

β -Cyclodextrin 유도체의 합성

안종일 · 최하영 · 임완빈 · 문호상

국립기술품질원

Syntheses of β -Cyclodextrin derivatives

Chong Il Ahn, Ha Young Choi, Wan Bin Im, Ho Sang Moon

Organic Chemistry Division, National Institute of Technology and Quality, Kwacheon 427-010, Korea

Abstract

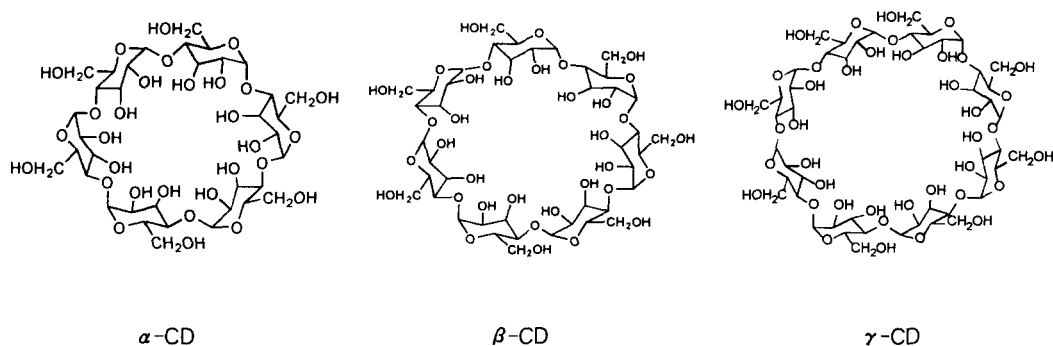
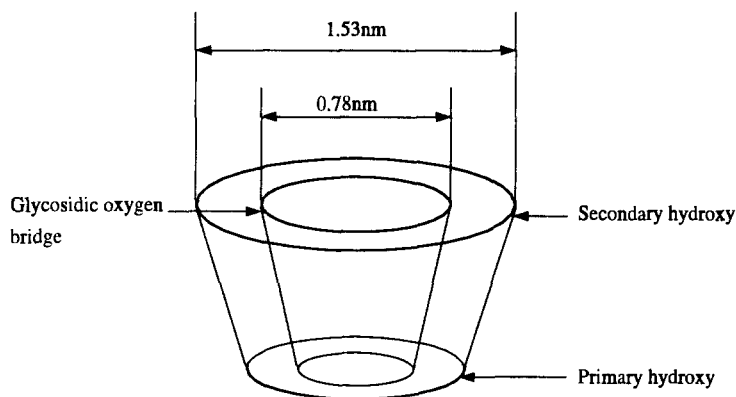
Cyclodextrin are obtained from starch by enzymatic degradation. The three best characterize forms are α, β, γ cyclodextrin consisting of 6, 7, and 8 D-glucose units, respectively. Each of the glucose units are in the rigid C1 chair conformation and are linked by $\alpha 1,4$ bonds. This geometry gives the cyclodextrin the shape of a hollow truncated cone with the wider side formed by the secondary 2- and 3-hydroxy groups and the narrower side by the primary 6-hydroxy group. The most characteristic property of the cyclodextrin is their ability to form inclusion complexes with a wide range of guest moleculars. We syntheses per-6-substituted β -cyclodextrin derivatives and investigate structures, spectroscopic properties. The substituted materials are piperidine, piperazin, morpholine. The synthetic compound showed a good solubility than natural β cyclodextrin in organic solvents such as methylene chloride, methanol, ethanol, etc.

1. 서론

Cyclodextrin(CD)은 녹말 효소(cyclodextrin transglycosylase)의 가수분해에 의해서 생성되는 고리형태의 구조로서 α, β, γ 이성질체로 존재한다. 이러한 CD는 분자내에 소수성인 cavity를 가지고 있는 단분자 host 화합물로서 cavity내에 여러 가지 약물과의 포접 화합물을 형성하는 특징이 있다. 따라서 CD는 수용성 및 고체상태에서 포접 화합물을 형성함으로써 난용성 약물에 대한 용해성, 흡수성 및 안정성의 개선이나 자극성의 경감등 약물의 물리화학적 성질을 변형시키는 것으로 알려져 있다.

CD의 초기 연구는 1891년 Viller에 의해 녹말

의 분해물로 분류되었고 1904년 Schardinger에 의해 cyclic oligosaccharides로써 특징지어졌다. 화학구조는 glucose를 단위로 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 결합에 의해 연결되어 전형적인 C1 chair form을 이루고 있고, geometry를 살펴보면 원추가 잘린 도넛 모양으로 넓은 바깥쪽에는 secondary hydroxy group (glucose unit의 2, 3- carbon)이 있고 좁은 바깥쪽에는 primary hydroxy group(glucose unit의 6-carbon)이 위치한다. CD는 glucose의 단위 수에 따라 크기와 종류가 결정되는데, cavity의 수소와 glucosidic oxygen bridge는 비결합 전자쌍으로써 cavity 안쪽으로 높은 전자밀도를 형성하여 Lewis base성질을 가지며 물에 비해서 소수성인 반면, 표면은 OH기의 존재에 따라 친수성을 가진다.

Fig. 1. Structures of α , β and γ cyclodextrinsFig.2. Functional structure of β -cyclodextrin

β -CD의 가장 큰 특성은 β -CD 자신이 host 분자로 작용 하여 guest molecular inclusion complex를 형성한다는 것이다.¹⁻³⁾ CD의 cavity는 분자나 이온간의 결합을 할 때 상대적으로 약하고 덜 선택적인 상호작용을 하면서 포접 화합물을 형성하는데 이때 substrate와 host의 binding에 대한 주된 force는 다음과 같다.⁴⁾ 즉 vander Waals interaction으로 hydrophobic interaction이 guest 분자와 host 사이에 작용하는데, 이는 substrate의 molar rotation이 그것의 극성도와 관계를 갖기 때문이다. 수소결합은 CD의 OH 기와 guest 사이의 작용이고, complex 과정에서 cavity로부터 물 분자에서 높은 에너지를 내며 release하며, 또한 CD로부터 고리에서의 strain energy를 방출한다는 등의 이론이 있다.

이러한 포접 화합물 현상은 guest 분자의 steric effect와 microenvironmentally 변화가 문제점으

로 노출되는 반면, geometric capacity와 guest 분자의 극성도 그리고 온도는 complex를 안정하게 하는 주요 요인으로 작용한다. Geometric은 화학적 요소보다 cavity에 침투하는 guest 분자의 종류에 영향을 받는다.⁵⁾ 즉, guest 분자가 너무 작으면 cavity와 전혀 결합을 하지 않거나 그대로 통과하고 너무 크면 guest 분자의 side chain이 cavity 안으로 들어와 complex를 이룬다. 그리고 guest 분자의 극성도가 물보다 낮을 때 포접 화합물이 만들어지며⁶⁾ 또한 guest 분자의 소수성도에 비례한다. 그러나 소수성이 너무 크면 complex를 이룰 수 없다. CD는 안정성의 개선 등 약물의 물리화학적 성질을 개선시키는 것으로 알려져 있으며, 특히, β -CD은 천연에 존재하는 관계로 쉽게 사용되고 있다.⁷⁾

본 연구에서는 β -CD의 6번 위치의 hydroxy기가 다른 위치에 있는 hydroxy기 보다 반응성이 크

다는 점에 착안하여, β -CD의 6번 위치의 hydroxy기에 좋은 이탈기를 치환시켜 새로운 형태의 화합물을 합성하려고 시도하였다. 즉 β -CD의 6번 위치의 hydroxy기를 모두 다른 기로 치환시켜 새로운 형태의 multi-substituted- β -CD 유도체를 합성하고자 하였다

2. 실험방법

2.1. 시약 및 기기

β -CD는 Aldrich Chemical 사 제품을 사용하였고, 모든 시약은 1급 시약을 사용하였으며, 합성 물질 분리는 PLC plate silica gel 60F(Merck 사, 두께 2mm, 넓이 20x20cm)를 사용하였고, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spectra는 Varian Gemini 200 (200MHz) spectrometer로 분석하였는데, CDCl_3 , DMSO-d_6 , D_2O 를 용매로, TMS, DSS를 내부표준 물질로 각각 선정하여 측정단위는 δ (ppm)로 나타내었다.

2.2. Mono-substituted- β -CD 유도체의 합성.

2.2.1. Mono-6-tosyl- β -CD(1a)

동결 건조한 β -CD (10g, 8.81mmol)을 pyridine (100ml)에 용해시킨후 tosyl chloride (1.68g, 8.81mmol)을 서서히 첨가하고 40분간 교반하면서 반응시키고 반응이 완결되면 물(5ml)를 넣고 회전 증발기로 용매를 제거 한 후 아세톤(300ml)을 첨가하여 침전된 흰색의 고체를 얻었으며, 물(50ml)로 재결정 하여 1a를 얻었다.

수득량: 3.5g(31%), mp 181-183°C: $^1\text{H NMR}$ (200MHz, δ =ppm, DMSO-d_6) 2.43 (s,3H,-CH₃), 3.35 (m,7H), 3.52-3.85 (m,27H), 4.21-4.51 (m,14H), 4.91(s,7H,C1-H), 5.81(bs, 14H,2,3-OH), 7.45(d,2H,J=7.3Hz,-ph), 7.78 (d,2H,J=7.6Hz,-ph): $^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, δ = ppm, DMSO-d_6) 21.4, 60.1, 72.3, 72.6, 73.2, 81.1, 102.2, 127.8, 130.1, 132.9, 144.9

2.2.2. Mono-6-iodo- β -CD(1b)

중류수(50ml)에 mono-6-tosyl β -CD (1.0g, 0.84mmol)과 DMF(5ml)를 넣고 NaI를 과량 첨가한 후 100°C에서 3시간 동안 반응시키고, 회전 증발기에서 용매를 제거 한 다음, 소량의 아세톤을 첨가하여 결정화 하고, 75% 에탄올수용액으로 재결정하여 1b를 얻었다.

수득량: 560mg(54%): $^1\text{H NMR}$ (200MHz, δ =ppm, DMSO-d_6) 3.32 (m,7H), 3.51-3.87 (m,27H), 4.23-4.61 (m,14H), 4.91 (s, 7H, C1-H), 5.81 (bs,14H, 2,3-OH): $^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, δ =ppm, DMSO-d_6) 9.7, 60.1, 71.1, 72.1, 72.3, 86.1, 102.2

2.3. Per-6- substituted- β -CD의 합성

2.3.1. Per-6-iodo- β -CD (2a)

DMF (150ml)에 triphenyl phosphine (21g,80.1mmol)을 넣고, 요오드(21g, 89.1mmol)을 첨가하여 500°C에서 1시간 동안 교반 한 후에 β -CD (6.0g,5.3mmol)을 부가하고 70°C에서 18시간 동안 반응을 시킨 다음 회전증발기에서 용매를 약 30ml로 농축한 후에, 메탄올(32ml)에 Na(2.1g)을 넣어 만든NaOMe용액을 서서히 적가하고 30분간 교반 한다. 메탄올(500ml)을 첨가하여 침전물을 얻은 후 메탄올로 재결정하여 2a를 얻었다.

수득량 : 9.2g (91.2%), mp: 258-259°C: $^1\text{H NMR}$ (200MHz, δ =ppm, DMSO-d_6) 3.28- 3.45(m,14H), 3.53-3.64(m,14H), 3.81(d,7H,J=9.9Hz), 4.99 (d,7H,J=2.7Hz), 5.95(s,7H,-OH), 6.06(d,7H,J=6.3Hz,-OH): $^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, δ =ppm, DMSO-d_6) 9.7, 71.1, 72.1 73.3, 86.1, 102.3

2.3.2. Per-6-piperidin- β -CD (3a)

DMF(60ml)에 piperidine (2.6ml, 2.6mmol)와 촉매 트리에틸아민을 넣고 30분간 교반 하면서 per-6-iodo- β -CD(500mg, 0.26mmol)을 서서히 첨가하고 600°C에서 24시간 동안 반응시키고 회전증발기에서 DMF를 제거하고 아세톤으로 침전을 얻은 뒤 에탄올에 재결정하여 3a를 얻었다.

수득량: 300g(73.9%), mp 255-256°C: $^1\text{H NMR}$ (200MHz, δ =ppm, DMSO-d_6) 1.22-1.78 (m,28H), 2.18-2.87 (m,28H), 3.13-3.45(m,14H), 3.52-3.84

(m,28H), 4.91 (bs,7H,C1-H), 5.71-6.11 (m,14H, 2,3-OH); IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 2934, 2854, 2782, 1670, 1446, 1380, 1163

2.3.3. Per-6-piperazin- β -CD (4a)

DMF(60ml)에 piperazine (226mg, 2.6mmol)와 촉매 트리에틸아민을 넣고 30분간 교반 하면서 per-6-iodo- β -CD (500mg, 0.26mmol)을 서서히 첨가하고 60°C에서 24시간 동안 반응시키고 회전증발기에서 DMF를 제거하고 아세톤으로 침전을 얻은 뒤 에탄올에 재결정하여 4a를 얻었다.

수득량: 290g(66.9 %) ; ^1H NMR (200MHz, δ =ppm, DMSO- d_6) 2.18-2.87 (m,56H), 3.13-3.45 (m,14H), 3.52-3.84 (m,28H), 4.91 (bs,7H,C1-H), 5.71-6.11 (m,14H, 2,3-OH)

2.3.4. Per-6-morpholin- β -CD (5a)

DMF(60ml)에 morpholine (227mg, 2.6mmol)와 촉매 트리에틸아민을 넣고 30분간 교반 하면서 per-6-iodo- β -CD (500mg, 0.26mmol)을 서서히 첨가하고 60°C에서 24시간 동안 반응시키고 회전증발기에서 DMF를 제거하고 아세톤으로 침전을 얻은 뒤 에탄올에 재결정하여 5a를 얻었다.

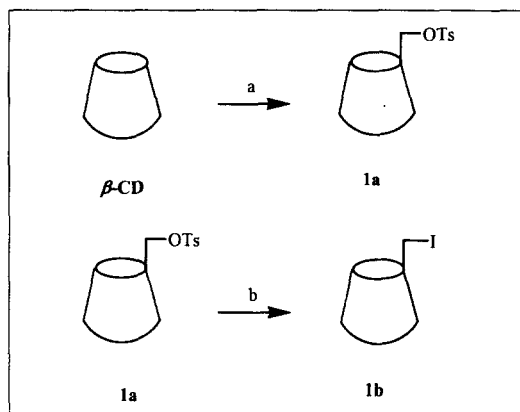
수득량: 307mg(71%) ; ^1H NMR (200MHz, δ =ppm, DMSO- d_6) 2.18-2.87 (m,56H), 3.13-3.45 (m,14H), 3.52-3.84 (m,28H), 4.91 (bs,7H,C1-H), 5.71-6.11 (m,14H, 2,3-OH)

3. 결과 및 고찰

β -CD의 6번 위치에 있는 7개의 hydroxy기 중 1개를 tosyl기로 보호한 뒤 omeprazole로 치환 하였지만 반응이 일어나지 않았다. 그리고 tosyl기로 보호한 β -CD를 여러 형태의 아민류와 반응시켰으며, 이와 같은 결과를 바탕으로 tosyl기로 보호한 β -CD에 tosyl기를 요오드로 치환 하여 같은 형태의 반응을 시도하였다.

β -CD의 6번 위치의 7개의 hydroxy기 중 하나만을 선택적으로 tosyl기로 치환하여 새로운 형태의 mono-tosyl- β -CD를 합성하였고, 얻어진

생성물의 tosyl기를 요오드로 치환한 mono-iodo- β -CD를 합성하였다. 이러한 mono-substituted- β -CD 화합물은 6위치에 좋은 이탈기가 치환되어 있어 생리활성이 있는 물질과 반응시켜 새로운 형태의 약물을 합성 할 수 있었으며, 합성된 화합물은 β -CD가 결합되어 있으므로 물에 대해 좋은 용해도를 가질 것으로 예상 되었다.

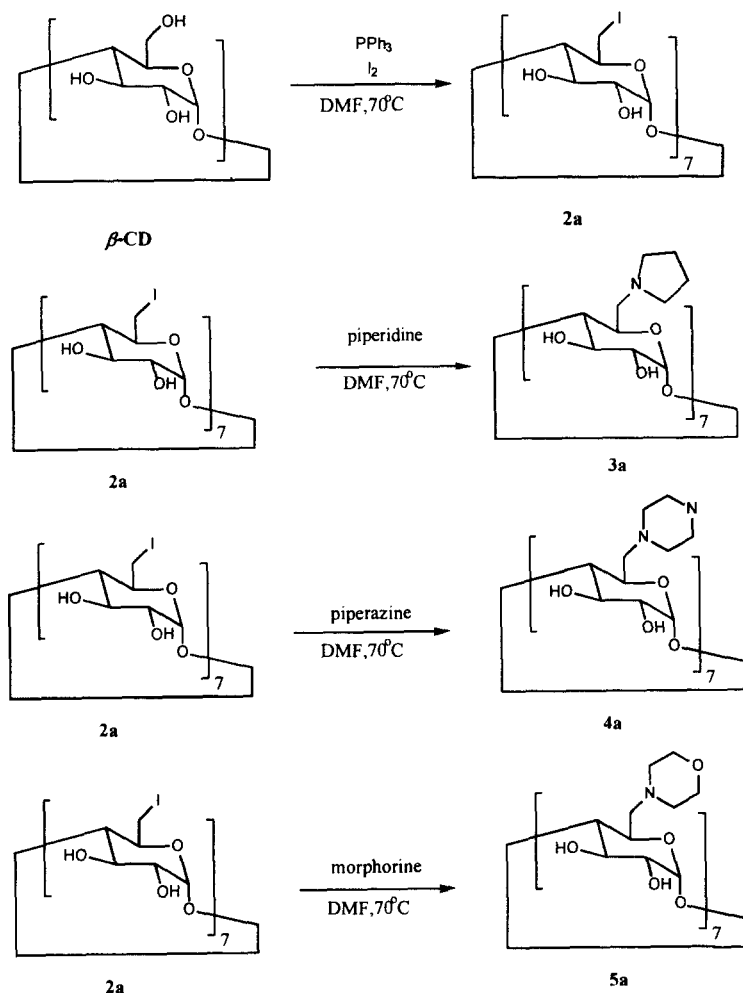


Scheme 1.a)pyridine, tosyl chloride, rt, 40min; b)DMF/H₂O, NaI, 100°C, 3hr

β -CD의 6번 위치에 있는 7개의 hydroxy기를 모두 치환하여 β -CD의 물성을 변화 시키고 다른 형태의 β -CD유도체를 합성 함으로써 β -CD와는 다른 물성을 가지며, 또한 β -CD의 가장 큰 특성이자 할 수 있는 유기물과의 inclusion complex 형성에 어떠한 영향을 미치는지 알아볼 수 있을 것이다. 그리고 β -CD의 6번 위치에 있는 7개의 hydroxy기를 다양한 형태의 치환기로 변형 함으로써, 이를 기초로 β -CD가 사용되고 있는 여러 분야에 적용 할 수 있을 것이다.

4. 결론

β -CD의 6번 위치의 7개의 hydroxy기 중 하나만을 선택적으로 tosyl기로 치환하여 새로운 형태의 mono-tosyl- β -CD를 합성하였고, 얻어진 생성물의 tosyl기를 요오드로 치환한 mono-iodo- β -CD를 합성하였으며, Per-6-substituted- β -CD의 합성에서는 β -CD의 6번 위치의 hydroxy기를



Scheme 2.

요오드로 치환한 Per-6-iodo- β -CD를 합성하여 Per-6-iodo- β -CD의 요오드를 각각 piperidine, piperazin, morpholine으로 치환하여 Per-6-piperidin- β -CD, Per-6-piperazin- β -CD, Per-6-morpholin- β -CD를 합성할 수 있었다.

문헌

1. Wolfram Saenger, Cyclodextrin Inclusion Compound in Research and Industry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 344-362(1980)
2. Song Li, William C. Purdy, Cyclodextrins and Their Applications in Analytical chemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 1457-1470(1992)
3. Robert L. VanEtten, John F. Sebastian, George A. Clowes, and Myron L. Bender, Acceleration of Phenyl Ester Cleavage by Cycloamylase. A Model for Enzymatic specificity, *J. Am. Soc.* 89, 3242-3253(1967)
4. John A. Thoma and D.E. Koshland, JR, Competitive Inhibition by substrate during Enzyme Action. Evidence for the Induced-fit Theory, *J. Am. Chem. Soc.* 82,

- 3329(1959)
5. M.L.Bender, M.Komiyama, Cyclodextrin chemistry.(Reactivity and Structure Concepts in organic chemistry) Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York 1978. Iwao Tabushi, Kazuhiro Shimokawa, Kahee Fujita, ; Specific Bifunctionalization on Cyclodextrin, Tetrahedron Lett, 18, 1527-1530(1977)
6. Ronald Breslow, James B. Doherty Genevieve Guillot, Carol Lipsey, ; - Cyclodextrinylbisimidazole a Model for Ribonuclease, J. Am. Soc. 10, 3227-3229(1978)
7. Peter R. Ashton, Rainer Koniger, J. Fraser Stodart, J. Org. Chem. 61, 903-907(1996)