

인공효소의 분자 설계

김세권* · 전유진

부산수산대학교 자연과학대학 화학과

The Molecular Design of Artificial Enzyme

Se-Kwon Kim and You-Jin Jeon

Department of Chemistry, College of Natural Science,
National Fisheries University of Pusan
Pusan 608-738, Korea

Abstract : With the rapid development of bioorganic chemistry recently, a field of artificial enzymes has a great concern from the industrial point of view. A number of possibilities now exist for the construction of artificial enzymes. They must possess two structural entities, a substrate-binding site and a catalytically effective site. It has been found that producing the facility for substrate binding is relatively straightforward but catalytic sites are somewhat more difficult. Therefore, synthetic catalysts do not yet match all the properties of an enzyme, however, the design of catalysts has led to very powerful effects. This article reviews the existing literature on the modeling of artificial enzymes using cyclodextrin, modified cyclodextrin and crown compounds.

서 론

생체계의 반응을 수행하는 효소는 선택성과 반응가속성이 매우 높기 때문에 일반 무기촉매보다도 상당히 우수한 것으로 알려져 있다. 그에 대한 비밀은 "Lock and Key"라고 하는 기질과 효소의 특이적 상호작용 즉, 수소상호작용, 수소결합, 배위결합, 정전기적 상호작용, van der Waals 결합 등 소위 비공유결합성 상호작용에 있다. 이러한 상호작용은 기질에 대한 분자인식(molecular recognition)의 선택성을 높인다는 의미에서 상당히 중요하게 취급되고 있다.

최근 들어 효소-기질 간의 상호작용을 근간으로 하는 분자인식에 대한 관심이 높아짐에 따라 호스트(host)-게

스트(guest) 화학이라는 새로운 분야가 태동하게 되었다. 여기에서 호스트는 여러가지 물질들 중 특성의 게스트(기질, 억제물, 보조인자 등)를 식별하여 포접하는 수용체(receptor)이다^{1,2)}. 생체계에서의 호스트-게스트 화학은 수용체 단백질과 기질의 결합, 효소반응, 단백질 간의 회합, 면역에 있어서 항원-항체반응, 유전자 암호의 해독, 번역 및 전사, 신경 전달물질에 의한 신호유발, 세포간 인식 등과 같은 일련의 현상들에 대한 고도의 선택적인 분자인식, 화학반응, 분자수송, 분자제어 등의 과정을 말한다²⁾.

인공효소는 생유기화학자들에 의해 "어떻게 하면 천연 효소와 같은 기능을 갖는 인공분자를 설계할 수 있을 것인가"하는 욕망에서 비롯하였다. 그러나 실제적으로 천연 효소가 가지고 있는 복잡한 구조를 합성한다는 것은 대단

히 어려운 일이므로, 보다 간단한 구조를 가지면서 천연 효소와 같이 결합부위와 촉매부위를 갖는 인공효소를 생각하게 되었다.

따라서 인공효소를 설계하는 가장 중요한 요소는 천연 물이든 합성물이든 그 자체로서 기질을 인식하고 수용할 수 있는 결합부위를 가지고 있어야만 된다. 여기에 필요한 반응을 수행하도록 적당히 작용기를 도입함으로써 목적하는 반응을 진행시킬 수가 있다.

본 종설에서는 현재까지 인공효소로서 가장 널리 이용되고 있는 시클로덱스트린(cyclodextrin)과 크라운 화합물들(crown compounds)을 중점적으로 설명하고자 한다.

1. 시클로덱스트린계 인공효소

1) 시클로덱스트린을 이용한 인공효소의 모델화

시클로덱스트린은 시클로아미로오스라 불리는 고리형 올리고당으로서, D-글루코오스가 α -1,4 글리코시드 결합에 의하여 생성된 고리형 구조로 되어 있으며, 글루코오스 잔기가 6, 7 및 8개 결합된 것을 각각 α , β 및 γ -시클로덱스트린이라 하며, 내부직경은 각각 5.7, 7.8 및 9.5Å이다. 이것은 X-선 결정학 연구에 의하여 구조적으로 그리고 입체화학적으로 명백하게 제시되었다³⁻⁵⁾.

시클로로덱스트린은 도우넛 모양을 가진 분자로서 윗쪽 부분에는 1급 수산기(글루코오스 잔기의 6번 탄소 위치)가, 아래쪽 부분에는 2급 수산기(글루코오스 잔기의 2번과 3번 탄소 위치)가 각각 위치하고 있다. 시클로덱스트린의 내측은 알킬기와 글리코시드 결합에 관여하고 있는 산소원자가 위치하고 있어 소수성으로, 외측은 수산기가 위치하고 있어 친수성으로 구성되어 있다⁶⁾. 시클로덱스트린은 이러한 도우넛 모양의 특징 때문에 게스트 분자의 크기, 모양, 소수성에 따라서 적당한 포접화합물(inclusion complex)을 형성한다. 대개는 한개의 게스트 분자가 정량적으로 한개의 시클로덱스트린의 내부에 결합되지만⁷⁾, 2성분(binary)^{8,9)} 혹은 3성분(ternary)^{10,11)} 포접화합물도 형성한다는 보고가 있다. 특히 실클로덱스트린 내부의 소수성 영역으로 인하여 결합되는 기질의 벤젠 고리나 페놀기가 쉽게 결합할 수 있다. 시클로덱스트린은 결합부위에 기질이 일단 결합하게 되면 자체의 수산기가 카르보

닐기 등의 탄소에 친핵체 치환반응을 일으키는 작용기로써 역할을 수행하게 된다. 따라서 시클로덱스트린은 그 자체로서 기질결합부위와 활성부위를 가지고 있어서, 효소와 같은 작용을 하기 때문에 많은 연구자들로부터 효소 모델로서 주목을 받고 있다(Fig. 1).

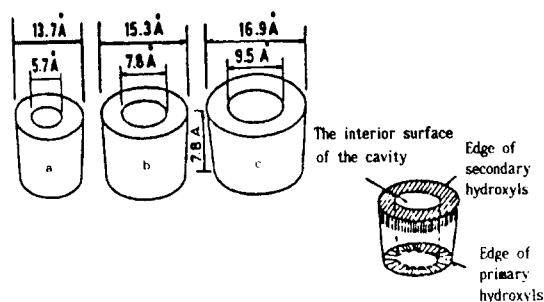


Fig. 1. Cyclodextrins as enzymes models.

(a) α -cyclodextrin, (b) β -cyclodextrin, (c) γ -cyclodextrin

따라서 시클로덱스트린을 이용한 에스테르의 가수분해에 관한 연구가 광범위하게 연구되어져 왔다^{5,6,12-15)}.

앞에서 서술하였듯이 시클로덱스트린은 내부공간의 크기가 다른 3종류가 있기 때문에 각각의 내부공간에 결합되는 기질의 특이성도 조금씩 다르다. VanEtten등⁶⁾은 여러종류로 치환된 페닐아세테이트 에스테르(phenylacetate ester)의 가수분해속도를 시클로덱스트린의 영향에 따라 기질의 특이성을 검토하였다(Table 1). α - 및 β -시클로덱스트린은 메타 치환체인 페닐아세테이트(meta-substituted phenylacetate) 기질에 대해 상당한 가수분해속도의 증가를 보였지만, 파라 치환체인 페닐아세테이트(para-substituted phenylacetate)에는 약간의 증가만을 나타내어 이들 두 형태의 시클로덱스트린은 기질에 대해 상당히 입체선택성이 높았으나 γ -시클로덱스트린은 입체선택성이 그다지 높지 않았다고 하였다. 이와 같이 메타 치환체와 파라 치환체가 반응속도에 있어서 차이가 생기는 것은 기질이 시클로덱스트린의 내측에 결합될 때 기질의 카르보닐 탄소원자와 시클로덱스트린의 2급 수산기가 위치적으로 얼마나 인접하고 있는가 하는 인접효과(neighboring

effect)의 영향으로 설명되어 진다.

즉, Fig. 2를 보면, 파라 치환체보다는 메타 치환체가 친핵체로 작용하는 수산기의 공격을 훨씬 쉽게 받을 수 있다는 것을 알 수 있다. 그러나 최근, Tee 등¹²⁾은 기하학적 구조상 불리한 파라 치환체의 에스테르 가수분해반응에서 알코올, 알칸술포산 이온(alkanesulfonate ion), 알카노산 이온(alkanoate ion) 등과 같은 포텐셜 저해제(potential inhibitor : PI)를 시클로덱스트린의 내부에 위치시킴으로써 반응을 촉매할 수 있다고 보고하였다(Fig. 3).

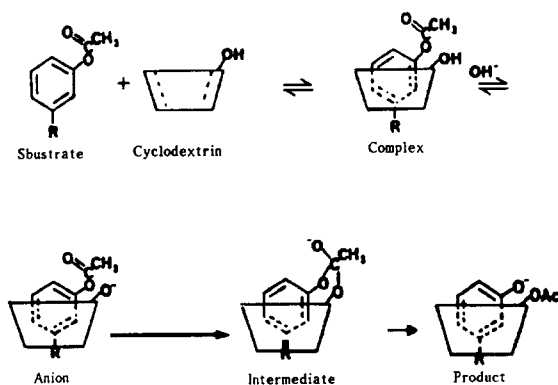


Fig. 2. The acetylation of cyclodextrin hydroxyl by bound meta-substituted phenylacetate esters.

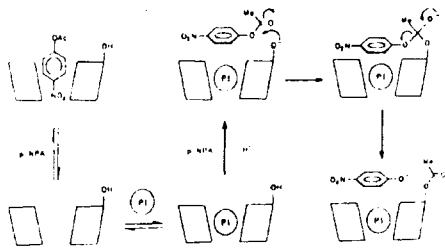


Fig. 3. The specific cleavage of para-substituted nitrophenyl acetate(p NPA) by cyclodextrin with potential inhibitor(PI).

또, 시클로덱스트린의 내부에 결합되어 생성되는 포접 화합물의 분자내 상호작용을 보다 용이하도록 설계된 기질로서 페로센(ferrocene)형 화합물을 이용하는 경우가

있다¹⁶⁾. 이것은 기질이 시클로덱스트린에 결합될 때 기질의 에스테르기 위치를 시클로덱스트린의 2급 수산기에 접근시켜 꼭 맞도록 설계되어 있기 때문에 가수분해반응을 촉매할 수 있다. 이러한 반응에 의해 얻어진 결과는 Table 2에서와 같이 게스트인 기질을 어떻게 설계하는가에 따라 반응가속성에 있어서 상당한 차이를 발견할 수 있다. 또한 시클로덱스트린이 본래 광학활성 분자이기 때문에 기질에 대해 광학이성체의 선택성을 보여준다는 점에서 매우 흥미로운 결과라 할 수 있다.

한편, 시클로덱스트린을 이용하여 두분자 반응에 대한 연구도 진행되고 있다. 그 대표적인 반응이 Diels-Alder 반응이라 할 수 있다. Rideout와 Breslow¹⁷⁾는 두 반응물은 소수성 상호작용효과에 의해 수용액 중에서 Diels-Alder 반응이 가속화되고, 특히 β -시클로덱스트린의 첨가에 의해 더욱 더 가속화되었다고 보고하였다(Table 3). 또한 몇몇 Diels-Alder 반응에서 endo/exo비가 수용액 중에서 시클로덱스트린 첨가에 의해 상당히 증가하는 것이 보였다^{18,19)}.

이러한 시클로덱스트린 존재하에서 Diels-Alder 반응과 같은 두분자 반응을 진행하는데 발생하는 두가지 문제점이 있다. 하나는 기질이 적당한 용해도를 가져야 되고, 또 하나는 시클로덱스트린과 포접화합물을 형성하기에 알맞은 크기와 모양을 가지고 있어야만 된다. 이러한 조건에 만족하고 있는 것이 아다만탄(adamantane) 유도체이다. 이것은 시클로덱스트린과 강력하게 결합하여 복합체를 형성하는 것으로 알려져 있다¹⁾. Hamilton 등²⁰⁾은 X-선 회절 실험을 통하여 2-아다만탄올이 β -시클로덱스트린의 내부에 결합되어 있다는 사실을 명백히 증명하였다. 따라서 아다만탄(AD)도 또한 시클로덱스트린과 복합체를 형성할 것으로 판단하여, Chung 등¹⁾은 치환된 AD가 푸말로니트릴(fumaronitrile)과 두분자 반응을 할 때, β -시클로덱스트린의 첨가에 의해 생성되는 anti/syn 입체선택성을 반전시키는 것을 보였다(Table 4).

Table 4에서 보면, 시클로덱스트린의 무첨가 반응은 물론, α - 및 γ -시클로덱스트린이 첨가된 Diels-Alder 반응에서 anti 생성물이 우세하였다. α -시클로덱스트린은 내부공간이 너무 작아서 결합 효율이 낮기 때문에, 또한 γ -시클로덱스트린은 내부공간이 너무 커서 복합체의 배열을 통제하지 못하기 때문에 입체선택적 효과가 없었다.

그외 아니졸(anisole)의 염소화반응에서 α -시클로덱스트린에 의해 파라 클로로아니졸(chloroanisole) 만의 선택적인 생성²¹⁾, β -시클로덱스트린에 의해 페닐시아노아세테이트 음이온(phenylcyanoacetate anion)²²⁾과 벤조일아세트산(benzoylactic acid)²³⁾의 탈카르복시화를 촉매하는 반응, 시클로덱스트린에 의한 유기분자의 인식효과²⁴⁾ 및 시클로덱스트린의 입체선택성에 관한 보고²⁵⁾ 등 많은 연구가 진행되고 있다.

2) 변형 시클로덱스트린을 이용한 인공효소의 모델화 앞에서 서술하였듯이, 시클로덱스트린은 효소모델로서 아주 알맞은 특징을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나 비록 시클로덱스트린이 분자내부에 기질을 결합하는 능력이 우수하였지만, 결국 결합할 기질에 대한 반응속도는 효소만큼 뛰어나지는 못하였다. 일반적으로 효소촉매반응은 무촉매반응과 비교하여 $10^5 \sim 10^{10}$ 배 정도 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 VanEtten 등⁶⁾에 의한 치환된 페닐아세테이트 에스테르(phenylacetate ester)의 아세틸화반응 중 가장 반응속도가 증가한 것이 250배 정도의 증가에 불과하였다. 이러한 결과로 볼 때, 시클로덱스트린에 의한 촉매가속화 효과는 극히 제한적이라고 할 수 있다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위하여 많은 연구가 진행되었는데, 보다 고도의 인공효소 합성을 위해서는 복수 촉매기를 도입한 다관능성 시클로덱스트린(multifunctional cyclodextrin)을 합성할 필요가 있다는 사실을 알게 되었다. 이러한 합성의 대표적인 연구가 Tabushi 등²⁷⁻³³⁾에 의해 시도된 덩개를 씌운 시클로덱스트린(capped cyclodextrin)의 제작에 관한 것이다. 이들은 β -시클로덱스트린의 7개 글루코오스 잔기에 위치선택적으로 치환기를 도입하기 위하여 시약으로서 대부분 디술폰닐클로라이드(disulfonylchloride) 유도체의 형태를 이용하여 시약의 실질적인 길이에 따라 AB, AC, AD 형태로 배향을 한 덩개를 씌운 시클로덱스트린을 합성하였다(Fig. 4).

이 덩개를 씌운 시클로덱스트린을 이용한 인공효소로서 가장 성공적인 예는 Breslow 등^{14,15,21)}에 의한 리보핵산 가수분해효소(ribonuclease) 모델이다. 이들은 β -시클로덱스트린에 비스이미다졸(bisimidazole) 유도체를 반응시켜 β -시클로덱스트리닐(cyclodextrinyl)-비스이미다졸 유도체를 합성하여 고리형 구조를 가진 인산 에스테르 기질(1)의 가수분해를 촉매하는 역할을 수행하도록 설계하였다.

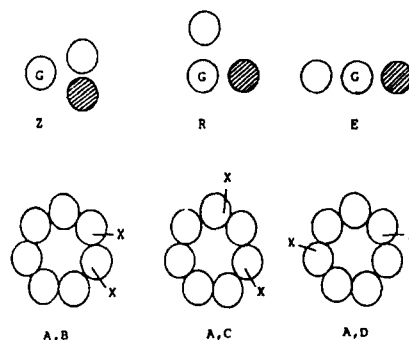


Fig. 4. Capped cyclodextrin models.

일반적으로 기질을 수용액 상태에서 반응을 진행시키면 수산기 이온에 의해 4와 5의 화합물이 50 : 50 정도로 혼합하여 생성된다. 그러나 2와 3에 의한 촉매반응은 각각 4와 5만을 선택적으로 생성한다. 그 이유는 화합물 2에 의한 반응에서, 반응 pH가 중성 부근일 때 1개의 중성 이미다졸은 염기로서, 다른 하나의 이미다졸리움 양이온은 산으로서 각각 작용하여 산염기 형태의 2중 촉매작용(bifunctional catalysis)을 행하기 때문이다.(Fig. 5).

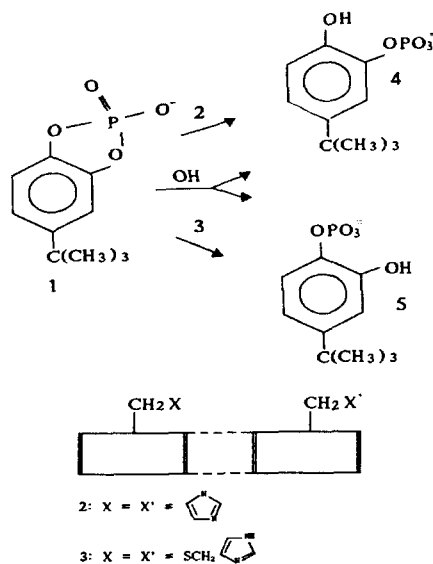


Fig. 5. The catalytic cleavage of the cyclic phosphate (1) on complexing with a β -cyclodextrinyl-bisimidazole derivatives(2 and 3).

그리고 이러한 촉매작용은 시클로덱스트린에 붙어 있는 이미다졸 유도체의 길이에 따라 물분자를 서로 반대편에 위치시켜 인산 에스테르의 인원자를 선택적으로 공격하기 때문에 각각의 다른 생성물만을 생성시키게 된다(Fig. 6).

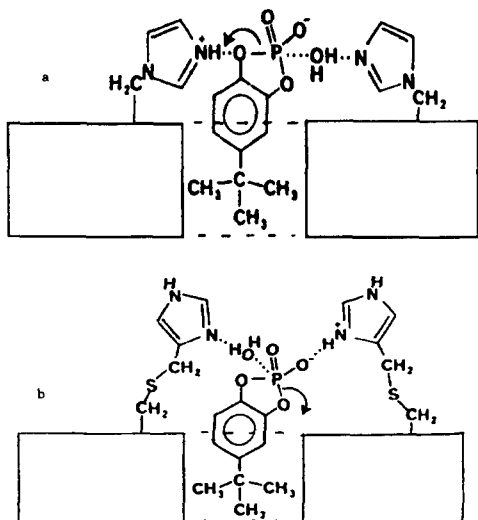


Fig. 6. The specific cleavage of cyclic phosphate in the cavity of catalyst 2 and 3.

- (a) in fig. 5, the producing of compound 4 to substrate 1 with catalyst 2
 (b) in fig. 5, the producing of compound 5 to substrate 1 with catalyst 3

Fig. 6에서 보는 바와 같이, 시클로덱스트린에 결합되어 촉매 역할을 수행하는 촉매의 길이에 의해 선택성의 차이를 보여주고 있는데, 이러한 결과는 촉매의 길이에 따라 촉매 이미다졸기에 의해서 기질을 공격하는 물분자의 위치를 이동시킴으로써 일어난다. 따라서 이러한 반응을 비록 반응속도를 크게 증가시키지는 못하였지만 높은 반응 선택성을 보여주었다.

이 답개를 씌운 시클로덱스트린을 이용한 인공효소로서 좋은 또 한가지의 예는 Tabushi가 설계한 탄산 탈수소효소(carbonic anhydrase) 모델이다³⁴⁾. 즉, 소수성 포켓능을 가지고 있는 시클로덱스트린에 이미다졸 유도체인 이미다졸기나 히스타민(histamine)기를 결합시켜서 비스(이미다

조일) 시클로덱스트린 혹은 비스(히스타미노) 시클로덱스트린을 만들었다(Fig. 7).

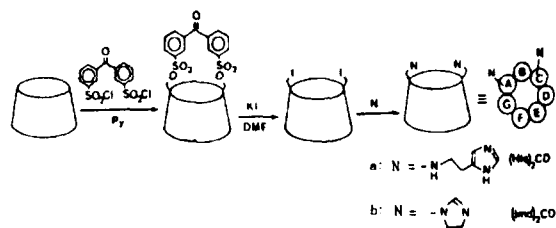


Fig. 7. The preparation of capped cyclodextrin.

- (a) bis(imidazolyl)-cyclodextrin
 (b) bis(histamino)-cyclodextrin

최종적으로 결합된 이미다졸기에 Zn^{2+} 를 이미다졸 완충액 내에서 배위결합시켜 인공 탄산 탈수소효소의 활성 부위를 설계하였다(Fig. 8).

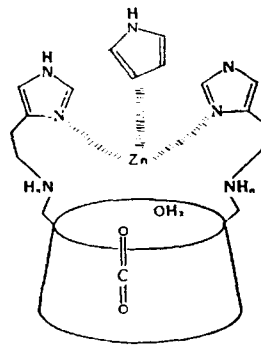


Fig. 8. Carbonic anhydrase model by Tabushi.

이렇게 하여 얻어진 인공효소를 이용한 이산화탄소의 수화반응에 대한 촉매반응의 활성은 비록 천연효소에 비하여 상당히 낮지만, 시클로덱스트린에 의해 제공된 소수 결합부위와 이미다졸기에 결합된 Zn^{2+} 가 탄산 탈수소효소 활성에 기여한다는 사실이다. 따라서 여기에서 얻어진 결과들은 좀 더 우수한 탄산 탈수소효소 모델을 설계하는데 중요한 정보를 제공할 것으로 생각된다.

한편, Breslow 등^{35,36)}은 시클로덱스트린 상에 피리독사민(pyridoxamine)을 도입시킨 인공 아미노기 전달효소

(transaminase) 모델을 합성시켰다. 천연 아미노기 전달 효소는 피리독사민 인산을 피리독살 인산(pyridoxal phosphate)으로 변환시킴으로서 케토산을 아미노산으로 합성하는 효소로 알려져 있다. 이 효소는 효소적 메카니즘 과정 중에서 기질특이성과 입체선택성을 보여주고 있다.

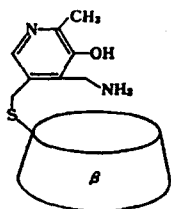


Fig. 9. Transaminase model by Breslow.

이러한 효소를 모델화하기 위해서 먼저, 소수성 결합부위를 가지고 있는 시클로덱스트린에 피리독사민을 결합(Fig. 9)시켰는데, 그 이유는 결합부위에 위치한 케토산 기질에 대해 아미노기 전달반응(transamidation)의 선택성을 높이기 위해서였다. 그 예로서 Breslow 등이 설계한 인공 아미노기 전달효소는 페닐피루브산(phenylpyruvic acid)을 페닐알라닌(phenylalanine)으로 변환시키는데 상당한 선택성을 보였으며, 특히 *tert*-부틸기가 기질의 파라 위치에 결합되었을 때 기질선택성은 크게 증가되었다.

2. 크라운 에테르계 인공효소

1967년 Pedersen은 bis[2-(*o*-hydroxyphenoxy) ethyl] ether를 제조하던 중, 부산물로서 백색의 섬유모양으로 된 결정체 소량을 우연히 얻었다. 이 화합물이 2, 3, 11, 12-dibenzo-1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaoxacyclooctadeca-2, 11-diene(화합물 8)이라는 고리형 폴리에테르(cyclic polyether) 구조를 가지고 있다는 것을 알게 되었으며, 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속 이온과 상당히 안정한 착물을 형성한다는 사실이 발견되었다^{37,38}. 이 화합물이 안정한 착물을 형성하는 이유는 폴리에테르 고리에 있는 산소원자와 양이온 사이에 이온 쌍극자 상호작용이 유발되기 때문이다. 따라서 이 화합물이 금속이온과 쉽게 착물을 형성하기 때문에 유기용매 내에서 무기염을 가용화하기 위해 사용될 수 있으며, 현재 이 분야의 연구가 활발히 진행되고 있다³⁹⁻⁴¹. 이러한 종의 고리형 폴리에테르는 이름

이 상당히 길고 복잡한 IUPAC명 대신에 Pedersen이 제창한 크라운 화합물이라 불려지고 있으며 크라운의 전후에는 고리를 이루고 있는 원자의 수와 산소의 수를 붙여서 부르는 것이 일반적이다(Fig. 10).

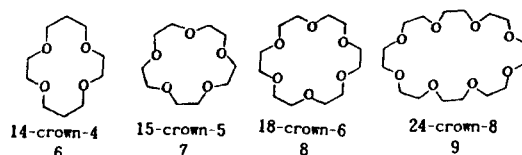


Fig. 10. Crown ether compounds.

크라운 에테르는 적당한 소수성을 가지고 있기 때문에 유기용매에 잘 녹는다. 이것은 기질 인식을 위한 호스트로서 시클로덱스트린보다 우수한 특성을 가지고 있다. 크라운 에테르의 또 한가지의 특징은 내부공간의 크기는 고리를 구성하는 원자의 수를 조절함으로써 가능하기 때문에 그 속에 결합하고자 하는 금속이온의 크기에 따라 크기를 손쉽게 조절할 수 있다. Table 5는 크라운 에테르에 대한 분자모형에서 측정되는 내부직경과 각종 금속이온의 직경을 나타내었다.

그러면 이러한 크라운 화합물이 금속이온과 착물을 형성함으로써 일어나는 반응에 대해서 알아 보기로 하자. 2-클로로-2-메틸 시클로헥사논(10)과 KF와 반응을 아세트 니트릴 용매 하에서 진행시켰을 때 크라운 에테르가 없는 조건에서는 반응이 5% 이하만 일어났지만, 18-크라운-6 존재하에서 2-메틸-시클로헥세논(11)과 2-플루오로-2-메틸 시클로헥사논(12)이 생성되었다. 이 반응은 K^+ 이온이 크라운 에테르의 내부공간에 배위결합하여 크라운- K^+ 착물을 형성하고, F^- 이온이 친핵체로서 혹은 염기로서 작용하여 각각 제거반응(화합물 11)과 치환반응(화합물 12)을 경쟁적으로 일으키게 된다(Fig. 11)⁴².

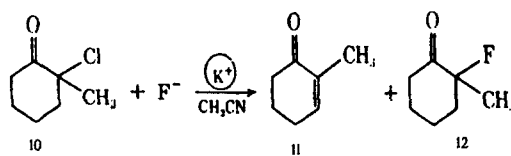


Fig. 11. Elimination(11) and substitution(12) by crown ether catalyzed.

또한 Sam과 Simmons⁴³⁾는 크라운(디시클로헥실-18-크라운-6)-KBr착물은 Bu₄NBr이나 LiBr에 비해 훨씬 더 큰 친핵체 반응성을 나타내었다고 보고하였다. 따라서 이러한 K⁻이온과 크라운 화합물의 착물형성은 할로겐의 반응성을 증가시킬 뿐만 아니라 훨씬 더 큰 이온 해리를 가지게 되므로 화학반응 시약으로서 유리하다. 또한 이들은 크라운 에테르와 그 유도체들은 이상 친핵체 치환반응(two-phase nucleophilic substitution reaction)에 이용할 수 있으며, 그러한 촉매작용을 수행하는데 있어서 크라운 화합물의 결합력과 리간드 소수성이 주요인이 된다고 보고하였다.

한편, 크라운 에테르는 금속이온 뿐만 아니라 암모늄이온과 같은 양이온과도 착물을 형성한다⁴⁴⁾. 이 암모늄염은 양이온 부분이 크라운 환의 내부로 들어가 크라운의 산소원자와의 수소결합에 의한 상호작용으로 착물이 형성되는 것이다(Fig. 12).

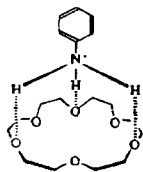


Fig. 12. Crown ether-ammonium ion complex.

Cram 등⁴⁵⁻⁴⁸⁾은 크라운 화합물과 암모늄과의 수소결합에 의한 착물형성을 이용하여 아미노산의 포집에 관하여 보고하였다. 이들은 광학활성인 비나프틸(binaphthyl) 유도체를 이용하여 광학활성인 크라운 에테르를 합성하고, 이 화합물을 이용하면 아미노산이나 그 에스테르염에 대해 높은 키랄인식을 나타낼 수가 있다고 하였다. 즉, D형과 L형 아미노산이 혼재해 있는 경우 이러한 기질을 특이적으로 인식하는 크라운 화합물을 설계하게 되면 그 아미노산의 광학적 이성질체들을 분리할 수 있다. 따라서 Cram 등은 이상적인 크라운 화합물을 설계하기 위해서는 다음과 같은 성질을 나타내어야 한다고 제안하였다.

(1) 여러종류의 기질의 거울상 이성질체들을 식별하여 강력하게 결합할 것, (2) 쉽게 제조 가능하고 잘 녹을 것, (3) 구조적으로 안정하고, 회수 및 재사용이 가능할 것, (4) 크라운 화합물의 어느 쪽에서 결합하더라도 같은 착물을 형성할 것 등이다. 이러한 조건들을 만족시키는 화

합물로는 13과 같은 화합물이 있지만, 결합력이 약하고 합성이 까다롭다는 단점이 있다. 그래서 주로 14와 같은 화합물 유도체들이 주로 사용되고 있다(Fig. 13)⁴⁵⁾.

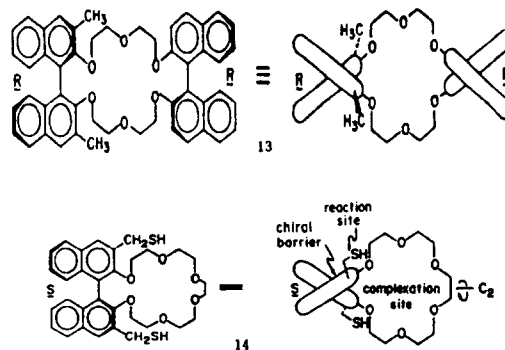


Fig. 13. The optical activity of crown ether compounds as chiral recognition host.

Table 6은 여러가지 크라운 화합물 유도체들과 아미노에스테르염과의 키랄인식 효과에 대한 결과이다⁴⁵⁾. 여기서 EDC(enantiomer distribution constant)는 광학적 이성질체의 분리 효율을 수치로 나타낸 것이며, Table 6은 A가 C₆H₅인 (C₆H₅)₂D(OEOEO)₂E 크라운 화합물이 가장 높은 키랄인식을 보였다는 것과 A=H일 때를 제외하고는 (R)(D) 혹은 (S)(L) 착물이 항상 좀 더 안정하다는 사실을 보였다. 만약, 크라운 화합물계가 S일 때 기질이 L형태와 D형태 중 어느 구조가 더 안정한 착물을 형성하는지를 Fig. 14로 나타내었다.

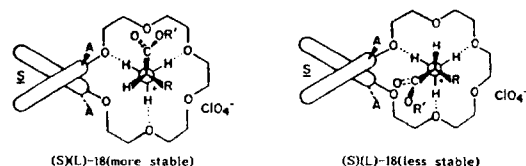


Fig. 14. The structural stability for the diastereomeric complex, (S)(L)-18 and (S)(D)-18.

안정한 (S)(L)-18구조의 CPK(Corey-Pauling-Koltoun) 분자 모델에서, A는 van der Waals 인력을 제공하는 CO₂

R'와 C*H와 접촉하기 위해서는 크라운 화합물을 R형으로 합성하게 되면 키랄인식이 가능하며 높은 키랄인식을 위해서 A작용기를 적당히 변화시킴으로써 가능해진다.

한편, 이러한 양이온 착물형성과는 달리 음이온 착물형성에 관한 연구는 비교적 부진한 상태에 있다. 하지만, 생물중이나 화학중에 있어서 음이온은 상당히 중요한 역할을 수행하고 있기 때문에 음이온 결합능을 가진 환상 화합물도 주목을 받아왔다. 이 화합물도 크라운 에테르의 산소원자를 질소원자로 치환[아자 크라운(aza crown) 에테르라고 부름]하고 pH를 조절함으로써 질소원자의 비공유 전자쌍에 양성자 첨가반응(protonation)으로 양전하를 가지도록 합성할 수 있다(Fig. 15).

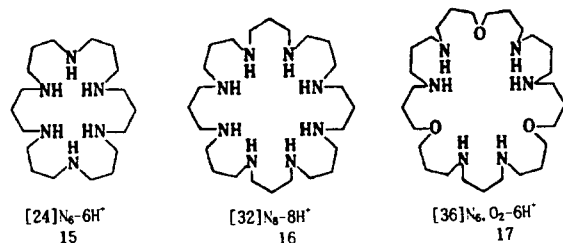


Fig. 15. Aza crown compounds.

Dietrich 등⁴⁹⁾은 아자 크라운 화합물을 합성(15, 16 및 17 화합물)하여 각종 카르복산 음이온과의 착물생성 정수를 측정된 결과, 이들 아자 크라운 에테르는 pKa에서도 알 수 있듯이 대개 중성 부근에서 모두 암모늄이 형성된다고 보고하였으며, 이들의 생성정수를 Table 7에 나타내었다. 이들 아자 크라운 화합물은 1가의 음이온은 착물을 형성하지 않는 것으로 보아서 정전기적 상호작용이 적어도 2군데에서 작용을 해야만 안정한 착물을 형성하며, 또한 AMP²⁻, ADP³⁻, ATP⁴⁻ 등의 뉴클레오티드 음이온에 대해서도 강한 착물을 형성한다는 것을 나타내었다.

지금까지는 크라운 화합물계를 이용하여 유기 혹은 무기 이온들과의 착물형성에 관하여 서술하였다. 일반적으로 인공효소 모델로서 펩티드 합성에 이용되는 크라운 화합물에 대한 연구가 Sasaki 등⁵⁰⁾에 의해 시도되었다. 이들은 일반적인 효소 촉매작용의 개념을 근거로 하여 효소 모델계를 설계하였는데, 크라운 에테르는 하나의 thiol과 하나의 thiol ester를 가지고 있으며, Fig. 16과 같은 경로로 펩티드 합성이 진행된다고 제안하였다.

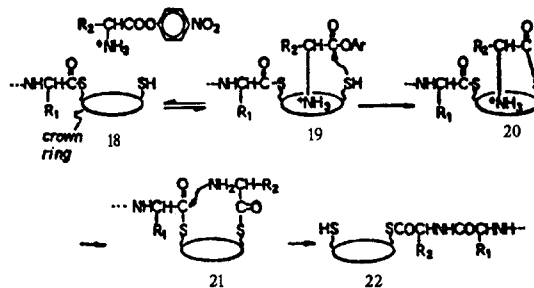


Fig. 16. Crown ether designed as an enzyme models for the synthesis of peptides.

즉, 크라운 에테르 16은 α -amino p-nitrophenyl ester와 비공유 결합으로 착물 19를 형성한다. 형성된 착물 21은 thiolysis에 의해 화합물 20이 생성되고, 곧바로 분자내 반응인 aminolysis를 일으켜 펩티드 결합을 한다. 생성된 21은 다시 하나의 thiol ester를 가지게 되는 화합물 22로 되며, 이런 반응이 반복적으로 계속하게 되면 펩티드 사슬의 길이를 연장시킬 수 있다.

결 론

효소는 기질의 구조를 인식할 뿐만 아니라 기질을 생성물로 전환하는 과정에 대한 전이상태의 구조를 인식하여 선택적으로 안정화함으로써 효과적인 촉매작용을 달성할 수 있다. 이러한 분자인식은 효소반응의 메카니즘을 규명하는 것과 직결될 뿐만 아니라, 각종 생리현상에 핵심적인 역할을 하는 효소의 저해제를 설계함으로써 새로운 의약품의 개발과도 연관된다. 이를 달성하기 위하여 효소를 모방하려는 노력이 시작된지 15년 가까이 되었지만, 현재 비교적 작은 크기의 호스트 분자가 게스트 분자의 구조를 인식하여 착화합물을 형성하거나 화학반응의 속도를 증가시키는 등 괄목할 만한 연구성과를 얻게 되었다. 호스트-게스트 간에는 여러 종류의 약한 분자간의 힘이 활용되어 다분자 결합력으로 작용하는데 이러한 분자간의 힘이 효과적으로 작용하기 위해서는 호스트-게스트의 구조가 상호 보완적이어야 한다.

현재, 호스트 분자로서 널리 이용되고 있는 화합물로는 크라운 에테르, 시클로판, 시클로덱스트린 및 미셀과 2중막 등이 있다. 그중, 크라운 에테르는 알칼리 금속 혹은

알칼리 토금속 이온들을 선택적으로 인식하여 결합한다는 사실을 알게 된 이후, 여기에 흥미를 느낀 화학자들은 여러가지 크라운계 화합물을 만들어 목적하는 호스트로서 이용하게 되었고, 또한 벤젠환을 이용한 시클로판 화합물도 합성하여 보다 다양한 요구를 충족시키기 위한 노력이 진행되었다. 한편, 합성 호스트와는 달리, 천연에 존재하는 감자 전분에서 얻은 시클로덱스트린도 분자인식 뿐만 아니라 천연효소와 같은 결합된 기질의 가수분해반응을 수행할 수 있어, 인공효소로서 널리 이용되어 왔다. 그외 양친매성 구조를 가진 분자들을 이용한 미셀과 2중막 물질을 호스트로 이용하는 연구도 활발하게 진행되고 있다. 그리고 지금에 이르러서는 생체계에서 이용 가능하도록 인공효소에 키랄인식능을 부여하는 분자설계도 이루어졌다.

한편, 인공효소는 천연효소에 비해 안정성이 뛰어나기 때문에, 생체내에서 효소가 수행하는 가수분해반응 뿐만 아니라 각종 전이반응 및 전달반응 등을 선택성과 반응가속성을 가지고 시험관 내에서 수행할 수 있으며, 또한 단순 효소반응 이외에도 단백질의 복합체 형성에 의한 특이기능의 발현, 항원-항체반응, 유전자 암호에 의한 분자해석, 번역, 전사 그리고 세포간 인식 및 신경전달 기능 등 생체내에서 일어날 수 있는 모든 가능한 현상들을 분자수준에서 파악하여, 인공소자를 조직화함으로써 보다 고차원적인 생체기능들의 역할을 모방하는 것이 실현 가능할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Cram, D. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1009 (1988).
2. Lehn, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 89 (1988).
3. Rao, K. R., *Pure & Appl. Chem.*, **64**, 1141(1992).
4. Chung, W. S., Turro, N. J., Silver, J. and Noble, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1202(1990).
5. Breslow, R., Czarniecki, M. F., Emert, J. and Hamaguchi, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1202(1980).
6. VanEtten, R. L., Sebastian, J. F., Clowes, G. A. and Bender, M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3242(1967).
7. Hamai, S., Ikeda, T., Nakamura, A., Ikeda, H., Ueno, A. and Toda, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6012(1992).
8. Ueno, A., Moriwaki, F., Osa, T., *Tetrahedron*, **43**, 1571(1987).
9. Hamai, S., *J. Phys. Chem.*, **94**, 2595(1990).
10. Hamai, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 431(1991).
11. Munoz de la Pena, A., Ndou, T. T., Greene, K. L., Live, D. H. and Warner, I. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1572(1991).
12. Tee, O. S., Bozzi, M., Hoevon, J. J. and Gadosy, T. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8990(1993).
13. Tee, O. S. and Du, X. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 620(1992).
14. Breslow, R., Bory, P. and Hersh, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2115(1980).
15. Breslow, R., Doherty, J. B., Guillot, G., Lipsey, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3227(1978).
16. Trainor, G. L. and Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 154(1981).
17. Rideout, D. C. and Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7817(1980).
18. Breslow, R., Guo, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5613 (1988).
19. Schneider, H. J., Sangwan, N. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 896(1987).
20. Hamilton, J. a., Steinrauf, L. K., VanEtten, R. L., *Acta Crystallogr.*, **B24**, 1560(1968).
21. Breslow, R., *Science*, **218**, 532(1982).
22. Straub, T. S. and Bender, M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8875(1972).
23. Starub, T. S. and Bender, M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8881(1972).
24. Inoue, Y., Hakushi, T., Liu, Y., Tong, L. H., Shen, B. J. and Jin, D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 475(1993).
25. Ueoka, R., Matsumoto, Y., Harada, K., akahoshi, H.,

- Ihara, Y. and Kato, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8339 (1992).
26. Lipkowitz, K. B., Raghobama, S. and Yang, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1554(1992).
27. Tabushi, I., Kuroda, Y. and Mizutani, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4514(1986).
28. Tabushi, I. and Nabeshima, T., *J. Org. Chem.*, **50**, 2638(1985).
29. Tabushi, I., *Tetrahedron*, **40**, 269(1984).
30. Tabushi, I., Yuan, L. C., Yokota, K., Mizutani, T. and Kuroda, Y., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2273(1981).
31. Tabushi, I., Kuroda, Y., Yokota, K. and Yuan, L. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 711(1981).
32. Tabushi, I., Kuroda, Y. and Mochizuki, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1152(1980).
33. Tabushi, I., Shimokawa, K., Shimizu, N., Shirakata, H. and Fujita, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7856(1976).
34. Tabushi, I. and Kuroda, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4580(1984).
35. Breslow, R., Canary, J. W., Varney, M., Waddell, S. T. and Yang, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5212(1990).
36. Breslow, R., Czarnik, A. W., Lauer, M., Leppkes, R., Winkler, J. and Zimmerman, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1969(1986).
37. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495(1967).
38. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7017(1967).
39. Doxsee, K. M., Wierman, H. R. and Weakley, T. J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5165(1992).
40. Maleknia, S. and Brodbelt, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4295(1992).
41. Troxler, L. and Wipff, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1468(1994).
42. Liotta, C. L. and Harris, H. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250(1974).
43. Sam, D. J. and Simmons, H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2253(1974).
44. Liou, C. C. and Brodbelt, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1468(1994).
45. Lingenfelter, D. S., Helgeson, R. C. and Cram, D. J., *J. Org. Chem.*, **46**, 393(1981).
46. peacock, S. S., Walba, D. M., Gaeta, F. C. A., Helgeson, R. C. and Cram, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2043(1980).
47. Chao, Y., Weisman, G. R., Sogah, G. D. Y. and Cram, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4948(1979).
48. Chao, Y. and Cram, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1015(1976).
49. Dietrich, B., Hosseini, W., Lehn, J. M. and Sessions, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1282(1981).
50. Sasaki, S., Shionoya, M. and Koga, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3371(1985).