로 이행하였거나 confo mation의 변화가 있었음을 시사하였고 나프탈 유도체 등과 결정성 복합체를 형성하고 durene 의 1 : 1 포접 복합체의 결정구조를 x-ray crystallography에 의하여 직접 입증하였다[43]. 또한 NM 스펙트라로부터 2,7-dihydroxynaphthalene(DHI 이 CP의 내공에 특정한 위치관계로 포접되어 있 도 알았다[44]. Soga 등[45,46]은 이들 PC의 여러 형체를 계통적으로 만들어 ANS와의 상호작용 통하여 형광강도의 변화로부터 해리정수를 측정 고, 복합체 형성은 내공의 크기에 의하여 영향 받으며 소수면적을 증대시키면 복합체 형성이

게 향상되고 diphenylmethane 골격에서는 face conformation이 우선하여 안정한 포접공간의 형성에 기여한다고 하였다. Diederich 등[47]도 diphenylmethane 골격의 3종의 수용성 PC를 합성하고 NMR 및 광분산에 의하여 이들의 응집거동을 검토하고, 이들과 2-*p*-toluidinylnaphthalene-6-sulfonate (TNS) 및 DHN과의 상호작용을 검토하여 내공의 크기(m=4, n=4)에 따라 TNS와 1 : 1 복합체를 형성하였고 이의 안정도정수는 β-CyD와 TNS간의 안정도정수와 비슷한 범위에 있었음을 보여 주었다.

이상과 같이 여러가지 PC류중 diphenylmethane 골격의 PC류에 관해서는 많은 연구와 기질포접성이 보고되어 있으나 diphenyl ether에 관한 PC에 관해서는 전혀 보고된 바 없다. 환골격에 산소원자를 갖는 수용성 PC류로는 Diederich 등이 보고한 tetraoxa[n. 1. n. 1]paracyclophane류가 있으나 소수내공의 일정한 형과 크기를 부여하는 데에 직접적으로 관여하지 않으며 오히려 소수성을 감소시킬 수 있다고 생각된다.

저자 등은 이러한 점에서 환을 이룬 경우에 내공으로부터 다소 먼 위치에 산소원자가 놓이도록 하여 기질에 따라 수소결합 등의 다원적인 결합부위가 되도록 함과 동시에 face conformation (Scheme 1)을 우선적으로 취하여 소수내공을 형



Scheme 1—Face conformation.

성할 수 있도록 diphenyl ether 골격을 이용하여 수용성 PC류를 설계 합성하였다. 이의 내공의 크기를 변화시키기 위하여 methylene unit을 3~6으로 변화시켰다. 또한 diphenyl ether 골격의 비환상 유사체도 기질 포접의 비교 연구를 위해 만들었다.

실험방법

시약

4, 4′-diaminodiphenyl ether, tosyl chloride, 1, 3-dibromopropane, 1,4-dibromobutane, 1,5-dibromopentane 및 1, 6-dibromohexane 등은 Tokyo Kasei제 1급품을, 무수탄산칼륨, N, N-dimethylformamide, 피리딘 및 페놀 등은 Wako Pure Chem. Co.의 시약 1급을 썼고 기타 시약은 시판품을 사용하였다.

기기 및 장치

융점측정장치(Gallenkamp제 및 Mettler FP 5/ FP51), 적외분광광도기(Beckman IR-20 A 및 Perkin-Elmer 467), 핵자기공명측정기(Varian FT-80 A, 80 MHz), 질량분석기(Hewlett-Packard HP 5985B GC/MS), 원소분석기(Carlo Erba Strumentazione model 1106), 가시부 및 자외부 흡광도측정기(Varian Techtron model 635) 및 pH 측정기(Beckman Zeromatic SS-3) 등을 사용하였다.

N, N′-Ditosyl-4, 4′-diaminodiphenyl ether의 합성(1)

4, 4′-diaminodiphenyl ether 32g(0. 16 M)을 무수피리딘 200 m*l*에 녹이고 빙냉 교반하 tosyl chloride 67. 12g(0. 352 M)을 서서히 넣고 빙냉하에서 30분, 실온에서 4시간 교반한 후 반응액을 염산 400 m*l* 및 빙수 400 m*l*의 혼합액에 교반하면서 가만히 주가하였다. 석출한 침전물을 물 200 m*l*씩으로 5회 씻고 이것을 아세톤 400 m*l*에 녹이고 활성탄 20g을 넣어 10분간 환류시킨 다음 감압여과하고 아세톤·메탄올·물 혼합액으로 재결정하여 백색 침상 결정을 얻었다.

수율 66. 5gm(82%). mp. 179-181℃. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3261(νNH), 1597, 1503(ν arom.). 1325(ν_{as} SO_2), 1158(ν_s SO_2), 817(δ arom.). NMR(90 MHz, acetone-d_6/ TMS) δ(ppm) : 8. 70(2H, s, N-H), 7. 65 (4H, d, J=8 Hz, -SO_2-*o*-PhH-CH_3), 7. 30 (4H, d, J=8 Hz, -SO_2-*m*-PhH-CH_3), 7. 16 (4H, d, J=8 Hz, -O-*o*-PhH-NH), 6. 82(4H, d, J=8 Hz, -O-*m*-PhH-NH), 2. 33(6H, s,

-CH_3). MS m/z : 508.0(M^+), 353, 198. 원소분석 calcd. for $C_{26}H_{24}N_2O_5S_2$: C ; 61.40, H ; 4.76, N : 5.51, found : C ; 61.56, H ; 4.71, N ; 5.46. TLC(silica gel 60 F_{254} ; AcOEt : Et_2O : Acetone : $CHCl_3$=5 : 15 : 30 : 80) Rf 0.507, 또 AcOEt : Et_2O : $CHCl_3$=5 : 15 : 80에서 Rf 0.223. UV(λ_{max}, $CHCl_3$) : 247 nm (ε_{max} 21,050). lit ; mp. 179-180°(from aq. EtOH)[48].

N, N′, N″, N‴-Tetratosyl-1, 5, 19, 23-tetraaza-12, 30-dioxa[5.1.5.1]paracyclophane의 합성(2)

1 9.15g(0.018M) 및 1,3-dibromopropane 3.63g(0.018M)을 무수 DMF 200m*l*에 녹이고 이 액을 무수 K_2CO_3 12.46g(0.09M)을 함유한 DMF 250m*l*에 교반하면서 외온 105℃에서 계속적으로 8시간에 걸쳐 적하하였다. 실온에서 약 15시간 교반하고 반응액에 포화 NaCl액 1*l* 및 10% 염산 0.3*l*를 넣고 AcOEt 1*l*씩으로 2회 추출하였다. 유기층은 포화 NaCl액 1*l*, 50% 포화 NaCl액 1*l*의 순으로 씻고 무수 $MgSO_4$로 탈수하고 여과하였다. 감압하 소용량으로 농축하고 잔사에 $CHCl_3$ 50m*l*를 넣어 가온하여 녹이고 실온에 방치하여 생성된 결정을 여취하고 빙냉 $CHCl_3$로 수회 씻어 순수한 백색 결정을 얻었다. 이를 P_2O_5 존재하에서 80℃에서 9시간 감압 건조하였다.

수율 2.82gm(29%). mp. 242-244℃(분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1592, 1490(ν arom.), 1342(ν_{as} SO_2), 1158(ν_s SO_2), 811(δ arom.). NMR(80MHz FT 50 cycles, $CDCl_3$/TMS) δ (ppm) : 7.38(8H, d, J=8Hz, -SO_2-*o*-PhH-CH_3), 7.17(8H, d, J=8Hz, -SO_2-*m*-PhH-CH_3), 6.63(16H, s, -O-PhH-N), 3.53(8H, t, -N-CH_2-), 2.37(12H, s, -Ph-CH_3), 1.48(4H, br, -N-CH_2-**CH_2**-CH_2-N-). MS m/z : 536, 476(M^+ 1097은 관측되지 않았다). 원소분석 calcd. for $C_{58}H_{56}N_4O_{10}S_4$: C ; 63.48, H ; 5.14, N ; 5.11, found : C ; 63.18, H ; 5.08, N ; 5.17. TLC(silica gel 60 F_{254}, $CHCl_3$: AcOEt=94 : 6) Rf 0.50. UV(λ_{max}, $CHCl_3$) : 248nm(ε_{max} 52,500).

N, N′, N″, N‴-Tetratosyl-1, 6, 20, 25-tetraaza-13, 32-dioxa[6.1.6.1]paracyclophane의 합성(3)

1 6.10g(0.012M) 및 1,4-dibromobutane 2.6g(0.012M)을 무수 DMF 200m*l*에 녹이고 **2**의 제법과 같게 조작하여 얻은 잔사에 $CHCl_3$ 40m*l*를 넣어 가온하여 녹이고 냉장고에 방치하여 얻은 침전물을 여취하고 빙냉 $CHCl_3$로 수회 씻고 이를 $CHCl_3$ 5m*l*에 가온하여 녹이고 칼람 크로마토그라피(Kiesel guhr 60, 0.063-0.20mm, $CHCl_3$: AcOEt=94 : 6)에 의해 목적물을 함유한 유출액을 AcOEt를 가하면서 감압농축하고 P_2O_5 존재하 80℃에서 9시간 진공건조하여 백색 결정을 얻었다.

수율 1.22gm(18%). mp. 277.5-279.5℃(분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1594, 1492(ν arom.), 1342(ν_{as} SO_2), 1160(ν_s SO_2), 817(δ arom.). NMR(80MHz FT 300 cycles, acetone-d_6/TMS) δ(ppm) : 7.44(8H, d, J=8Hz, -SO_2-*o*-PhH-CH_3), 7.36(8H, d, J=8Hz, -SO_2-*m*-PhH-CH_3), 6.92(16H, s, -O-PhH-N), 3.61(8H, br, -N-CH_2-), 2.42(12H, s, -Ph-CH_3), 1.48(8H, br, -N-CH_2-**CH_2-CH_2**-CH_2-N-). MS m/z : 504.9(M^+ 1125는 관측되지 않았다). 원소분석 calcd. for $C_{60}H_{60}N_4O_{10}S_4$: C ; 64.04, H ; 5.37, N ; 4.98, found : C ; 64.33, H ; 5.44. N ; 4.92. TLC (silica gel 60 F_{254}, $CHCl_3$: AcOEt=94.6) Rf 0.51. UV(λ_{max}, $CHCl_3$) : 248.5nm(ε_{max} 49,200).

N, N′, N″, N‴-Tetratosyl-1, 7, 21, 27-tetraaza-14, 34-dioxa[7.1.7.1]paracyclophane의 합성(4)

1 6.10g(0.012M) 및 1,5-dibromopentane 2.76g(0.012M)을 무수 DMF 200m*l*에 녹이고 **3**의 제법과 같게 조작하여 얻은 농축잔사에 아세톤·물 혼합액(97 : 3) 50m*l*를 넣어 가온하여 녹이고 냉장고에 방치하여 생성된 침전물을 여취하고 빙냉 아세톤으로 씻었다. 이를 소량의 $CHCl_3$에 녹이고 **3**의 제법에서와 같이 정제, 건조하여 백색의 순물질을 얻었다.

수율 1.18g(17%). mp. 258-259℃(분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1600, 1492(ν arom.) 1339(ν_{as} SO_2), 1152(ν_s SO_2), 811(δ arom.). NMR

(90 MHz, $CDCl_3$/TMS) δ (ppm) : 7.42(8H, d, J=8Hz, -SO_2-*o*-PhH-CH_3), 7.22(8H, d, J=8Hz, -SO_2-*m*-PhH-CH_2), 6.87(16 H, s, -O-PhH-N-), 3.43(8 H, br, -N-CH_2-), 2.38 (12H, s, -Ph-CH_3), 1.32(12H, br, -CH_2-**CH_2** -**CH_2**-**CH_2**-CH_2-N-). MS m/z : 504.9(M^+ 1153은 관측되지 않았다). 원소분석 calcd. for $C_{62}H_{64}N_4O_{10}S_4$: C ; 64.56, H ; 5.59, N ; 4.86, found : C ; 64.33, H ; 5.44, N ; 4.72. TLC(silica gel 60 F_{254}, $CHCl_3$: AcOEt=94. 6) Rf 0.51. UV(λ_{max}, $CHCl_3$) : 247 nm (ε_{max} 50,000).

N, N′, N″, N‴-Tetratosyl-1, 8, 22, 29 -tetraaza-15, 36-dioxa[8.1.8.1]paracyclophane의 합성(5)

1 6.10g(0.012 M) 및 1,6-dibromohexane 2.93g(0.012 M)을 무수 DMF 200 m*l*에 녹이고 **3**의 제법과 같게 조작하여 얻은 농축잔사에 아세톤 50 m*l*를 넣어 녹이고 방치하여 얻은 백색 침전물을 소량의 $CHCl_3$에 녹이고 **3**의 제법에서와 같이 정제, 건조하여 백색의 순물질을 얻었다.

수율 1.42 gm(20%). mp. 256-257℃ (분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1606, 1500(ν arom.), 1350 (ν_{as} SO_2), 1161(ν_s SO_2), 819(δ arom.). NMR(80 MHz FT, $CDCl_3$/TMS) δ (ppm) : 7.40(8 H, d, J=8Hz, -SO_2-*o*-PhH-CH_3), 7. 17(8H, d, J=8 Hz, -SO_2-*m*-PhH-CH_3), 6.85 (16H, s, -O-PhH-N), 3.39(8 H, br, -N-CH_2), 2.35(12H, s, -Ph-CH_3), 1.23(16 H, br, -N-CH_2-**CH_2**-**CH_2**-**CH_2**-**CH_2**-CH_2 -N-). MS m/z : 160(M^+ 1182는 관측되지 않았다). 원소분석 calcd. for $C_{64}H_{68}N_4O_{10}S_4$: C ; 65.06, H ; 5.80, N ; 4.74, found : C ; 66. 34, H ; 5.89, N ; 4.68. TLC(silica gel 60 F_{254}, $CHCl_3$: AcOEt=94 : 6) Rf 0.55. UV (λ_{max}, $CHCl_3$) : 248 nm(ε_{max} 47,600).

1, 5, 19, 23-Tetraaza-12, 30-dioxa[5.1.5.1] paracyclophane의 합성(6)

2 5.62g(5.12 mM), 47% HBr 90 m*l*(0.8 M) 및 페놀 12g(0.128 M)의 혼합물을 130℃에서 2시간 환류시키고 방냉후 반응액에 물 200 m*l*를 넣고 에텔 200 m*l*씩으로 2회 씻었다. 수층을 거의 취한 다음 물 30 m*l*를 에텔층에 넣어 계면에 석출된 고체를 녹이고 수층과 합하여 이것에 수산화나트륨을 조심스럽게 넣어 녹이면서 pH 값을 11 이상으로 하였다. 석출된 고체를 CH_2Cl_2 250 m*l*씩으로 2회 추출하여 유기층을 합하고 5% 수산화나트륨액 200 m*l*, 물 200 m*l*×2, 포화 NaCl액 200 m*l*의 순으로 씻고 무수 $MgSO_4$로 탈수시켜 감압농축하여 약 150 m*l*로 하고 이로부터 결정화하였다. 100℃에서 8시간 진공 건조하여 백색의 결정을 얻었다.

수율 1.67 gm(68%). mp. 210-213℃ (분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3395, 3362(ν NH), 1608, 1490 (ν arom.), 1220, 1112(ν CN), 833 (δ arom.). NMR(80 MHz FT 50 cycles, $CDCl_3$/TMS) δ (ppm) : 6.71(8H, d, J= 8Hz, -*O*-*o*-PhH-NH-), 6.40(8H, d, J=8Hz, -O-*m*-PhH-NH-), 3.34(4H, s, -N-CH_2-), 3.20(4H, d, -N-CH_2-), 2.30(4H, br, -NH), 1.85(4H, br, -N-CH_2-**CH_2**-CH_2-N). MS m/z : 480(M^+), 280, 253, 240. 원소분석 calcd. for $C_{30}H_{32}N_4O_2$: C ; 74.97, H ; 6.71, N ; 11.66, found : C ; 74.75, H ; 6.82, N ; 11.53. TLC(silica gel 60 F_{254}, AcOEt : Et_2 O : $CHCl_3$=5 : 15 : 80) Rf 0.02. UV(λ_{max}, $CHCl_3$) : 253 nm(ε_{max} 33,100), 310 nm (ε_{max} 7,400).

1, 6, 20, 25-Tetraaza-13, 32-dioxa[6.1.6.1] paracyclophane의 합성(7)

3 4.92g(4.37 mM), 47% HBr 77 m*l*(0.68 M) 및 페놀 10.2g(0.11 M)의 혼합물을 130℃에서 2시간 환류시키고 **6**의 제법과 같게 조작하여 백색의 결정을 얻었다.

수율 1.35 gm(61%). mp. 220-222℃ (분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400(ν NH) 1614, 1498(ν arom.), 1120, 1122(ν CN), 817(δ arom.). NMR(80 MHz FT 50 cycles, $CDCl_3$/ TMS) δ (ppm) : 6.74(8H, d, J=8Hz, *o*-PhH-N), 6.37(8H, d, J=8Hz, -*m*-PhH-N), 3.19(8H, br, N-CH_2-), 2.43(4H, br, -NH), 1.75 (8H, br, -N-CH_2-**CH_2**-**CH_2**-CH_2-N-). MS m/ z : 508(M^+), 307, 267. 원소분석 calcd. for $C_{32}H_{36}N_4O_2$: C : 75.56, H ; 7.13, N : 11.01,

found: C; 75.77, H; 7.02, N; 10.96. TLC(silica gel 60 F_{254}, AcOEt: Et_2O: $CHCl_3$=5:15:80) Rf 0.084. UV(λ_{max}, $CHCl_3$): 259 nm(ε_{max} 46,700).

1,7,21,27-Tetraaza-14,34-dioxa[7.1.7.1] paracyclophane의 합성(8)

4 4.94g(4.28 mM), 47% HBr 75 m*l*(0.67 M) 및 페놀 10g(0.107 M)을 취하여 **6**의 제법과 같게 조작하여 백색 결정을 얻었다.

수율 1.33 gm(58%). mp. 181~183℃(분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3395(ν NH), 1613, 1498(ν arom.), 1220, 1120(ν CN), 817(δ arom.). NMR(80 MHz FT 50 cycles, $CDCl_3$/TMS) δ(ppm): 6.74(8H, d, J=8Hz, -O-*o*-PhH-NH-), 6.41(8H, d, J=8Hz, O-*m*-PhH-NH-), 3.12(4H, br, -NH), 3.0(8H, br, -NH-CH_2-), 1.47(12H, br, -NH-CH_2-**CH_2-CH_2-CH_2**-CH_2-NH-). MS m/z: 536(M^+), 281. 원소분석 calcd. for $C_{34}H_{40}N_4O_2$: 76.09, H; 7.51, N; 10.44, found: C; 76.19, H; 7.58, N; 10.41. TLC(silica gel 60 F_{254}, AcOEt: Et_2O: $CHCl_3$=5:15:80) Rf 0.084. UV(λ_{max}, $CHCl_3$): 254 nm(ε_{max} 41,200), 310 nm(ε_{max} 7,200).

1,8,22,29-Tetraaza-15,36-dioxa[8.1.8.1] paracyclophane의 합성(9)

5 4.54g(3.84 mM), 47% HBr 68 m*l*(0.61 M) 및 페놀 9g(0.096 M)을 취하여 **6**의 제법과 같게 조작하여 백색 결정을 얻었다.

수율 1.35 gm(62%). mp. 171~173℃(분해). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3415(ν NH), 1615, 1503(ν arom.), 1221, 1106(ν CN), 821(δ arom.). NMR(80 MHz FT 50 cycles, $CDCl_3$/TMS) δ(ppm): 6.77(8H, d, J=8Hz, -O-*o*-PhH-NH-), 6.46(8H, d, J=8Hz, -O-*m*-PhH-NH-), 3.15(4H, br, -NH), 3.02(8H, br, -NH-CH_2-), 1.45(16H, br, -NH-CH_2-**CH_2-CH_2-CH_2**-CH_2-NH-). MS m/z: 564(M^+), 476, 283. 원소분석 calcd. for $C_{36}H_{44}N_4O_2$; C; 76.56, H; 7.85, N; 9.92, found; C; 76.02, H; 7.66, N; 9.79. TLC (silica gel 60 F_{254}, AcOEt: Et_2O: $CHCl_3$=5:15:80) Rf 0.164. UV(λ_{max}, $CHCl_3$): 253 nm(ε_{max} 40,600), 310 nm(ε_{max} 7,000).

N,N′-Ditosyl-4,4′-dimethylaminodiphenyl ether의 합성(10)

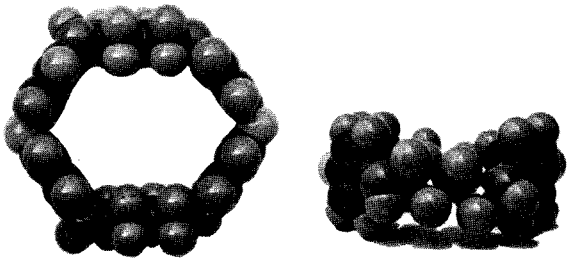
1 12.2g(24 mM) 및 무수 K_2CO_3 16.6g(0.12 M)을 무수 DMF 150 m*l*에 용해 분산시키고 CH_3I 8.18g(57.6 mM)을 무수 DMF 100 m*l*에 녹인 액을 교반시키면서 38-40℃에서 1시간에 걸쳐 적하하였다. 반응액에 포화 NaCl액 1*l*를 넣어 섞고 AcOEt 1*l*씩으로 2회 추출하고 유기층을 포화 NaCl액 1*l*, 50% 포화 NaCl액 1*l* 및 포화 NaCl액 1*l*의 순으로 씻고 무수 $MgSO_4$로 탈수, 여과하였다. 이를 감압 농축하고 잔사에 아세톤을 넣어 녹이고 2회 재결정하여 빙냉 아세톤으로 씻고 60℃에서 5시간 진공건조하여 백색 결정을 얻었다.

수율 11.08 gm(86%). mp. 154~156℃. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1594, 1492(ν arom.), 1348(ν_{as} SO_2), 1171(ν_s SO_2), 818(δ arom.). NMR (80 MHz FT, $CDCl_3$/TMS) δ (ppm): 7.41(4H, d, J=8Hz, -SO_2-*o*-PhH-CH_3), 7.19(4H, d, J=8Hz, -SO_2-*m*-PhH-CH_3), 7.00(4H, d, J=8Hz, -O-*o*-PhH-N), 6.84(4H, d, J=8Hz, O-*m*-PhH-N), 3.09(6H, s, N-CH_3), 2.36(6H, s, -Ph-CH_3). MS m/z: 536(M^+), 225. 원소분석 calcd. for $C_{28}H_{28}N_2O_5S_2$: C; 62.67, H; 5.26, N; 5.22, found; C; 62.39, H; 5.04, N; 5.18. TLC (silica gel 60 F_{254}, $CHCl_3$: AcOEt=94:6) Rf 0.61. UV(λ_{max}, $CHCl_3$); 246.5 nm(ε_{max} 23,600).

4,4′-Dimethylaminodiphenyl ether의 합성(11)

10 5.4g(10.06 mM), 47% HBr 154 m*l*(1.37 M) 및 페놀 11.78g(0.126 M)의 혼합물을 130℃에서 교반하여 2시간 환류시키고 **6**의 제법과 같이 조작하여 감압농축하고 잔사에 에텔을 넣어 녹인 다음 2회 재결정하여 40℃에서 5시간 진공 건조하여 회백색 판상 결정을 얻었다.

수율 1.84 gm(80%). mp. 89.5~91.0℃. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3354(ν NH), 1617, 1495(ν arom.), 1214, 1148(ν CN), 821(δ arom.).



A B

Figure 1—Fisher-Hirschfelder-Taylor space filling molecular model of compound **7** from the top(A) and the side (B).

Table I—*Approximate Estimation of the Dimension of Hydrophobic Cavities of Various Cyclophanes with Space Filling Molecular Model.*[a]

Cyclophane	Dimension[b] of Internal Cavity, Å		
	Length	Width	Depth
6	6.8-7.7	5.2-6.2	4.3-6.5
7	7.2-9.0	5.0-7.0	4.3-6.5
8	8.2-10.5	4.0-7.5	4.3-6.5
9	8.5-11.5	3.5-8.0	4.3-6.5

[a] Fisher-Hirschfelder-Taylor atom model kits were used as the space filling molecular model.
[b] The dimension of internal cavities was measured on the basis of face conformation of paracyclophane.

NMR(80 MHz FT 50 cycles, $CDCl_3$/TMS) δ (ppm) : 6.82(4H, d, J=8Hz, -*o*-PhH-), 6.51(4H, d, J=8Hz, -*m*-PhH-), 3.16(2H, br, -NH), 2.80(6H, s, -N-CH_3). MS m/z : 228(M^+), 199, 122. 원소분석 calcd. for $C_{14}H_{16}H_2O$: C ; 73.66, H ; 7.06, N ; 12.27, found : C ; 73.35, H ; 7.24, N ; 12.04. TLC (silica gel 60 F_{254}, AcOEt : Et_2O : $CHCl_3$= 5 : 15 : 80) Rf 0.30. UV(λ_{max}, $CHCl_3$) : 256 nm(ε_{max} 21,200), 310 nm(ε_{max} 3,900).

실험결과 및 고찰

수용성 Paracyclophane의 설계

본 연구에서 검토한 diphenyl ether을 골격으로 하는 수용성 paracyclophane의 특징은 diphenylmethane 골격의 PC와 같이 아민염으로서 물에 가용성이며, 4개의 벤젠환이 모두 diphenyl ether 골격에 들어 있고 이들 골격이 환의 양측에 2개가 배치되어 있기 때문에 꽤 일정한 형과 크기의 소수내공이 형성될 수 있다는 점이다. **7**의 space filling 분자모델의 정면과 측면의 사진을 Fig. 1에 나타낸다. 이에서 보는 바와 같이 face conformation[43]을 취한 경우 일정한 형과 깊이가 있는 PC가 형성됨을 알 수 있다. 이들 PC류가 face conformation을 취할 경우 Table I에서와 같이 methylene unit의 수의 증가에 따라 내공의 크기가 커지며 **8**의 경우 길이 8.2~10.5 Å, 넓이 4.0~7.5 Å, 깊이 ~6.5 Å의 내공이 형성된다. 이는 벤젠환 또는 나프탈렌환을 종적으로 포접하기에 충분한 크기임이 예상된다(Fig. 2). 또 하나의 특징은 이들 PC류는 methylene unit의 수를 변화시킴으로써 내공의 형과 크기를 쉽게 변화시킬 수 있고 더욱 질소원자 부분에 치환기를 도입하여 화학적 수식을 가할 수 있다.

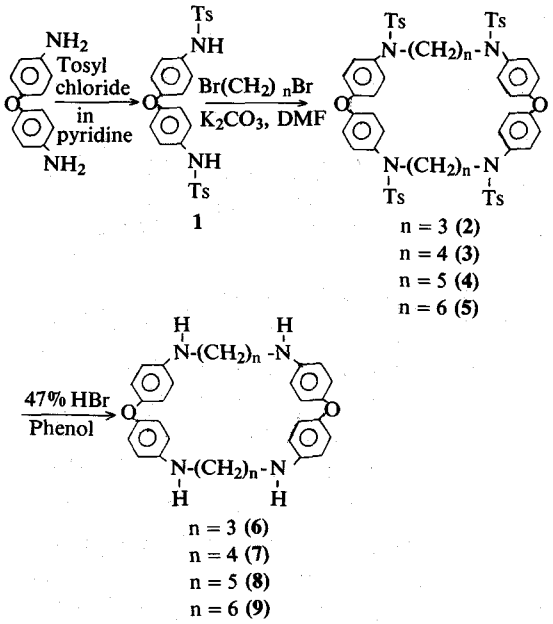
Figure 2—Schematic representations showing benzene and naphthalene included in hydrophobic cavity.

이러한 여러가지 중요한 특징을 갖는 이들 수용성 PC류는 인공적 host 화합물이 가지고 있는 2가지의 중요한 조건, 즉 일정한 구조의 기질포접의 場 및 구조변환·화학수식의 용이성을 겸비하고 있다고 생각된다.

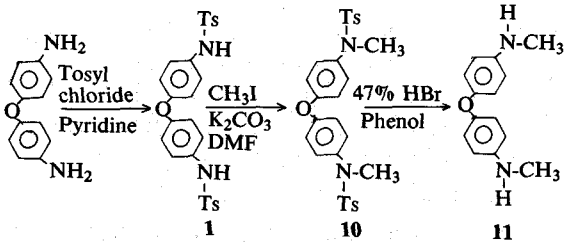
합성

본 연구에서 diphenyl ehter 골격의 수용성 PC류의 합성은 Stetter 등[11]이 bis-[N, N′-alkylenebenzidine을 합성하였을 때의 방법으로 Scheme 2에서와 같이 Odashima 등의 방법[43,45]을 적용하여 만들었다. 또 본 PC류의 비환상 대조화합물인 **11**은 Stetter 등[11] 및 Braun[49]이 사용한 방법을 약간 변경하여 합성하였다(Scheme 3).

환상 화합물인 tetratosyl체는 어느 정도 이상 순수해지면 CH_2Cl_2 또는 $CHCl_3$에는 미량 녹지만 DMSO 및 DMF를 포함하는 다른 유기용매에는



Scheme 2—Synthetic route for polyparacyclophanes containing diphenyl ether skeletons.



Scheme 3—Synthetic route for acyclic body containing diphenyl ether skeleton.

극히 난용성이었다. 칼람크로마토그라피에 의하여 이를 정제하기 위해서는 먼저 tetratosyl체를 그대로 $CHCl_3$에 용해 또는 분산시켜 loading하고 $CHCl_3 \cdot AcOEt$ 혼합액 (96 : 4)으로 계속 유출시켜 목적하는 부분을 취하였다. **3**은 $CHCl_3$로부터 재결정에 의한 정제가 가능하였다. 또 **2**는 추출 농축액에 $CHCl_3$를 넣어 녹이고 방치할 때 1시간 이내에 백색 결정이 석출하였는데 이는 $CHCl_3$가 **2**와 매우 선택적으로 복합체를 형성하여 다른 불순물로부터 깨끗하게 분리되는 것으로 생각되어 분자량이 작은 지방족 화합물과의 host-guest 상호작용에 관한 연구가 기대된다.

결국 tetratosyl체는 수율이 낮고 취급하기가 나쁘지만 결과적으로 diphenyl ether을 골격으로 하는 수용성 PC인 **6, 7, 8** 및 **9**를 각각 전수율 16, 9, 8 및 10%로 얻을 수 있었다.

이들 PC류의 구조는 IR, ^1H NMR 및 원소분석에 의하여 확인되었지만 특히 그 환구조는 **6, 7, 8** 및 **9**의 그 자체의 질량스펙트라로부터 각각 M^+ 480, M^+ 508, M^+ 536 및 M^+ 564에 의하여 확인되었다. 또한 합성 중간체인 **1, 10** 및 각 tetratosyl체와 비환상 대조화합물인 **11**도 모두 만족한 IR, ^1H NMR 및 원소분석 결과를 보여 주었다.

문 헌

1) 御船 昭, 島 淳之, 有幾合成化学, **35**, 116 (1977)
2) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 344 (1980)
3) K. Uekama, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 857 (1981)
4) 上釜兼人, フラグランスジャーナル, No. 63, 68 (1983).
5) 上釜兼人, 入江徹美, 製薬工場, **5**, 20 (1985)
6) D. Duchene, C. Vaution and F. Glomot, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 2193 (1986)
7) 전인구, 시클로덱스트린의 의약품제제에의 응용, in 의약품 첨가제와 제제개발, 한국약제학회, 1988, pp. 41-85
8) E.P. Kyba, R.C. Helgeson, K. Madan, G.W. Kogel, T.L. Tarnowski, S.S. Moor and D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2564 (1977)
9) 小田嶋和德, 古賀憲司, in "ホストーゲストの化学", 長哲郎編, 三共出版, 1979, pp. 133-173
10) R. Hershfield and M.L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1376 (1972)
11) H. Stetter and E.E. Roos, *Chem. Ber.*, **88**, 1390 (1955)
12) G. Wittig, P. Börzel, F. Neumann and G. Klar, *Am. Chem.*, **691**, 109 (1966)
13) Von G. Faust and M. Palas, *J. Prakt. Chem.*, **11**, 146 (1960)
14) F. Bottino, S. Foti and S. Pappalardo,

Tetrahedron, **32,** 2567 (1976)
15) C. Sergheraert, P. Marcincal and E. Cuingnet, *Tetrahedron Lett.,* 4785 (1978)
16) C.M. Deber, V. Madison and E.R. Blout, *Acc. Chem. Res.,* **9,** 106 (1976)
17) T. Sugihara, Y. Imanishi, T. Higashimura and Y. Shimounishi, *J. Org. Chem.,* **41,** 2584 (1976)
18) Y. Murakami, A. Nakano, K. Matsumoto and K. Iwamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **51,** 1690 (1978)
19) D.J. Cram and J.M. Cram, *Acc. Chem. Res.,* **11,** 8 (1978)
20) J.M. Lehn, *ibid.,* **11,** 49 (1978)
21) 圧野利之, 柳田祥三, 木村惠一, "クラウンエーテルとクリプタンドの 化学", 化学同人 (1979)
22) J. Emert and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.,* **97,** 670 (1975)
23) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata and K. Fujita, *ibid.,* **98,** 7855 (1976)
24) I. Tabushi, N. Shimizu, T. Sugimoto, M. Shiozuka and K. Yamamura, *ibid.,* **99,** 7100 (1977)
25) D.J. Cram and H. Steinberg, *ibid,* **73,** 5691 (1951)
26) T. Inazu and T. Yoshino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **41,** 647 (1968)
27) *Idem., ibid.,* **41,** 652 (1968)
28) T. Kawato, T. Inazu, and T. Yoshino, *ibid.,* **44,** 200 (1971)
29) Y. Urushigawa, T. Inazu and T. Yoshino, *ibid.,* **44,** 2546 (1971)
30) R. Nagano, J. Nishikido, T. Inazu and T. Yoshino, *ibid.,* **46,** 653 (1973)
31) I. Tabushi, H. Yamada, Z. Yoshida and R. Oda, *Tetrahedron,* **27,** 4845 (1971)
32) I. Tabushi, H. Yamada and Y. Kuroda, *J. Org. Chem.,* **40,** 1946 (1975)
33) I. Tabushi and H. Yamada, *Tetrahedron,* **33,** 1101 (1977)
34) I. Tabushi, H. Sasaki and Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.,* **98,** 5727 (1976)
35) I. Tabushi, Y. Kimura and K. Yamamura, *ibid.,* **100,** 1304 (1978)
36) Y. Murakami, Y. Aoyama, M. Kida and A. Nakano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **50,** 3365 (1977)
37) Y. Murakami, Y. Aoyama, M. Kida and J. Kikuchi, *J.C.S. Chem. Comm.,* 494, (1978)
38) Y. Murakami, Y. Aoyama, M. Kida, A. Nakano, K. Dobashi, C.D. Tran and Y. Matsuda, *J.C.S. Perkin I,* 1560 (1979)
39) Y. Murakami, A. Nakano, R. Miyata and Y. Matsuda, *ibid.,* 1669 (1979)
40) J. Sunamoto, H. Kondo, H. Okamoto and K. Taira, *Bioorg. Chem.,* **6,** 95 (1977)
41) C. Hansch, *J. Org. Chem.,* **43,** 4889 (1978)
42) 田伏岩夫, 黒田裕久, 觸媒, **16,** 170 (1974)
43) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka and K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.,* **102,** 2504 (1980)
44) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, Y. Arata and K. Koga, *Tetrahedron Lett.,* **21,** 4347 (1980)
45) T. Soga, K. Odashima and K. Koga, *ibid.,* **21,** 4351 (1980)
46) K. Odashima, T. Soga and K. Koga, *ibid.,* **22,** 5311 (1981)
47) F. Diederich and K. Dick, *ibid.,* **23,** 3167 (1982)
48) F.E. Ray and L. Soffer, *J. Org. Chem.,* **15,** 1037 (1950)
49) J.V. Braun, *Ber.,* **41,** 2145 (1908)