

## 프로톤 핵자기공명스펙트럼 측정법에 의한 수용액중 파라시클로판과 나프탈렌 유도체들간의 포접 복합체 형성에 관한 연구

전 인 구†

동덕여자대학교 약학대학  
(1993년 8월 24일 접수)

### Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Study on Inclusion Complexation of Paracyclophane with Naphthalene Derivatives in Aqueous Solution

In Koo Chun †

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea  
(Received August 24, 1993)

Inclusion complexation of 1,7,21,27-tetraaza[7.1.7.1]paracyclophane (CPM 55) with 2,7-dihydroxynaphthalene (2,7-DHN) or 1,3-dihydroxynaphthalene (1,3-DHN) in pD 1.17 DCl-D<sub>2</sub>O solution was investigated by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) using 4,4'-dimethylaminodiphenylmethane (ACM 11) as an acyclic analog of CPM 55. In CPM 55-naphthalene derivative complex, alkyl protons located in the cavity of CPM 55 were shown to be subjected to anisotropic shielding and protons of naphthalene moiety shifted remarkably to upfield. However, in ACM 11-naphthalene derivative systems, chemical shifts for protons of both DHN compounds were not significant. The remarkable chemical shift changes suggested that the naphthalene moiety of 2,7-DHN or 1,3-DHN was included in the hydrophobic cavity of CPM 55 in aqueous solution. From the continuous variation plots of induced chemical shifts of 2,7-DHN, it was found that 2,7-DHN was included in the cavity of CPM 55 at 1:1 molar stoichiometry. Both computer simulation of a inclusion complex and strong upfield chemical shift changes of 2,7-DHN protons supported the conformation of pseudoaxial inclusion as the presumed geometry of the host-guest complex.

**Keywords**—Paracyclophane, Naphthalene derivatives, Inclusion complexation, <sup>1</sup>H NMR, Computer graphics

지금까지 연구되어 온 인공적 host 화합물로는 시클로텍스트린류,<sup>1,2)</sup> 시클로알칸,<sup>3)</sup> 시클로판<sup>4,5)</sup> 환상 펩타이드,<sup>6)</sup> 크라운 에텔,<sup>7-9)</sup> 크립탄드,<sup>9)</sup> 비환상 리간드<sup>10)</sup> 등이 알려져 있다. 이들 중 β-시클로텍스트린은 용해성에 난점이 있고 기질 포접능과 내공의 소수적 환경이 약하며 많은 히드록실기를 가지고 있기 때문에 화학적 수식을 가하기가 어려우며 그 유도체라 하더라도 히드록시프로필-β-시클로텍스트린에서와 같이 많은 이성체의 혼합물로 얻어지는 경우가 많다.<sup>11,12)</sup> 또 시클로알칸, 시클로판, 크라운

에텔, 크립탄드 등은 완전히 인공적인 대환상화합물이기 때문에 내부에 기질 포접의 장을 갖는 동시에 화학 구조를 의도대로 수식하여 그 구조를 자유롭게 변화시킬 수 있으나 내부의 구조가 다소 유연하다.

그러나 파라시클로판은 다른 환상 화합물과는 달리 그 구조 내에 *p*-phenylene unit을 함유하기 때문에 보다 일정한 구조를 취하는 것으로 보고되어 왔다.<sup>5,13)</sup> 더욱 디페닐메탄 골격을 갖는 파라시클로판은 벤젠환이 시클로판 환에 대하여 수직으로 서서 마주 대하는 face conformation을 우선적으로 취하

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

기 때문에 포접공간의 형성에 결정적인 조건을 제공하는 것으로 보고되었다.<sup>14,15)</sup> 파라시클로판류가 수용액 중에서 소수성 상호작용에 의해 소수성 기질을 포접한다는 사실<sup>16-19)</sup>이 몇몇 예에서 보고되어 왔다. 저자 등<sup>20-23)</sup>은 두개의 디페닐메탄 또는 디페닐에틸을 골격으로 갖는 폴리파라시클로판류를 합성하고 이들과 1-아닐리노나프탈렌-8-설포산염 및 2-파라-톨루이디닐나프탈렌-6-설포산염 등의 형광 소수기질과의 수용액 중에서의 상호작용을 형광법으로 검토하여 형광스펙트럼의 변화로부터 이들 파라시클로판류의 소수 환경의 정도를 시클로텍스트린류와 비교하면서 정량적으로 측정하였으며 복합체 형성에 따른 해리정수를 산출하였다.

수용액 중에서 파라시클로판과 기질간의 상호작용이 흡광도법,<sup>24)</sup> 형광법<sup>21-23)</sup> 및 반응속도론법<sup>25)</sup> 등에 의해 시사되었으나 관측된 변화가 포접 형성을 충분히 설명할 수 없었기에 비추어 핵자기공명스펙트럼측정법(NMR)은 시클로텍스트린류<sup>26,27)</sup>는 물론 수종의 파라시클로판류<sup>28-30)</sup>에 있어서 다른 측정 수단에 비해서 다원적이며 기질 포접을 입증하는 수단인 것으로 보고되어 왔다.<sup>28,29)</sup>

따라서 본 연구에서는 유효한 host 화합물을 개발하고자 디페닐메탄을 골격으로 하는 1,7,21,27-테트라아자[7.1.7.1]파라시클로판<sup>19)</sup> (CPM 55, Chart 1)을 host 화합물로 하고 많은 약물 분자가 기본골격으로 취하고 있는 나프탈렌 핵을 가지고 있는 2,7-디히드록시나프탈렌(2,7-DHN) 및 1,3-디히드록시나프탈렌(1,3-DHN)을 소수성 기질로 선택하여 수용액 중에서의 포접복합체 형성을 프로톤 핵자기공명스펙트럼측정법(<sup>1</sup>H NMR)에 의해 검토하였다. 동시에

CPM 55의 비환상 유사체인 4,4'-디메칠아미노디페닐메탄(ACM 11, Chart 1)과 기질간의 상호작용도 비교 검토하였다.

## 실험 방법

### 시약

CPM 55 및 ACM 11은 전보<sup>19,20)</sup>의 방법을 준용하여 만든 것으로 원소분석 및 질량분석으로 구조와 순도가 확인된 것을 사용하였다. D<sub>2</sub>O는 99.8 atom %의 것(Aldrich Chem. Co., Wisconsin, USA)을, DCI은 37 wt% D<sub>2</sub>O 용액(Aldrich Chem. Co., Wisconsin, USA)을 사용하였으며 기질로서 2,7-DHN 및 1,3-DHN(Wako Pure Chem. Ltd., Osaka, Japan)은 특급품을 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

### 시료용액의 조제

CPM 55 및 ACM 11을 pD 1.17로 조절한 DCI-D<sub>2</sub>O 용액에 각각 녹여 시료용액으로 하였다. 기질의 첨가에 따른 pD의 변화는 오차 범위내에 들었다. pD의 조절은 Glasoe 등<sup>31)</sup>의 방법에 따라 pD=pH meter reading+0.40이므로 pH 측정기의 눈금이 0.77이 되도록 조절하였다. 실제로 5×10<sup>-2</sup> M CPM 55를 용액은 CPM 55를 266.4 mg 달아 1 M DCI-D<sub>2</sub>O 2.0 ml 및 D<sub>2</sub>O 3 ml를 넣어 가온하여 녹이고 pD 1.17 DCI-D<sub>2</sub>O 4 ml를 추가하여 섞고 1 M DCI-D<sub>2</sub>O를 가하여 pD를 1.17로 조절한 다음 마지막으로 pD 1.17 DCI-D<sub>2</sub>O를 넣어 최종용량을 10 ml로 하였다. 또 1×10<sup>-1</sup> M ACM 11 용액도 ACM 11을 113.2 mg 달아 CPM 55 용액의 조제와 같은 방법으로 조제하였다.

### <sup>1</sup>H NMR 측정조건

<sup>1</sup>H NMR 스펙트라는 Varian FT-80A NMR 스펙트럼측정장치(80 MHz)를 사용하여 측정하였다. Probe 내의 온도를 32°C로 유지하면서 외경 5 mm 튜브에 0.5 ml 이상의 시료용액을 넣고 probe 내에서 5분 이상 예열한 후 80 MHz FT, pulse width : 30 μsec, pulse delay : 1 sec, acquisition time : 1 sec, data points : 4096, spectral width : 2000 Hz, spin rate : 30 rpm의 조건에서 필요에 따라 10-150회 적산을 개시하였다. 2,2-디메칠-2-실라펜탄-5-설포산나트륨(DSS)를 내부기준물질로 직접 사용하면 용질과의 상호작용이 실제 화학적 이동에 큰 영향을 미칠

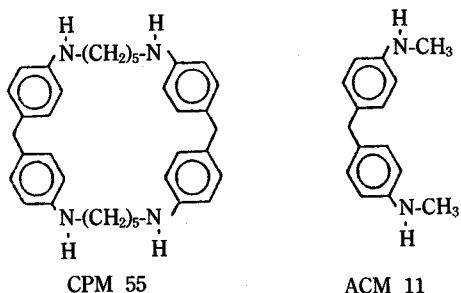


Chart 1—Structures of 1,7,21,27-tetraaza[7.1.7.1]paracyclophane (CPM 55) and its acyclic body, 4,4'-dimethylaminodiphenylmethane (ACM 11).

가능성이 있으므로 reference line으로 사용하였다. 또 본 실험에서는 외부 기준물질로 테트라메틸실란 (TMS)을 사용하면 시그날의 중복이 있으므로 그 사용을 피하였다.

**컴퓨터 그래픽에 의한 복합체 구조의 Conformation 예측**

CPM 55와 2,7-DHN간에 형성된 복합체의 입체 구조를 관찰하기 위하여 컴퓨터 그래픽을 통한 시뮬레이션을 시도하였다. 에너지를 최소화한 각 화합물의 conformation을 가지고 docking을 시도하고 <sup>1</sup>H NMR 데이터에 기초하여 우선적으로 취할 수 있는 복합체의 구조를 추정하였다. 각 화합물의 안정한 구조는 PCMODEL 3.0<sup>32)</sup>의 MMX force-field를 이용하여 계산하였고, 구조의 입체 그림은 ORTEP<sup>33)</sup>을 변형하여 사용하여 그렸다.

**결과 및 고찰**

**측정 조건의 검토**

시료용액의 데이터를 구하기 전에 기기 자체의 분해능, 조건 변동 및 시료조건(측정시의 온도, 용질의 종류)의 차이로 인한 화학적 이동의 변동 정도를 시험하였다. 그 결과는 Table I과 같다. CPM 55, ACM 11 및 CPM 55+2,7-DHN 등 3종의 시료에 대해 각각 칭량의 단계로부터 2회 조제하고 각각에

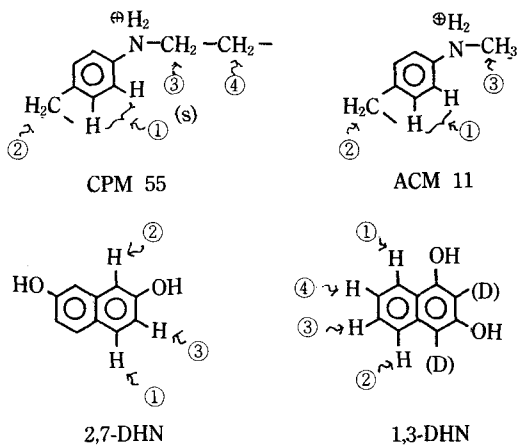
**Table I**—Reproducibility of <sup>1</sup>H Chemical Shifts<sup>a)</sup>(ppm) of CPM 55, ACM 11 and CPM 55-2,7-DHN Complex in pD 1.17 DCI-D<sub>2</sub>O Solution and at 32°C

CPM 55		ACM 11		CPM 55-2,7-DHN	
1	2	1	2	1	2
7.30	7.30	7.33	7.34	7.37	7.37
4.71	4.71	4.71	4.71	7.19	7.20
3.98	3.98	3.99	4.00	6.65	6.64
3.18	3.17	2.97	2.98	6.38	6.39
1.39	1.38			6.27	6.28
				4.70	4.71
				3.93	3.94
				2.95	2.96
				1.12	1.13

<sup>a)</sup>DSS was used as a reference line. Concentrations were as follows: CPM 55; 5×10<sup>-2</sup> M, ACM 11; 1×10<sup>-1</sup> M, and 2,7-DHN; 2.5×10<sup>-2</sup> M.

관하여 화학적 이동을 측정된 결과 화합물 단독인 경우는 물론 host 화합물인 CPM 55와 기질을 혼합한 용액에서도 화학적 이동의 재현성은 ±0.02 ppm 이내에 들었다.

또한 시료의 종류와 농도의 차이에 의한 체적자화율의 차이는 내부기준 HDO(시료용액의 D<sub>2</sub>O중 부분 중수소화한 것)와 외부기준 TMS와의 공명점의 차에 변화를 준다고 보지만 본 연구에서는 DSS를 reference line으로 사용하였고 또 이온강도가 일정하면 pD를 변화시켜도 HDO의 화학적 이동은 일정하다는 점<sup>34,35)</sup>에 유의하여 pD 1.17 및 32°C에서 측정된 전체 HDO의 화학적 이동은 4.70±0.02의 범위내에 들었다. 화학적 이동의 값은 data printing과 확대 스펙트럼의 기록으로부터 직접 읽었다. ortho 커플링을 하고 있는 방향환 수소의 화학적 이동은 AB 형으로 근사시켜 읽었다. CPM 55 및 ACM 11 등의 귀속은 화학적 이동 및 적분면적에 의하여 행하였으며 저자장측에 나타나는 시그날을 차례로 ①, ②, ③...으로 표기하였다.



**CPM 55 및 기질의 공존시 화학적 이동의 변동**

pD 1.17의 산성 D<sub>2</sub>O 용액 중에서 시클로판 CPM 55(염) 및 ACM 11(염)이 유기시킨 2,7-DHN 및 1,3-DHN의 화학적 이동의 변동을 Table II에 나타내었으며, 이와 반대로 2,7-DHN 또는 1,3-DHN이 유기시킨 CPM 55 및 ACM 11의 화학적 이동의 변동을 Table III에 나타내었다. 이에서 보면 CPM 55는 2,7-DHN 또는 1,3-DHN과 같은 수소성 moiety를 갖는 기질과 밀접하고 특정한 형으로 상호작용을

**Table II**—CPM 55- and ACM 11-Induced <sup>1</sup>H Chemical Shifts<sup>a</sup>(ppm) of 2,7-DHN and 1,3-DHN in pD 1.17 DCl-D<sub>2</sub>O Solution and at 32°C

	2,7-DHN		1,3-DHN			
	alone	+CPM +ACM	alone	+CPM +ACM		
	55	11	55	11		
	7.59	6.55	7.51	7.94	6.91	7.82
	6.95	6.28	6.86	7.62	6.83	7.46
	6.84	6.17	6.75	7.44	6.75	7.32
				7.28	6.64	7.15
HDO	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70	4.70

<sup>a</sup>DSS was used as a reference line. Concentrations were as follows: 2,7-DHN; 2.5×10<sup>-2</sup> M, 1,3-DHN; 5×10<sup>-2</sup> M, CPM 55; 5×10<sup>-2</sup> M. and ACM 11; 1×10<sup>-1</sup> M.

**Table III**—2,7-DHN- and 1,3-DHN-Induced <sup>1</sup>H Chemical Shifts<sup>a</sup>(ppm) of CPM 55 and ACM 11 in pD 1.17 DCl-D<sub>2</sub>O Solution and at 32°C

	CPM 55		ACM 11		
	alone	+2,7-DHN +1,3-DHN	alone	+2,7-DHN +1,3-DHN	+1,3-DHN
	7.30	7.37 7.45	7.33	7.27	7.24
		7.19 7.27	3.99	3.91	3.86
	3.98	3.93 4.02	2.97	2.94	2.94
	3.17	2.95 3.03			
	1.38	1.12 1.19			
HDO	4.68	4.68 4.70	4.71	4.70	4.70

<sup>a</sup>DSS was used as a reference line. Concentrations of compounds adopted were the same as in Table II.

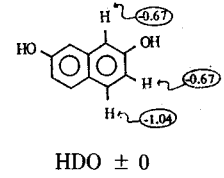
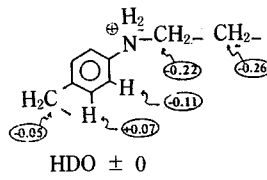
하고 있음을 알 수 있음에 반하여 비환상체인 ACM 11을 공존시킨 경우에는 이러한 결과를 얻을 수 없었다.

각각의 혼합계에 있어서 CPM 55, ACM 11 및 기질의 각 수소 시그날의 화학적 이동의 변화(Δδ)를 다음과 같이 산출하고 그 변동을 정리하면 아래와 같다.

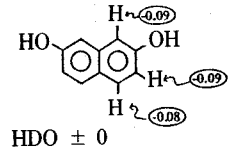
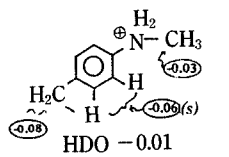
$$\Delta\delta = \delta_{(H+S)} - \delta_{(H \text{ or } S)} \text{ (ppm)}$$

단, δ<sub>(H+S)</sub>는 CPM 55 또는 ACM 11과 기질을 함께 공존시켰을 때의 DSS(reference line)에 대한 화학적 이동의 값이며 δ<sub>(H or S)</sub>는 CPM 55 또는 ACM 11만 또는 기질만 존재할 때의 화학적 이동의 값을 나타낸다. 정(+ )의 값은 저자장 shift를, 부(-)의 값은 고자장 shift를 나타낸다.

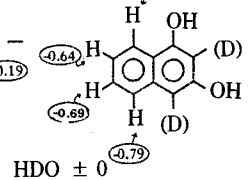
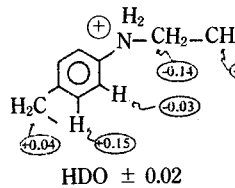
5.0×10<sup>-2</sup>M CPM 55+2.5×10<sup>-2</sup>M 2,7-DHN



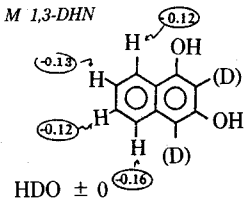
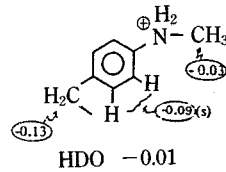
1.0×10<sup>-2</sup>M ACM 11+2.5×10<sup>-2</sup>M 2,7-DHN



5.0×10<sup>-2</sup> M CPM 55+5.0×10<sup>-2</sup> M 1,3-DHN<sup>(36,37)</sup>



1.0×10<sup>-1</sup> M ACM 11+5.0×10<sup>-2</sup> M 1,3-DHN



먼저 기질축이 받는 변화를 보면 기질의 수소는 어느 정도의 차는 있지만 일반적으로 고자장축으로의 변화를 받고 있다. 이와 같은 고자장축으로의 이동은 주로 CPM 55의 주요 구성성분인 벤젠환의 이방성 효과, 즉 차폐효과에 기인한다고 볼 수 있다. 기질의 수소가 받는 고자장 shift의 크기는 CPM 55와 기질간의 상호작용의 밀접성, 복합체 형성의 강도, 형성된 복합체 내에서의 벤젠환과 기질의 수소간의 위치관계 등을 크게 반영하고 있다고 생각할 수 있다. 또 CPM 55의 존재하에 2,7-DHN 또는 1,3-DHN 분자내 수소는 각각 다른 크기의 고자장 shift를 받고 있다. 이러한 독립적인 고자장 shift는 CPM 55가 이들 기질과 어떤 특정한 형태로 상호작용을 하고 있음을 뒷받침한다. 이와 같이 기질은 시클로판 CPM 55의 존재로 0.6-1.04 ppm 범위의 현저한 고자장 shift를 보여 주어 강력하고 특정한 형의 복합체를 형성하고 있다고 생각된다.

다음에 기질의 존재시 CPM 55측이 받는 변화에 대하여 관찰하면 기질이 갖는 방향환의 이방성 효과에 의하여 CPM 55의 펜타메칠렌의 프로톤 시그널에서 현저한 화학적 이동의 변화가 관찰된다. CPM 55의 어떤 특정 프로톤에 대하여 살펴보면 공존하는 기질에 따라 유기된 화학적 이동의 크기는 기질측 프로톤의 화학적 이동의 변동의 크기와 마찬가지로 그 기질과의 상호작용의 밀접성을 반영해주며 CPM 55의 각 프로톤의 화학적 이동은 각각 독립적으로 shift하고 있어 특정한 형으로 상호작용을 하고 있다고 생각된다. 이러한 결과는 1,6,20,25-테트라아자[6.1.6.1]파라시클로판(CPM 44)과 2,7-DHN이 공존한 DCI-D<sub>2</sub>O 수용액 중에서도 기질의 세개의 프로톤 시그널은 0.59-1.90 ppm 범위에서 고자장 shift를 하였으며 host 분자의 테트라메칠렌 프로톤의 시그널도 0.25-0.43 ppm 고자장 shift를 하여 기질이 host 내에 특정한 위치 관계로 밀접한 복합체를 형성하고 있다고 한 보고<sup>28)</sup>와 잘 일치된다.

한편 기질과 비환상체인 ACM 11의 공존시 기질이나 ACM 11 그 자체 프로톤의 화학적 이동의 변화가 시클로판인 CPM 55가 공존할 때에 비하여 매우 작았기 때문에 매우 작은 상호작용을 일으키는 고는 있지만 포접과 같은 특정한 형에서의 상호작용이라고는 할 수 없다.

pD 1.17 DCI-D<sub>2</sub>O 용액중 5×10<sup>-2</sup> M CPM 55의 존재시 기질인 2,7-DHN(2.5×10<sup>-2</sup> M)의 H-1, H-3 및 H-4 시그널이 각각 0.67, 0.67 및 1.05 ppm 고자장 shift를 하였고 CPM 55의 두개의 펜타메칠렌의 프로톤 시그널이 벤젠환 측으로부터 각각 0.22 및 0.26 ppm 고자장 shift를 한 반면 디페닐메탄 골격의 메칠렌 프로톤의 시그널은 0.05 ppm으로 매우 작은 고자장 shift를 하였다.

이와 같이 시클로판계는 주요 구성 성분으로서 방향환을 가지고 있기 때문에 이와 밀접한 상호작용을 일으키는 기질의 수소는 host의 방향환의 이방성 효과를 받아 크게 shift한다. 따라서 host-guest 상호작용의 강도 및 형에 관한 정보가 host 측으로부터는 얻기 어려워도 기질로부터는 반드시 얻어진다. 방향환을 가지고 있지 않은 시클로텍스트린류에 있어서는 이와 같은 것을 기대하기 어렵기 때문에 특히 기질이 방향환을 가지고 있지 않는 경우에는 화학적 이동의 작은 변동밖에 관측되지 않아 <sup>1</sup>H

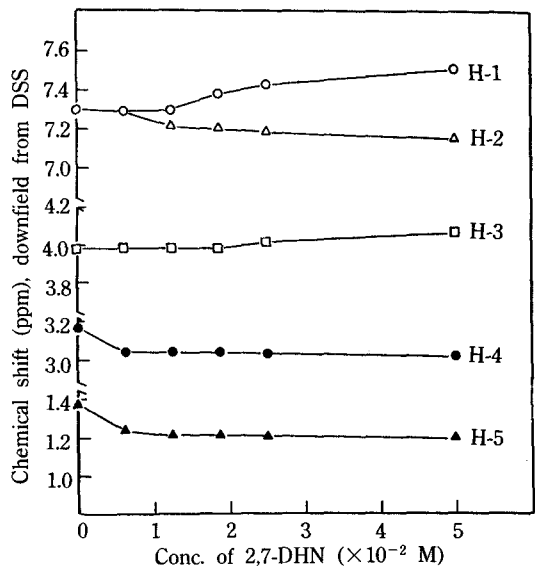


Figure 1—Variations of <sup>1</sup>H chemical shifts of CPM 55 (5×10<sup>-2</sup> M) with varying concentrations of 2,7-DHN in pD 1.17 DCI-D<sub>2</sub>O solution at 32°C.

NMR 데이터에 의하여 충분히 신뢰할 수 있는 관찰을 하기가 어렵다. 이러한 점에서 시클로판은 <sup>1</sup>H NMR의 특징을 크게 발휘시킬 수 있는 계라고 할 수 있다.

**2,7-DHN의 농도 증가가 화학적 이동의 변동에 미치는 영향**

CPM 55와 기질인 2,7-DHN을 공존시킴으로써 기질의 각 수소의 화학적 이동이 원래의 위치에서 단순 이동을 하였으며 새로운 시그널의 출현은 없었다. 그러나 CPM 55의 농도를 1×10<sup>-2</sup> M로 고정하고 2,7-DHN의 농도를 6.25×10<sup>-3</sup>, 1.25×10<sup>-2</sup>, 2.5×10<sup>-2</sup> 및 5.0×10<sup>-2</sup> M의 순차로 증가시켰을 때 Fig. 1에서와 같이 CPM 55의 방향환 수소의 singlet 시그널이 1.25×10<sup>-2</sup> M 농도의 2,7-DHN이 공존할 때부터 doublet으로 갈라져 2,7-DHN의 농도 증가와 함께 한 시그널은 원래의 화학적 이동 위치보다 저자장 측으로 위치가 방향성을 가지면서 변화하였으며 다른 한 시그널은 반대로 고자장측으로 shift 하였다. 2,7-DHN의 농도 증가와 함께 디페닐메탄의 메탄 위치의 수소는 서서히 저자장 측으로 화학적 이동을 하였고 CPM 55의 측쇄 수소들은 고자장 측으로 화학적 이동을 하였다. 또한 기질인 2,7-DHN 분자의 프로톤도 그 화학적 이동이 Fig.2에서와 같

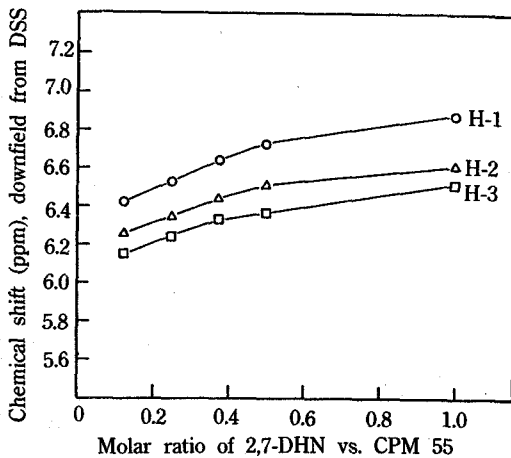


Figure 2—Variations of  $^1\text{H}$  chemical shifts of 2,7-DHN with constant concentration of CPM 55 ( $5 \times 10^{-2}$  M) in pD 1.17 DCI- $\text{D}_2\text{O}$  solution and at  $32^\circ\text{C}$ .

이 2,7-DHN의 농도 증가와 함께 화학적 이동의 변동이 감소하는 방향으로 변화되었다. 이러한 결과는 일정한 농도로 존재하는 CPM 55에 관하여 보면 기질인 2,7-DHN의 농도 증가로 복합체 형성에 관여한 CPM 55가 증가하게 되고 그에 따라 CPM 55의 지방족 측쇄의 수소들과 방향환 수소의 일부가 이상성 차폐효과를 전체적으로 점차 크게 받고 동시에 일부 수소는 deshielding 정도가 점차 커지기 때문으로 생각되며, 또한 2,7-DHN에 관하여 보면 이의 농도 증가와 더불어 포접에 관여하지 못한 유리형의 기질이 많아짐에 따라 이의 방향환 수소들의 화학적 이동이 원래의 위치로 점차 환원되는 것으로 생각된다. 따라서 각 수소에 관하여 복합체 상태와 유리상태의 시그널이 중량 평균화되어 나타나기 때문인 것으로 생각된다.

#### CPM 55 및 2,7-DHN간의 결합 비율

pD 1.17의 산성  $\text{D}_2\text{O}$  용액 중에서 CPM 55의 농도를  $0.5 \times 10^{-2} - 2.5 \times 10^{-2}$  M로 연속 변화시키고 2,7-DHN의 농도를  $2.5 \times 10^{-2} - 0.3 \times 10^{-2}$  M로 연속 변화시켜 CPM 55와 2,7-DHN의 총 농도를  $3.0 \times 10^{-2}$  M로 한 액의 NMR 스펙트럼을 측정하였다. 이로부터 2,7-DHN의 H-2 수소의 화학적 이동의 변화를 Suzuki 등<sup>38)</sup>이 보고한 방법에 따라 플로트하였다. 그 결과는 Fig. 3과 같으며 이로부터 화학적 이동의 최대 변화는  $[\text{CPM 55}]/([\text{CPM 55}]+[2,7\text{-DHN}])$ 의 농도 비가 0.5일 때 얻어졌기 때문에 CPM

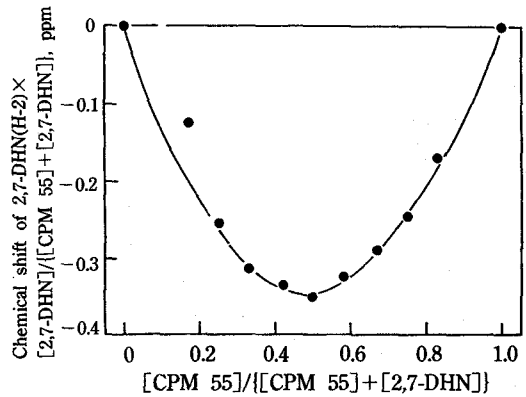


Figure 3—Continuous variation plots of the CPM 55-induced chemical shifts of 2,7-DHN (H-2). The total concentration of host and guest compounds was constant at  $3 \times 10^{-2}$  M.

55와 2,7-DHN의 결합 몰비가 명확히 1:1임을 확인하였다.

#### 포접 복합체의 입체 구조

CPM 55를 에너지 최소화한 구조는 그 내공의 직경이 약  $11\text{\AA}$ , 최소 넓이가  $3.5\text{\AA}$ , 깊이가  $6.5\text{\AA}$  정도로 매우 커서 2,7-DHN이 그 내공에 포접될 수 있는 형태는 여러가지의 conformation<sup>28)</sup>이 가능하였다. 그러나 내공이 소수적인 환경을 띠고 있어 2,7-DHN의 히드록실기가 내부空洞에서 환화물과 상호작용을 하지 못할 것으로 생각된다. 또한  $^1\text{H}$  NMR 데이터에서처럼 CPM 55와 공존시 2,7-DHN의 프로톤들이 방향환의 환전류에 의한 차폐효과로 H-4의 프로톤이 매우 강한 고자장 이동을 보여 주고 있고 H-1과 H-3의 프로톤들도 상당한 고자장 이동을 나타내고 있다는 점과 이들 복합체의 결합 몰비가 1:1임을 고려할 때 나프탈렌환이 장축으로 평행하게 포접되는 equatorial형의 포접은 상호작용이 약하여 취하기 어렵다고 생각된다. 따라서 산성 수용액 중에서는 나프탈렌환이 장축을 따라서 수직으로 포접된 axial inclusion이나 비스듬히 포접된 pseudoaxial inclusion의 혼합 형태로 공존할 것으로 생각된다. 그러나 CPM 55보다 메칠렌 unit가 하나 더 적은 CPM 44와 듀렌간 복합체의 x-ray 결정구조<sup>18)</sup> 및 CPM 44-2,7-DHN 복합체에 관한 NMR 데이터를 통한 입체구조의 추정에서 나프탈렌환이 장축으로 비스듬히 포접된다고 제시한 점<sup>28)</sup>을 보아 CPM 55와 2,7-DHN간의 포접 복합체는 Fig. 4에서와 같은

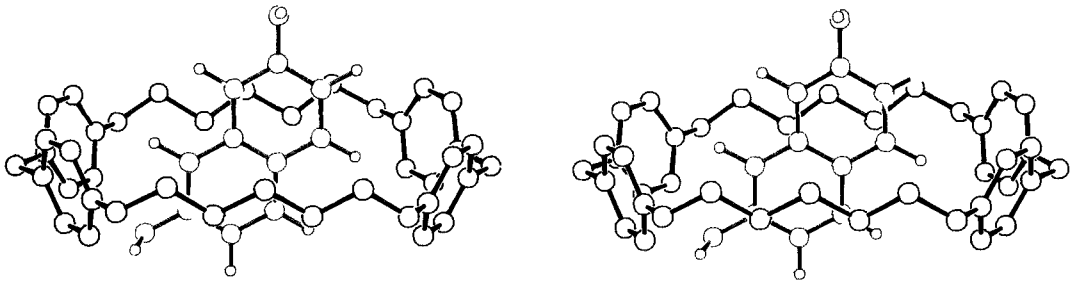


Figure 4—The stereoscopic view of a presumed CPM 55-2,7-DHN inclusion geometry.

pseudoaxial inclusion의 형태를 우선적으로 취할 것으로 추정된다. 이와 같이 디페닐메탄을 골격으로 하는 CPM 55는 CPM 44에서와 마찬가지로 기질을 입의 형태가 아닌 특정한 입체구조로 포접한다고 생각된다. 이러한 밀접한 상호작용은 기질의 방향환 두께가 약 3.4Å이며 시클로판 내공의 벽을 이루는 두개의 펜타메틸렌쇄간의 짧은 폭이 약 3.5Å 정도라는 점, 시클로판의 방향환과 나프탈렌핵 간의 전하이동에 관한 상호작용<sup>39-41)</sup> 및 시클로판의 지방족 탄화수소쇄와 기질의 방향환과의 CH-π 상호작용 등의 요인에 기인하는 것으로 생각된다.<sup>15)</sup>

### 결 론

디페닐메탄을 골격으로 하는 1,7,21,27-테트라아자 [7.1.7.1]파라시클로판(CPM 55)과 2,7-디히드록시나프탈렌(2,7-DHN) 또는 1,3-디히드록시나프탈렌(1,3-DHN) 등의 소수성 기질간의 포접 복합체 형성을 pD 1.17 DCI-D<sub>2</sub>O 수용액 중에서 핵자기공명스펙트럼측정법에 의해 검토하였다. 비환상체로 4,4'-디메칠아미노디페닐메탄(ACM 11)을 사용하여 비교하였다. 그 결과 2,7-DHN 및 1,3-DHN은 DCI-D<sub>2</sub>O 수용액 중에서 CPM 55와 공존시 차폐효과에 의해 이들 방향환 수소들의 화학적 이동의 변동이 0.6 ppm 이상 고자장으로 크게 shift하였고 CPM 55의 일부 수소들의 시그널들도 고자장으로 shift한 반면 ACM 11이 공존할 때는 기질이나 ACM 11의 각 수소들의 화학적 이동의 변동이 매우 작은 것으로 관측되었다. 이러한 결과와 컴퓨터 그래픽에 의해 포접 복합체의 모델링으로부터 2,7-DHN이 CPM 55의 내공에 pseudoaxial inclusion의 형태로 강력히 포접되었으며 연속변화법에 의해 CPM 55와 2,7-

DHN의 결합 몰비가 1 : 1임을 알았다.

### 감사의 말씀

컴퓨터 그래픽에 의한 포접 복합체의 입체구조의 도출에 도움을 준 한국화학연구소의 박일영 박사에게 감사의 말씀을 드린다.

### 문 헌

- 1) M.L. Bender and H. Komiyama, Cyclodextrin Chemistry, Springer-Verlag, New York, 1978.
- 2) J. Szejtli, Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.
- 3) R. Hershfield and M.L. Bender, Nucleophilic and metal ion acceleration of ester hydrolysis in a hydrophobic complex. A reactive enzyme model system, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1376-1381 (1972).
- 4) Y. Murakami, J. Sunamoto, H. Okamoto and K. Kawanami, A macrocyclic enzyme model system. Substrate specificity for the inclusion into paracyclophane oxime and the subsequent acyl transfer reaction, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 1537-1544 (1975).
- 5) F. Diederich, Complexation of neutral molecules by cyclophane hosts, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 362-386 (1988).
- 6) Y. Murakami, A. Nakano, K. Matsumoto and K. Iwamoto, Macrocyclic enzyme model systems. Catalytic activity of cyclic peptides involving hydrophobic segments. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2690-2697 (1978).
- 7) J.M. Lehn, Cryptates: The chemistry of the macropolycyclic inclusion complexes, *Acc.*

- Chem. Res.*, **11**, 49-57 (1978).
- 8) D.J. Cram and J.M. Cram, Design of complexes between synthetic hosts and organic guests, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8-14 (1978).
  - 9) G.W. Gokel, Crown ethers and Cryptands, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, England (1991).
  - 10) F. Vögtle and E. Weber, Multidentate acyclic neutral ligands and their complexation, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 753-776 (1979).
  - 11) A. Yoshida, H. Arima, K. Uekama and J. Pitha, Pharmaceutical evaluation of hydroxyalkyl ethers of  $\beta$ -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, **46**, 217-222 (1988).
  - 12) J. Pitha, J. Milecki, H. Fales, L. Pannel and K. Uekama, Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: preparation and characterization, effects on solubility of drugs, *Int. J. Pharm.*, **29**, 73-82 (1986).
  - 13) D.J. Cram and H. Steinberg, Macro rings. I. Preparation and spectra of the paracyclophanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5691-5704 (1951).
  - 14) I. Tabushi, H. Yamada and Y. Kuroda, Preparations and properties of higher [2<sup>n</sup>]paracyclophanes, Cyclic oligomers of p-xylylene, *J. Org. Chem.*, **40**, 1946-1949 (1975).
  - 15) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka and K. Koga, Biomimetic studies using artificial systems. 3. Design, synthesis, and inclusion complex forming ability of a novel water-soluble paracyclophane possessing diphenylmethane skeletons, *J. Org. Chem.*, **50**, 4478-4484 (1985).
  - 16) F. Diederich and K. Dick, A new water-soluble macrocyclic host of the cyclophane type: Host-guest complexation with aromatic guests in aqueous solution and acceleration of the transport of arenes through an aqueous phase, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8024-8036 (1984).
  - 17) I. Tabushi, H. Sasaki and Y. Kuroda, Water soluble heterocyclophane as a novel class of inclusion host, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5727-5728 (1976).
  - 18) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka and K. Koga, Host-guest complex formation between a water-soluble polyparacyclophane and a hydrophobic guest molecule, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2504-2505 (1980).
  - 19) T. Soga, K. Odashima and K. Koga, Modification of hydrophobic cavity and their effects on the complex formation with a hydrophobic substrate, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4351-4354 (1980).
  - 20) I.K. Chun, M.H. Lee and S.K. Kim, Interactions between water-soluble polyparacyclophanes and drugs (I). Design and synthesis of water-soluble polyparacyclophanes containing diphenyl ether skeletons, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 89-97 (1988).
  - 21) I.K. Chun, M.H. Lee and S.K. Kim, Interactions between water-soluble polyparacyclophanes and drugs (II). Interaction between water-soluble polyparacyclophanes and fluorescent hydrophobic naphthalene derivatives in aqueous solution, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 113-123 (1988).
  - 22) I.K. Chun and M.H. Lee, Interactions between water-soluble polyparacyclophanes and drugs (III). Complex formation of water-soluble polyparacyclophanes with fluorescent hydrophobic naphthalene derivatives in aqueous solution, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **19**, 71-79 (1989).
  - 23) I.K. Chun, Quantitative estimation of binding site polarities of water-soluble polyparacyclophanes in aqueous solution by spectrofluorometry, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **21**, 133-141 (1991).
  - 24) C. Hansch, Hydrophobic effect in host-guest interactions. Hydrolysis of nitrophenyl carboxylates, *J. Org. Chem.*, **43**, 4889-4890 (1978).
  - 25) I. Tabushi, Y. Kimura and K. Yamamura, Substrate specificity in ester hydrolysis by a new water-soluble heterocyclophane, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6486-6492 (1981).
  - 26) K. Uekama, A. Sakai, K. Arimori, M. Otagiri and H. Saito, Different mode of prednisolone within  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins in aqueous solution and in solid state, *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 117-121 (1985).
  - 27) I.K. Chun and D.S. Yun, Inclusion complexation of hydrocortisone butyrate with cyclodextrins and dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution and in solid state, *Int. J. Pharm.*, **96**,



- 91-103 (1993).
- 28) K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, Y. Arata and K. Koga, Inclusion complex formation in a particular geometry by a water-soluble paracyclophane in aqueous solution: NMR studies, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4347-4350 (1980).
- 29) H. Kawakami, O. Yoshino, K. Odashima and K. Koga, Design, synthesis, and properties of novel water-soluble cyclophanes having naphthylphenylmethane units as hosts for aliphatic and aromatic guests, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5610-5613 (1985).
- 30) F. Diederich and D. Griebel, <sup>1</sup>H NMR investigations of host-guest complexation between a macrocyclic host of the cyclophane type and aromatic guests in aqueous solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8037-8046 (1984).
- 31) P.K. Glasoe and F.A. Long, Use of glass electrodes to measure acidities in deuterium oxide, *J. Phys. Chem.*, **64**, 188-191 (1960).
- 32) K.E. Gilbert *et al.*, PCMODEL; Molecular Modeling Software for the IBM PC and Compatibles, Version 3.0, Serena Software, Bloomington, USA (1989).
- 33) C.K. Johnson, ORTEP, A FORTRAN Thermal-Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustration (ORGN-3794), Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA (1975).
- 34) S. One, F. Mitsumori, Y. Arata and S. Fujiwara, On the standard of the <sup>1</sup>H-NMR chemical shift in aqueous solution, *Bunseki Kagaku*, **26**, 766-772 (1977).
- 35) E.S. Hand and T. Cohen, Hydrophobic bonding. Its detection by nuclear magnetic resonance spectroscopy and its effect on the chemical shifts of internal standards, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 133-134 (1965).
- 36) E.S. Hand and R.M. Horowitz, Nuclear hydrogen-deuterium exchange in resorcinols and related compounds in weakly alkaline solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2084-2085 (1964).
- 37) E.S. Hand and R.M. Horowitz, The structure of 1,3-naphthalenediol anion, *J. Org. Chem.*, **29**, 3088-3090 (1964).
- 38) M. Suzuki and Y. Sasaki, Inclusion compounds of cyclodextrin and azo dyes. Formation of a liquid crystal, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 585-587 (1981).
- 39) S.B. Ferguson and F. Diederich, Electron donor-acceptor interactions in host-guest complexes in organic solutions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 1127-1129 (1986).
- 40) S.B. Ferguson, E.M. Sanford, E.M. Seward and F. Diederich, Cyclophane-arene inclusion complexation in protic solvents: Solvent effects versus electron donor-acceptor interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5410-5419 (1991).
- 41) D.B. Smithrud, T.B. Wyman and F. Diederich, Enthalpically driven cyclophane-arene inclusion complexation: Solvent-dependent colorimetric studies, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5420-5426 (1991).