

# 다당의 화학합성

송 수 창 · 이 상 범

## 1. 서 론

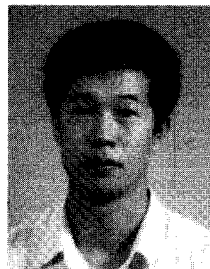
다당은 생물계에 있어서 에너지 저장물질(전분, 글리코젠), 구조물질(셀룰로오스, 키틴), 또는 당지질과 당단백질의 구성성분 등으로 중요한 역할을 담당해 왔다. 생명과학 분야에 있어서 단백질과 핵산의 연구가 비약적인 발전을 해온 것에 비하면 당질에 관한 연구는 침체되어 있었다고 할 수 있을 것이다. 그러나, 최근들어 당단백질과 당지질의 올리고당 또는 다당이 세포상호간의 정보전달, 세포의 암화 등 생명현상에 중요한 역할을 담당하고 있다는 사실이 조금씩 밝혀짐에 따라 당질에 관한 연구가 관심을 끌기 시작하여 glycobiology, glycoscience, glycotchnology, glycoengineering과 같은 새로운 분야도 생겨나게 되었다. 다당의 생의학적 용도도 주목을 받고 있는데, 동물조직에서 추출한 sulfated polysaccharide인 헤파린은 혈액응고 방지제로서, dextran은 대용혈장으로서 임상에 사용되고 있다. 뿐만 아니라, 인공장기, 인공혈관, 의약전달체 등의 의료용 재료 또는 고정화효소의 담체로서도 다당이 응용되고 있다. 또한 천연 다당 중에는 생리활성을 나타내는 것들이 다수 알려지고 있다. 항암활성을 갖는 lentinan,<sup>1</sup> schizophyllan,<sup>2</sup> 항당뇨활성을 갖는 panaxan<sup>3</sup> 등이다.

이와 같은 다당의 생화학적 용도를 확대하기 위해서는 생물활성을 갖는 천연 다당의 화학적 구조를 해석함과 동시에 입체규칙성 다당을 합성하는 것이 필요하다. 다당의 화학합성에 대한 연구는 1970~1980년대에 anhydro당의 개환중합을 중심으로 활발히 연구되어 천연 다당 뿐만 아니라 천연에는 존재하지 않는 다당도 다수 합성되었다. 1990년대에 들어와서는 anhydro당의 개환중합에서 합성할 수 없었던 cellulose와 같은 다당 등이 효소를 이용한 합성

법으로 합성에 성공하였으며, 최근에는 생화학적으로 중요한 역할을 하는 당질을 고분자에 도입하는 pseudopolysaccharide의 합성 및 활성화에 대한 연구도 활발하다. 본 총설에서는 anhydro당의 개환중합을 중심으로 하는 다당의 화학합성법을 소개함과 동시에 각 합성법의 장단점에 대해서도 고찰하려고 한다.

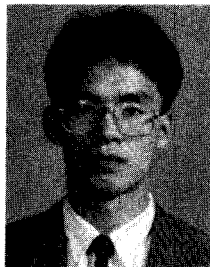
## 2. 다당의 화학합성법

다당의 합성에 있어서는 당이 다수의 관능기를 가지고



송수창

1987 전남대학교 공업화학과(학사)  
 1989 전남대학교 고분자공학과(석사)  
 1990~ 동경공업대 고분자공학과(박사)  
 1993  
 1993~ 유타대학교 약학과(postdoc.)  
 1995  
 1995~ 한국과학기술연구원 응용과학  
 현재 연구부 선임연구원



이상범

1991 울산대학교 화학과(학사)  
 1993 울산대학교 화학과(석사)  
 1993~ 고려대학교 대학원 화학과  
 현재 (박사과정)

### Chemical Synthesis of Polysaccharides

한국과학기술연구원(Soo-Chang Song, Division of Applied Science, Korea Institute of Science and Technology, 39-1 Hawolgok-dong, Sungbuk-ku, Seoul 130-650, Korea)

고려대학교 대학원 화학과(Sang-Beom Lee, Department of Chemistry, Korea University, 1, 5ka Anam-dong, Seoul 136-701, Korea)

있으며, anomer탄소의 입체배치를 제어하기 어렵기 때문에 천연 다당과 같은 고도의 입체규칙성 다당을 합성하는 것은 쉽지 않다. 다당이 나타내는 성질이나 기능은 그것을 구성하는 당의 종류나 치환기 또는 glycoside결합양식 등에 따라 크게 변한다. Cellulose와 amylose의 1차구조상의 차이점은, 전자는  $\beta$ -glycoside결합, 후자는  $\alpha$ -glycoside결합으로 glucose단위가 연결되어 있는 것만 다르다. 다당을 화학합성에 있어서 가장 어려운 것은 glycoside결합양식을 제어하는 것이다. 예를 들면 glucose로부터 다당을 합성한다고 생각해보자. Glucose에는 5개의 hydroxyl기가 있어서, 적당한 방법으로 분자간 탈수결합에 의해 glycoside결합형태가 다른 2당을 합성한다고 하면, 두 개의 glucose분자가 결합해서 합성가능한 이성체의 수는 11개나 된다. 3개의 glucose를 결합하는 경우에는 176개의 이성체가 존재하게 된다. 반응시키는 hydroxyl기 이외의 hydroxyl기를 보호기로 보호해두면 이성체수는 확실히 준다. 그러나 이 경우에도 glycoside결합형태를  $\alpha$  또는  $\beta$ 의 한쪽으로 제어하기는 어렵다. 따라서 규칙성 있는 고분자량의 다당을 화학합성하려고 한다면 선택성이 매우 높은 반응을 이용해야 한다.

다당을 합성하는 방법으로는 크게 나누어서 (1) 단계적 축합법, (2) 중축합법, (3) 개환중합법, (4) 효소를 이용한 합성법이 있다.

(1) 단계적 축합법은 2당 또는 3당 등의 올리고당의 합성에 적합한 방법이다.<sup>4</sup> 단당의 anomer탄소에 반응성의 이탈기를 넣고, 나머지 hydroxyl기 중에 어느 하나를 비교적 탈보호하기 쉬운 기로 보호한다. 그밖의 hydroxyl기는 그보다 더 안정한 보호기로 보호하여 둔다. 이 단당을 다른 단당의 hydroxyl기와 glycosylation 반응후 탈보호가 잘되는 보호기를 떼어낸다. 이렇게 해서 얻어진 2당의 free hydroxyl기를 또다른 단당과 반응시켜 3당을 합성한다. 단계적 축합법의 예를 그림 1에 나타내었다.<sup>5</sup> 이 방법은 glycosylation반응에 있어서 anomer탄소의 입체규칙성을 제어하기 힘들기 때문에 각 반응후 정제과정을 거쳐야 하는 단점이 있다.

(2) 중축합법은 단당 또는 2당을 dimethylsulfoxide와 같은 극성용매중, 적당한 축합제의 존재하에서 중축합시키는 방법이다. 1956년에 처음으로 이 방법이 연구되었다.<sup>6</sup> 2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide를  $Ag_2O$ 를 촉매로 중축합한 결과, 분자내 축합물인 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucosan이 대부분이었으며 분자간 축합물인 gentiobiose도 소량 얻어졌다. 그후 Huseman 등은 그림 2에 나타난 바와 같이 2,3,6-tri-O-phenylcarbamoyl-D-glucose를  $P_2O_5$  존재하에서 중축합하여, 반복단위가 60정도의 다당 합성에 성공하였으나 입체규칙성은 충분치 않았다.<sup>7</sup> Kochetkov 등은 규칙성 다당의 합성 방법으로 당의 trityl ether와 cyanoethylidene 유도체

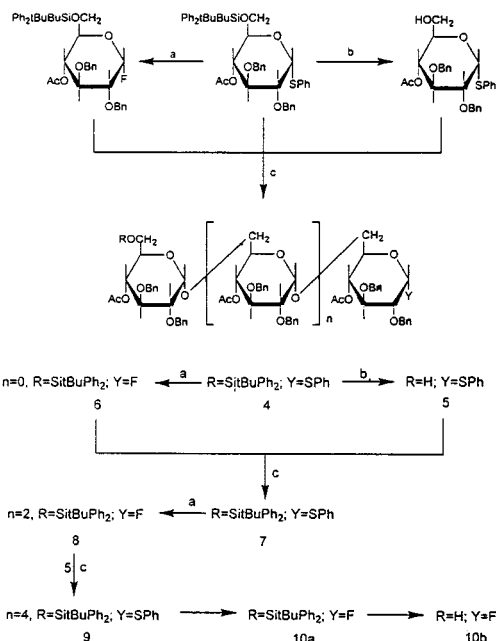


그림 1. Synthesis of oligosaccharides by step-wise glycosylation. a : NBS, DAST,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C \sim 25^\circ C$ , b :  $n-Bu_4NF$ , THF,  $0^\circ C \sim 25^\circ C$ , c :  $SnCl_2$ ,  $AgClO_4$ ,  $Et_2O$ ,  $-15^\circ C \sim 25^\circ C$ .

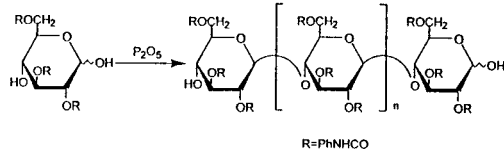


그림 2. Condensation of trityl ether and cyanoethylidene.

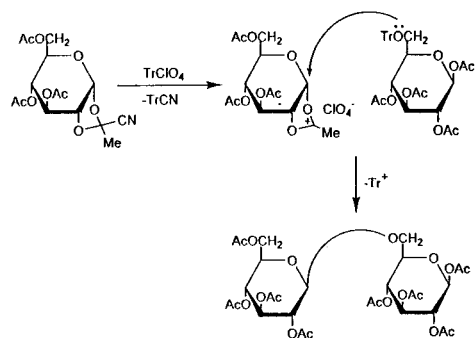


그림 3. Synthesis of polysaccharides by polycondensation.

의 중축합에 대해 연구하였다.<sup>8</sup> 그림 3에 보여주는 바와 같이 trityl perchlorate의 trityl cation은 cyanoethylidene으로부터 acyloxonium cation을 생성하고 trityl ether의 oxygen원자가 친핵성 치환반응하여 결합이 생성된다. 이 방법에 의해 반복단위가 6~45정도의 여러

종류의 다당이 합성되었다. 하지만 이 방법은 1,2-trans glycosidic 결합 방법에 한정되어 있으며 비규칙성 다당이 얻어지는 경우도 보고되고 있다. 이들은 1,2-cis glycosylation의 한 방법으로 triphenylmethylm per-chlorate 존재하에서 1,2-trans-glycosyl thiocyanate와 당의 trityl ether와의 반응을 연구하였다.<sup>9</sup>

(3)개환중합을 이용한 다당의 합성법은, anhydro당 (무수당; 당의 hydroxyl들 중 2개로부터 한 분자의 물이 떨어져서 환이 하나더 생긴 것)의 hydroxyl기를 cation중합에 방해가 되지 않게 하기 위하여 적합한 보호기 (benzyl기가 많이 사용됨)로 보호한 후 cation개시제를 사용하여 중합한 후 보호기를 떼어내어 다당을 얻는 방법이다. 이 방법은 직쇄형의 고분자량의 다당이 얻어질 뿐만 아니라 glycoside결합의 입체체어도 비교적 용이하게 할 수 있다는 장점이 있어 다당의 합성방법으로 가장 많이 이용되고 있다. 이 방법에 대해서는 다음 장에서 자세히 기술하려고 한다.

(4)효소를 이용한 다당의 합성방법은 주로 가수분해 효소의 역반응을 이용하여 다당을 합성하는 방법으로 비교적 최근에 연구되어지고 있으며 앞으로 많은 발전이 기대되는 합성방법이다. Kobayashi 등은 그림 4에 나타난 바와 같이 cellulose의 가수분해 효소인 cellulase를 이용하여 acetonitrile/ethyl acetate buffer 용액 중에서  $\beta$ -cellobiosyl fluoride를 기질로 축합반응을 행하여 반복단위가 22이상인 cellulose의 합성에 처음으로 성공하였다.<sup>10-12</sup> 최근들어 이들은 이후 효소를 이용하여 여러 종류의 다당의 합성을 시도하였는데, cellobiosyl fluoride와 lactosyl fluoride를 기질로 효소의 역반응을 이용하여 말단에 galactose를 갖는 올리고당을 합성하였으며,<sup>13</sup> 그림 5에 나타난 바와 같이 chitobiose oxazoline유도체를 기질로 chitinase를 이용하여 분자량 5만정도의 chitin 합성에 성공하였다.<sup>14</sup>

### 3. 개환중합을 이용한 다당의 화학합성

Anhydro당유도체 및 그 유사화합물인 쌍환 acetal의 개환중합은 Lewis산 또는 기타 강한 친전자성 시약 혹은 강알칼리에 의해 개시된다. Cation중합에 있어서는 monomer 중에 free hydroxyl기가 있으면 개시제의 활성이 없으므로 보호기의 도입이 필요하며 수분이나 알콜 등의 구해성이 있는 불순물을 완전히 제거할 필요가 있다.

#### 3.1 1,6-Anhydro당 유도체의 개환중합

Anhydro당의 개환중합 중에서 가장 연구가 많이 되었다. 1961년 Korshak 등,<sup>15</sup> 1963년 Shuerch 등이 연구를 시작하였다.<sup>16</sup> 1,6-Anhydro당의 개환중합은 대부분 입체규칙성의 고분자량의  $\alpha$ -형태의 다당이 얻어진다. 이

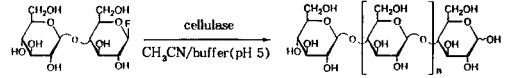


그림 4. Synthesis of cellulose type polysaccharides by enzymatic polymerization of oligosaccharide.

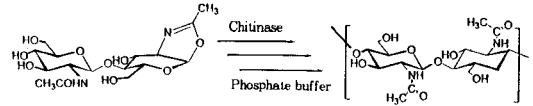


그림 5. Synthesis of chitin type polysaccharide by enzymatic polymerization using chitinase.

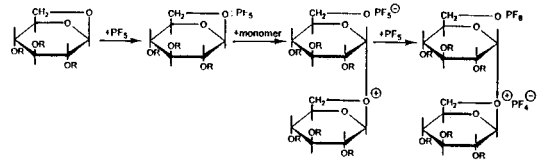


그림 6. Polymerization mechanism of 1,6-anhydro sugar derivatives.

당의 cation성 개환중합 메커니즘을 그림 6에 나타내었다.<sup>17,18</sup> PF<sub>5</sub>가 anhydro환의 산소원자에 배위하면 1,6- $\beta$ -D-glucopyranose의 C-1의 친전자성이 증가하게 되는데 이것이 중합의 개시과정이다. 다른 당의 anhydro환의 산소원자가 C-1을 공격하게 되면 anhydro환이 깨지면서 oxonium이온이 생성된다. 다음 당의 산소원자는 oxonium이온의 C-1탄소를 공격하므로서 고분자가 성장하게 된다. 이때 anhydro당의 산소원자는 C-1을 공격할 때 입체장애요인에 의해  $\alpha$ 방향으로 공격이 가능하게 되어 다당은  $\alpha$ 결합의 다당유도체가 얻어진다. 이 메커니즘은 <sup>19</sup>F 및 <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy에 의해 확립되었다.

반응은 보통 -40~-78 °C 사이의 저온에서 되는데, 중합온도가 높아지면 입체규칙성이 떨어진다. 중합촉매로는 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, SbCl<sub>5</sub>, SbF<sub>5</sub>, TiCl<sub>4</sub>, PF<sub>5</sub> 등이 사용되고 있는데, PF<sub>5</sub>가 가장 많이 사용되고 있다. 용매로는 벤젠, 톨루엔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeNO<sub>2</sub> 등이 사용되고 있다.

표 1에 여러 종류의 1,6-anhydro당유도체의 중합결과를 나타내었다. 8종의 1,6-hexose 중 tribenzyl유도체의 중합에 대해 연구가 되어진 것은 D-glucose, D-mannose, D-galactose, D-allose, D-altrose 등이다. 중합성은 표 1에 나타난 바와 같이 D-mannose monomer가 가장 높고, D-glucose > D-galactose > D-allose 순이며 D-altrose monomer의 경우 저온에서는 중합이 이루어지지 않았고, 고온에서는 규칙성이 없는 고분자가 얻어졌다. 위의 4종류의 고분자의 benzyl기를 떼어내어 얻어지는 (1-6)- $\alpha$ -D-glycan 중 mannan과 glucan은 수용성 다당이며 합성 glucan은 천연 dextran과 같이 황원-황

표 1. Polymerization of 1,6-Anhydro Sugar Derivatives

Monomer	Catalyst monomer (mole%)	Monomer solvent (g/100 mL)	Temperature (degree)	Yield (%)	Time (hours)	[ $\alpha$ ]D (degree)	[ $\eta$ ]	$\overline{DP}_n$	Ref.
Derivative of 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose									
tri-O-acetyl-	10-25	20	0			138-178	0.04		19
tri-O-benzyl-	0.8	50	-60	77	0.66	114	1.08	1800	20-23
tri-O-(p-bromobenzyl)-	1	30	-60	97	1	116	1.05	-	24
tri-O-ethyl-	12-20	10	-78	75	1	90		150	25
tri-O-methyl-	3.7	10	-78			199	-	-	25
tri-O-(p-methylbenzyl)-	1	30	-60	58		103	0.40	-	26-30
3-O-acetyl-2,4-di-O-benzyl-	9	30	-60	45	40	132	0.16		31
2,4-di-O-benzyl-3-O-(2-butenyl)-	1	30	-60	70	0.17	188	1.25		32
2,4-di-benzyl-3-O-benzyl	7	50	-60	58	19	134.3		14000( $\overline{M}_n$ )	33
Perbenzylated derivative of 1,6-anhydro-									
$\beta$ -D-allopyranose			-60	25		134			34
$\beta$ -D-altrpyranose	1	40		75				4	34
$\alpha$ -D-galacto-furanose	20-30	100		50	125	+8~-17		3	35
$\beta$ -D-galacto-pyranose	1-25	100	-60		24	104	0.6	400	28,29
$\beta$ -D-manno-pyranose	1	50	-60	90	3	58	2.6		35
cellobiose	10	50	-60	70	100	77		5800( $\overline{M}_n$ )	37
maltose	20	100	-60	70	100	98		11000( $\overline{M}_n$ )	38

표 2. Monomer Reactivity Ratios of 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-hexopyranose Tribenzylether Copolymerizations Calculated by Kelen-Tüdös Method<sup>a</sup>

Monomers 2	$r_1 = r_{\text{glucose}}$	$r_2$	$1/r_1 = k_{12}/k_{11}$	Ref.
Mannose	0.95	9.58	1.05	39
Galactose	1.41	0.31	0.71	39
Allose	2.69	0.44	0.37	40
Altrose	1.52	0.06	0.66	41

<sup>a</sup> Catalyst, PF<sub>5</sub>; solvent, CHCl<sub>3</sub>; temperature, -60 °C.

체 반응을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 합성 galactan과 allan은 물에 녹지 않으나 cellulose계의 용매에 녹는다.

1,6-Anhydro monomer의 반응성을 검토하기 위해 공중합에 대하여 연구하였는데, 저온에서의 공중합에서는 입체규칙성의 random 공중합체가 얻어진다. Kelen-Tüdös법을 이용하여 구한 monomer의 반응성비를 표 2에 나타내었다. Glucose활성말단에 대한 각 monomer의 반응성비는, mannose > glucose > galactose > allose > altrose 순이다. 이들 monomer의 반응성의 순서는 다음과 같은 여러 관점으로 해석된다. (1) 중합전후에 있어서 pyranose환의 conformation변화에 따른 axial위치의 benzyloxy기 수의 변화, (2) 1,3-diaxial 상호작용수의 변화, (3) C-2위치의 보호기가 공격해 들어오는 monomer가 cis인가 trans인가, (4) 공격하는 monomer에 유래하는 본래의 에너지장해 등이다.

Anhydro당의 중합에 있어서는 hydroxyl보호기의 영향도 크게 나타나는데, 표 1에 나타낸 바와 같이 methyl기

또는 ethyl기로 보호한 monomer는 여러 가지 촉매하에서 좋은 중합성을 나타내어 분자량이 크고 결정성이 있는 고분자가 얻어진다. Methylbenzyl기,<sup>42</sup> bromobenzyl기<sup>43</sup> 보호한 monomer는 benzyl기로 보호한 monomer와 대등한 중합성을 나타내었다. 이에 반해 acetyl기로 보호한 monomer의 경우에는 낮은 분자량의 oligomer가 얻어졌으며, trimethylsilyl기<sup>44</sup> 또는 2-butenyl기<sup>45</sup> 보호한 monomer의 경우는 중합이 진행되지 않았다.

천연에 존재하는 당에는 hydroxyl기 외에 amino기를 가지고 있는 것이 많을 뿐만 아니라 이들 다당은 여러 가지 생리활성을 나타내는 경우가 있다. 개환중합에 의한 amino다당의 합성은, amino기가 cation촉매와 반응하여 중합을 방해하기 때문에 amino기로 변환이 가능한 azide기를 갖는 monomer에 대한 중합이 연구되었다. 1,6-anhydro glucose의 C-2, C-3 또는 C-4위치에 azide기를 도입하고 나머지 2개의 hydroxyl기를 benzyl기로 보호한 monomer의 중합에서는 3-azide monomer가 높은 중합성을 나타낸 것과는 달리 2-azide와 4-azide monomer의 중합성은 낮았다.<sup>46</sup> Azide기를 갖는 다당유도체는 LiAlH<sub>4</sub>를 이용하여 azide기를 amino기로 바꾼 후 benzyl기를 떼어내면 amino다당을 얻을 수 있다.<sup>46,47</sup>

Deoxyglucose유도체의 중합에 관한 연구가 보고되고 있는데, 2-deoxy-D-glucose,<sup>48</sup> 3-deoxy-D-glucose,<sup>49</sup> 4-deoxy-D,L-glucose,<sup>50</sup> 3,4-D,L-glucose의<sup>51</sup> 1,6-anhydro당유도체는 높은 중합성을 나타내었는데, 그 중 2-deoxymonomer는 매우 높은 중합성을 나타내어 C-2위치의 치환기가 중합에 커다란 영향을 준다는 사실을 시사

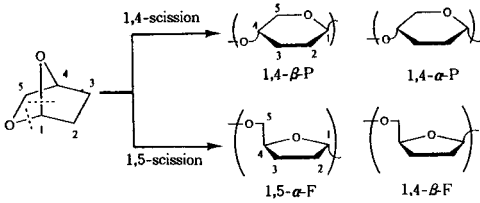


그림 7. Ring-opening polymerization of 1,4-anhydro sugar derivatives.

하고 있다.

### 3.2 1,4-Anhydro당 유도체의 개환중합

1,4-Anhydro당에는 2개의 끊어지기 쉬운 C-O결합이 있어서, 실제로 개환중합에서는 두 종류의 개환양식이 일어나기 때문에 (그림 7) 다른 anhydro당의 중합에 비해서 대단히 복잡하다. 즉, 고분자 주쇄에 pyranose환을 갖는 구조와 furanose환을 갖는 구조, 더 나아가 각각  $\alpha$  및  $\beta$  anomer구조가 존재할 가능성이 있다. 따라서 1,4-anhydro당의 개환중합에서 얻어지는 다당의 구조는 당의 종류, 중합조건, 보호기의 종류에 따라 크게 영향받는다. 표 3에 1,4-anhydro당의 개환중합 결과를 요약하였다. Schuerch 등은 methyl화 1,4-anhydro-L-arabinose 및 1,4-D-galactose의 중합이 oxocarbenium ion mechanism( $S_N1$ )에 의해 진행된다는 사실을 밝혀냈으며, 얻어진 단위구조는  $\alpha$ -L-arabinofuranoside와  $\alpha$ -L-arabinopyranoside,  $\beta$ -D-galactofuranoside와  $\beta$ -D-galactopyranoside였다.<sup>61</sup>

$S_N1$  mechanism이면서 oxocarbenium ion에 대한 monomer공격이 한 방향으로 제한되어 있다. 이에 반해, benzyl화 1,4-anhydro galactose의 중합에서는  $\beta$ -furanoside단위가 우선적으로 생성됨에 따라 oxonium ion mechanism( $S_N2$ )으로도 중합이 진행된다는 사실이 알려졌다.<sup>62,63</sup>

1,4-Anhydro당 중에서 가장 흥미로운 중합거동을 보이는 것은 1,4-anhydro ribose유도체이다. Ribose는 C-2와 C-3위치의 hydroxyl기가 cis이기 때문에 acetal보호가 가능하다. Benzylidene 및 isopropylidene기로 보호한 1,4-anhydro ribose의 중합에서는 표 3에 나타낸 바와 같이 촉매의 종류에 따라 pyranose 및 furanose 단위구조의 입체규칙성 다당 유도체가 얻어졌다. 이에 반해서, benzyl기로 보호한 1,4-anhydro ribose의 저온중합에서는 촉매의 종류에 관계없이 (1 $\rightarrow$ 5)- $\alpha$ -furanose형태의 고분자가 얻어진다. 이는 acetal로 보호한 monomer의 경우 환의 비틀림이 있는데 반해서 benzyl화 monomer에서는 비틀림이 완화되고 benzyloxy기가 전자 흡인성이기 때문에 열역학적으로 유리한 furanose환이 생성되고 중합속도도 아주 빠르다. 이들 다당유도체를 탈보호하면 각각 (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -ribopyran과 (1 $\rightarrow$ 5)- $\alpha$ -ribo-

표 3. Polymerization of 1,4-Anhydro Sugar Derivatives in Dichloromethane

1,4-Anhydro sugar	Protective group	Catalyst	Temp. (°C)	Structure	$\overline{DP}_n$	Ref.
D-glucose	benzyl	PF <sub>5</sub>	-78	$\alpha$ -P(74%)	69	52
	benzyl	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	16	$\beta$ -P(78%)	22	53
	benzyl	SbCl <sub>5</sub>	-78	$\alpha$ -F(100%)	25	54
D-galactose	methyl	PF <sub>5</sub>	-78	$\beta$ -F, $\beta$ -P	90	55
	benzyl	PF <sub>5</sub>	-78	$\beta$ -F(79%)	8	54
L-arabinose	methyl	PF <sub>5</sub>	-78	$\alpha$ -F, $\alpha$ -P	91	55
	methyl	PF <sub>5</sub>	-78	$\alpha$ -F(94%)	604	56
	benzyl	SbCl <sub>5</sub>	0	$\alpha$ -F(93%)	19	56
	benzyl	SbCl <sub>5</sub>	-20	$\beta$ -F(75%)	33	56
	benzylidene	SbCl <sub>5</sub>	-40	$\beta$ -P(100%)	195	57
D-ribose	isopropylidene	SbCl <sub>5</sub>	-60	$\beta$ -P(100%)	398	58
	methyl	PF <sub>5</sub>	-78	$\beta$ -P(100%)	145	58
	methyl	BF <sub>3</sub> O·OEt <sub>2</sub>	-40	$\alpha$ -F(100%)	775	58
	benzyl	BF <sub>3</sub> O·OEt <sub>2</sub>	-40	$\alpha$ -F(100%)	1740	58
D-xylose	benzyl	BF <sub>3</sub> O·OEt <sub>2</sub>	-60	$\alpha$ -F(100%)	478	59
D-lyxose	benzyl	SbCl <sub>5</sub>	-60	$\alpha$ -F(100%)	8	60

P : Pyranosidic unit, F : Furanosidic unit.

furan이 얻어진다.

Benzyl화 1,4-anhydro xylose를 저온에서 PF<sub>5</sub> 또는 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>를 이용하여 중합하면  $S_N2$  mechanism에 의해 (1 $\rightarrow$ 5)- $\alpha$ 형의 고분자를 얻는다. SbCl<sub>5</sub>에 의한 중합에서는  $\beta$ 구조가 섞여 있는 고분자가 얻어지는데, 탈 benzyl화한 고분자와 천연 xylan의 <sup>13</sup>C-NMR spectra로부터 합성 xylan 중의  $\beta$ 구조는 천연물과 달리 (1 $\rightarrow$ 5)- $\beta$ -xylopyranose단위임이 증명되었다. 1,4-Anhydro lyxose 유도체에서는, benzyl화 monomer가 입체규칙성의 (1 $\rightarrow$ 5)- $\beta$ -furanose형의 고결정성 고분자가 얻어졌으며, methyl화 monomer로부터는 입체규칙성 고분자가 얻어지지 않았다.

위의 결과로부터, 1,4-anhydro당의 중합에 있어서는 보호기의 종류 및 위치, 촉매의 종류, 중합온도, 중합 mechanism에 따라 얻어지는 고분자의 구조가 영향을 많이 받는다. 따라서, 입체규칙성 고분자를 얻을 수 있는 조건은 한정되어, 특히 cellulose형 다당을 합성하는 것은 매우 곤란하며 (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -ribopyranan이 유일한 cellulose형 합성다당이다.

### 3.3 기타 Anhydro당 유도체의 개환중합

그림 8과 표 4에는 1,6- 및 1,4-anhydro당외의 기타 anhydro당 중합의 예를 나타내었다. Schuerch 등은 oxirane환을 갖는 쌍환형 anhydro당 유도체, 1,2-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranose 및  $\beta$ -D-mannopyranose의 중합을 연구하였다. 1,2-anhydro glucose monomer의 PF<sub>5</sub>에 의한 저온중합에서는 90%의  $\beta$ 결합을 갖는 고분자가 얻어졌으며, benzyl기를 떼어낸 후 <sup>13</sup>C-NMR spectra는 천연의 (1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopyranan과 일치했다고 보고하였다. 1,2-Anhydro

## 4. 결 론

다당의 합성 방법들은 각각 특성을 가지고 있다. 따라서 합성하고자 하는 다당의 구조, 분자량, 규칙성 등의 특성을 고려한 후 합성방법을 선택하는 것이 바람직하다. 그동안 많은 새로운 다당의 화학 합성법이 개발되어 왔다. 특히 anhydro당의 개환중합에서 합성되지 않았던 cellulose형 ((1→4)-β형) 다당이 효소를 이용한 축합법에 의해 합성에 성공하였으며, 또한 개환중합법에 의해 여러 형태의 다당이 합성되고 있다.

하지만, 지금까지 합성된 다당은, 합성방법의 제약으로 단순한 구조를 갖는 것에 한정되어 있다. 앞으로의 문제는 천연 다당과 같은 다양한 구조를 갖는 다당의 합성방법을 개발하고 확립하는 것이 중요하다고 할 수 있을 것이다. 또한 엄격히 제어된 2종류 이상의 당단위로 구성되는 헤테로 다당의 합성뿐만 아니라, 다당과 단백질, 지질, 핵산 등과의 복합체 합성도 점점 중요성을 더할 것이다.

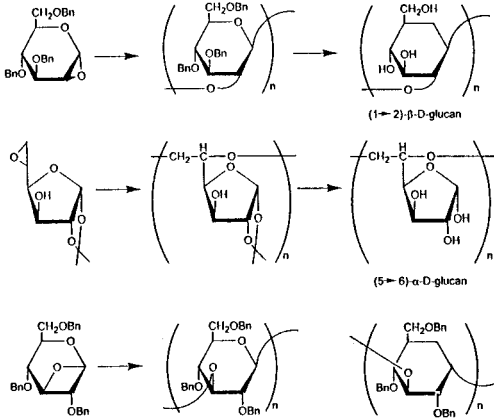


그림 8. Ring-opening polymerization of anhydro sugars having three or four-membered rings.

표 4. Polymerization of Anhydro Sugar Derivatives Having Three- or Four-Membered Ring

Monomer	Catalyst	Solvent	Stereoregularity	DP <sub>n</sub>	Ref.
1,2-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranose	PF <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$\beta$ (~90%)	25	64
1,2-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranose	t-BuOK/ 18-crown-6	toluene	$\alpha$	0.15 <sup>a</sup>	65
5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose	KOH	benzene	high	16	66
5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-allofuranose	CsOH	benzene	high	18	67
1,3-anhydro-2,4,6-tri-O-benzyl- $\beta$ -D-glucofuranose	PF <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	$\alpha$ (80%)	0.07 <sup>a</sup>	68
3,5-anhydro-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-xylofuranose	AlEt <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O	toluene	$\beta$ (91%)	0.08 <sup>a</sup>	68
	PF <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	high	65	69

<sup>a</sup>  $[\eta]_{\text{CHCl}_3}^{25}$  (dL/g).

mannose monomer는 lewis산, 배위축매, 강염기 등에 의해 중합한 후 보호기를 떼어내어 (1→2)-D-mannopyranan을 얻었다. 한편 5,6-anhydro당 유도체를 중합하여 천연에 존재하지 않는 비기수분해성의 polyether를 main chain으로 하는 합성다당을 얻었다. 1,3-Anhydro glucose유도체는 PF<sub>5</sub>에서 중합하면 주로  $\alpha$ -결합을 갖는 고분자가, AlEt<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O 축매 하에서는  $\beta$ -glucan이 얻어진다. 1,3-Anhydro mannose유도체 Lewis산에 의한 중합에 대해서도 보고되었다.

3,5-Anhydro xylose유도체 중합에서는 oxetan환의 한방향으로 탄소-수소결합이 선택적으로 끊어져 입체규칙성의 (3→5)-xylan이 얻어진다는 사실을 <sup>13</sup>C-NMR spectra를 이용하여 증명하였다.

## 참 고 문 헌

1. J. Hamuro, M. Rollinghaff, and H. Wagner, *Cancer Res.*, **38**, 3080 (1978).
2. I. Sugawara, K. C. Lee, and M. Wong, *Cancer Immunol. Immunother.*, **16**, 137 (1984).
3. C. Konno, K. Sugiyama, M. Kano, M. Takahashi, and H. Hikino, *Planta Medica*, **50**, 434 (1984).
4. S. Koto, T. Uchida, and S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 2520 (1973).
5. K. C. Nicolano, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, and J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4189 (1984).
6. S. Hag and W. J. Whelan, *J. Chem. Soc.*, 4543 (1956).
7. E. Huseman and G. Muller, *Makromol. Chem.*, **91**, 212 (1966).
8. A. F. Bochkov and N. K. Kochekov, *Carbohydr. Res.*, **39**, 355 (1975).
9. N. K. Kochetkov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva, and A. V. Denchenko, *Carbohydr. Res.*, **212**, 77 (1991).
10. S. Kobayashi, K. Kashiwa, T. Kawasaki, and S. Shoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3079 (1991).
11. S. Kobayashi, T. Kawasaki, K. obata, and S. Shoda, *Polymer Preprint (Japan)*, **41**(3), 1094 (1992).
12. S. Kobayashi, T. Kawasaki, K. obata, and S. Shoda, *Polymer Preprint (Japan)*, **41**(7), 2418 (1992).
13. K. Obata, T. Kawasaki, S. Shoda, and S. Kobayashi, *Polymer Preprint (Japan)*, **41**(7), 2415 (1992).
14. S. Kobayashi, *Abstracts of 36th IUPAC Intern. Sympo. Macrom.*, 518 (1996).
15. V. V. Korshak, D. P. Golova, V. A. Sergeev, N. M. Merlis, and R. Y. Shneer, *Vysokomol. Soed.*, **3**, 477 (1961).
16. C.-C. Tu and C. Shuerch, *Polym. Lett.*, **1**, 163 (1963).
17. V. V. Korshak, V. A. Sergeev, Ya. A. Surna, and R. Ya. Pernikis, *Vysokomol. Soed.*, **5**, 1593 (1963).

18. C. Schuerch, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **39**, 157 (1981).
19. J. Zachoval and C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1165 (1969).
20. J. W. P. Lin and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Part A1*, **10**, 2045 (1972).
21. C. Schuerch and T. Uryu, *Macromol. Synth.*, **4**, 151 (1972).
22. T. Uryu, H. Tachikawa, K. I. Ohaku, K. Terui, and K. Matsuzaki, *Macromol. Chem.*, **178**, 1929 (1977).
23. T. Uryu, K. Ito, K. Kobayashi, and K. Matsuzaki, *Macromol. Chem.*, **80**, 1509 (1979).
24. H. Ito, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **19**, 43 (1981).
25. E. R. Ruckel and C. Schuerch, *J. Org. Chem.*, **31**, 2233 (1966).
26. J. W. P. Lin and C. Schuerch, *Macromolecules*, **6**, 320 (1973).
27. W. H. Lindenberger and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **11**, 1225 (1973).
28. K. Kobayashi and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **15**, 913 (1977).
29. R. Eby, K. Kobayashi, and C. Schuerch, *Biopolymers*, **16**, 415 (1977).
30. H. Ito and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **16**, 2217 (1978).
31. K. Kobayashi, H. Sumitomo, and A. Yashi, *Macromolecules*, **12**, 1019 (1979).
32. H. Ito and C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5797 (1979).
33. K. Hatanaka, S. C. Song, A. Maruyama, T. Akaike, and H. Kuzuhara, *J. Carbohydr. Chem.*, **11**, 1027 (1992).
34. T. Uryu, K. Hatanaka, K. Yoshinari, and K. Matsuzaki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **20**, 343 (1982).
35. H. Ito, V. Marousek, and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **17**, 1299 (1977).
36. T. Uryu, H. Libert, J. Zachoval, and C. Schuerch, *Macromolecules*, **3**, 345 (1970).
37. B. Veruovic and C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **14**, 199 (1970).
38. V. Masura and C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **15**, 65 (1970).
39. H. Ito, V. Marousek, and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **16**, 2217 (1978).
40. T. Uryu, Y. Sakamoto, K. Hatanaka, and K. Matsuzaki, *Macromolecules*, **17**, 1307 (1984).
41. T. Uryu, K. Hatanaka, K. Yoshinari, and K. Matsuzaki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **20**, 343 (1982).
42. H. Ito and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **16**, 2217 (1978).
43. H. Ito and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **19**, 43 (1981).
44. H. Ito and C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5797 (1979).
45. T. Uryu, K. Hatanaka, K. Yoshinari, and K. Matsuzaki, *일화지*, 1638 (1982).
46. T. Uryu, K. Hatanaka, K. Matsuzaki, and H. Kuzuhara, *Macromolecules*, **16**, 853 (1983).
47. T. Uryu, K. Hatanaka, K. Matsuzaki, and H. Kuzuhara, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **21**, 2203 (1983).
48. K. Hatanaka, S. Kanazawa, T. Uryu, and K. Matsuzaki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **22**, 1987 (1985).
49. K. Kobayashi and H. Sumitomo, *Macromolecules*, **16**, 710 (1983).
50. M. Okata, H. Sumitomo, and K. Ogasawara, *Polymer Preprint*, **31**, 1241 (1982).
51. M. Okada, H. Sumitomo, and K. Ogasawara, *Polym. J.*, **14**, 815 (1982).
52. F. Micheel, O. E. Brodde, and K. Reinking, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 124 (1974).
53. F. Micheel and O. E. Brodde, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 702 (1975).
54. T. Uryu, C. Yamaguchi, K. Morikawa, K. Terui, T. Kanai, and K. Matsuzaki, *Macromolecules*, **18**, 599 (1985).
55. J. Kops and C. Schuerch, *J. Polym. Sci., Part C*, **11**, 119 (1965).
56. Y. Koyama, K. Harima, K. Matsuzaki, and T. Uryu, *J. Polym. Chem. Ed.*, **23**, 2989 (1985).
57. T. Uryu, K. Kitano, K. Ito, J. Yamanouchi, and K. Matsuzaki, *Macromolecules*, **14**, 1 (1981).
58. T. Uryu, K. Kitano, J. Yamanouchi, T. Kato, S. Higuchi, and K. Matsuzaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6865 (1983).
59. T. Uryu, J. Yamanouchi, S. Hayashi, H. Tamaki, and K. Matsuzaki, *Macromolecules*, **16**, 320 (1983).
60. A. Hagino, S. Yoshida, T. Shinpucu, K. Matsuzaki, and T. Uryu, *Macromolecules*, **19**, 1 (1986).
61. J. Kops and C. Schuerch, *J. Polym. Sci. Part C*, **11**, 119 (1965).
62. T. Uryu, C. Yamaguchi, K. Morikawa, T. Kanai, and K. Matsuzaki, *Macromolecules*, **18**, 599 (1985).
63. T. Uryu, T. Kanai, and K. Matsuzaki, *Polymer Preprint*, **31**, 304 (1982).
64. P. F. Sharkey, R. Eby, and C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **96**, 223 (1981).
65. H. Yamaguchi and C. Schuerch, *Biopolymers*, **19**, 297 (1980).
66. T. Uryu, K. Kitano, and K. Matsuzaki, *Makromol. Chem.*, **180**, 1135 (1979).
67. T. Uryu, K. Kitano, and K. Matsuzaki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **20**, 2181 (1982).
68. H. Ito and C. Schuerch, *Macromolecules*, **14**, 246 (1981).
69. F. Micheel and O.-E. Brodde, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 702 (1974).