

Octyldimethyl p-aminobenzoate 와 β -Cyclodextrin 의
包接化合物에 관한 研究

李昌鶴 · 蘇富永 · 金永洙

나드리 化粧品 研究室

A Study on the Inclusion Complexation of Octyldimethyl
p-aminobenzoate with β -Cyclodextrin

Lee, Chang-Hak · So, Boo-Young · Kim, Young-Soo

Nadri Cosmetics Laboratory

(Received Apr. 10, 1989)

ABSTRACT

Inclusion complex formation of octyldimethyl p-aminobenzoate with β -cyclodextrin in aqueous solution and in the solid state was studied by the solubility method, spectroscopic (UV, FT-IR) and X-ray diffractometry.

The solid complex of octyldimethyl p-aminobenzoate with β -cyclodextrin was obtained in molar ratio of 1:2 (guest/host). A spatial relationship between host and guest molecule was clearly reflected in the magnitude of the apparent stability constant (K') and in the stoichiometry of the inclusion complex.

Furthermore, a typical type Bs phase-solubility diagram was obtained for octyldimethyl p-aminobenzoate and β -cyclodextrin in water at 25°C.

The results indicated that the solubility of the guest molecule was higher by the formation of β -cyclodextrin inclusion complex.

I. 緒 論

Cyclodextrin (이하 CyD)은 “schardinger de-

xtrin” 혹은 “cycloamylose”라고 불리는 環狀 oligo糖 同族體이며, 構成單位로 D-glucopyranose가 環狀으로 α -1,4 結合된 것으로서 單位數가 6, 7, 8 個인 것을 각각 α -, β -, γ -CyD라 通稱한다.

CyD는 1891년 Villiers에 의해 發見 되었으며¹⁾ 耐酸性이고 結晶성이 卓越하여 發見 당시에는 cellulolin이라 불리웠다. 그후 Schardinger가 CyD를 生成해 내는 bacillus macerans amylase를 利用하여 α -, β -CyD를 分離해 내어 그에 대한 研究는²⁾ 急速한 進展을 가져왔다. 요오드 및 各種 有機 溶媒와의 複合體 形成作用이 이때 알려지게 되었으나, CyD에 대한 最初의 關心은 構造解明에 局限되었었다.

그러나 構造解明이 容易하지 않아 그후 1950년에 Freudenberg와 French 등의 研究結果³⁾ 現在와 같은 CyD構造를 確立하게 되었고, 利用開發研究가 점차 進展된 것은 1950년 이후였다. Cramer가 色素의 安定化를 報告⁴⁾ 한 다음 包接化合物 形成能을 利用한 研究가 活潑하게 行하여 졌다. 最近에 이르러 CPC社의 製造法 開發에 따라 CyD의 特異한 構造가 酵素 모델 혹은 觸媒로서 認定되어, 包接現狀의 精密한 解析이 行하여져 多樣한 研究結果가 報告되었으나, β -CyD의 難溶性 問題와 높은 價格으로 因해 利用面에 서는 커다란 進展을 가져오지 못했다가 β -CyD의 生産價格 低下에 대한 努力과 1970년경에 鹽基性 β -CyD酵素가 發見되어 β -CyD는 상당한 低價로 市販되게 되었으며, 그와 더불어 研究開發에 急速한 進展을 가져오게 되었고⁵⁾, CyD의 特異한 多環狀構造로 여러가지 特徵적인 物理·化學的 舉動을 살피게 되었다. 그 가운데 가장 重要한 特徵은 여러 化合物을 CyD穴內에 끌어들이 安定한 包接化合物을 形成하는 것이다.⁶⁾ 複合體 形成에 의한 여러가지 効果는 CyD分子(host molecule) 및 包接되는 分子(guest molecule)에 의해서 誘導된다. 즉, 包接되는 分子의 可溶化⁷⁾, 安定化⁸⁾, 光安定性의 向上^{9,10)}, 맛의 改善^{11,12)}, 揮發性 抑制¹³⁾, 液狀物質의 粉體化^{14,15)} 및 光學異性體의 分割¹⁶⁾ 등에 應用되고 있다.

이러한 包接化合物은 여러 物理·化學的 方法, 즉 吸收 스펙트라, NMR, DSC, 溶解度法 등에 의해서 推定할 수 있다. 이들 効果는 host 分子—guest 分子間의 相互作用에 基盤을 둔 것으로 CyD構造와 密接한 關連을 갖는다.

따라서 本 研究에서는 難溶性 物質인 octyldimethyl p-aminobenzoate (이하 ODP)를 選擇하여 粉體化 및 溶解度 變化의 方法으로 β -CyD와의 包接化를 試圖했으며, 形成된 ODP와 β -CyD 包接化

化合物은 溶解度法, 紫外線 吸收 스펙트라, 赤外線 吸收 스펙트라 및 X線 廻折로 確認하여 水溶液 혹은 固體狀態에서 guest 分子인 ODP와 host 分子인 β -CyD의 相互作用에 關한 것을 檢討하였다.

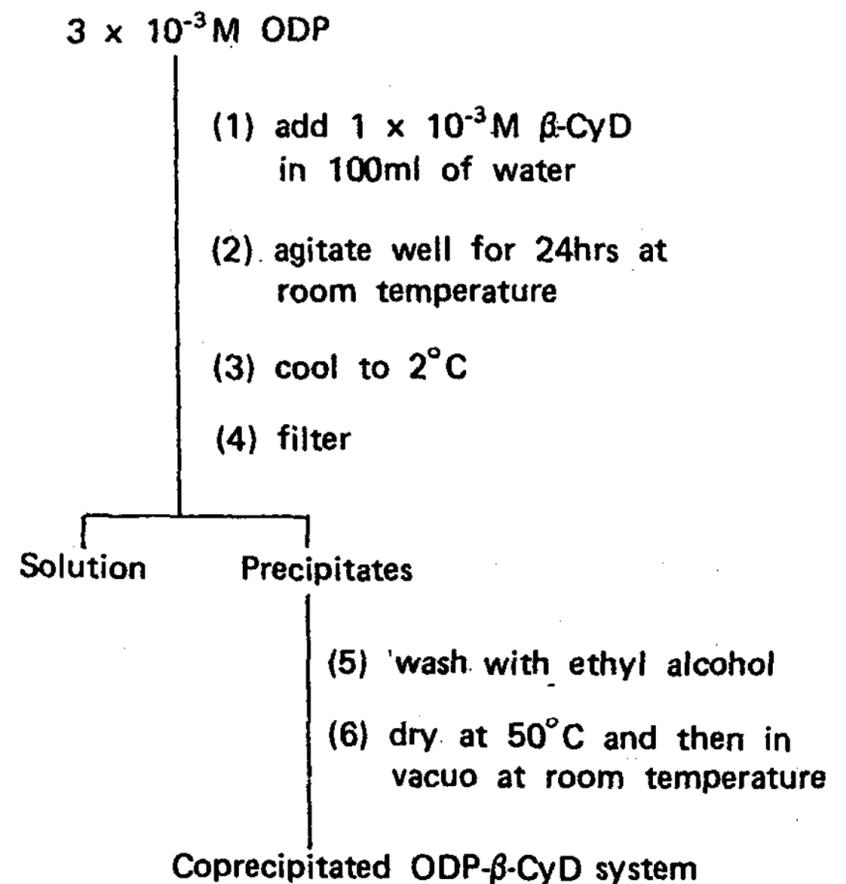
II. 實驗方法

1. 材料 및 機器

本 實驗에서 使用한 octyldimethyl p-aminobenzoate는 Van Dyk社製를 使用하였으며, β -CyD 및 그 밖의 試藥類는 Toko Kasei製 特級 또는 一級試藥을 使用하였다. 이들의 녹는點 또는 끓는點등은 文獻과 잘 一致한다. 紫外線 스펙트라는 Shimadzu UV-256, 赤外線 스펙트라는 Nicolet-5 SXB 그리고 X線 廻折은 Philips-PM 9920을 使用하였다.

2. 固體 包接化合物의 調製

Scheme I과 같이 Kurozumi 등의 方法¹⁴⁾ 중 包接化合物 調製에 있어 가장 一般的 方法인 共沈法으로 行하였다. 즉, 물속에 β -CyD와 ODP의 濃도를 1:3으로 混合하여 24시간 攪拌한 후 析出된 沈澱物을



Scheme 1. Coprecipitation method

濾過하여 에탄올로 씻고 50°C에서 眞空乾燥하였다.

3. 溶解度 測定

ODP 一定量を 三角플라스크에 넣고 $0.2 \sim 5 \times 10^{-3}$ 몰 여러 濃度の β -CyD를 水溶液에 添加하여 平衡에 도달할 때까지 25°C에서 48시간 振盪하였다. 이 溶液을 Millipore filter($0.45 \mu\text{m}$, type HA)로 濾過한 후 10 培量의 물로 희석시킨 水溶液을 314 nm에서 吸光度를 測定하여 미리 作成된 檢量線으로부터 濃도를 求하였다. 이 結果를 Fig. 1에 圖示하였다.

4. 安定度常數의 算出

Higuchi 등¹⁷⁾의 方法에 의해 溶解度相圖(phase solubility diagram)의 初期上昇直線 部分의 勾配 및 切片으로부터 檢보기 安定度常數 K' 를 式(1)에 의해 算出하였다.

$$K' = \frac{[St - So]}{[St - (St - So)] [Lt - (St - So)]} \\ = \frac{\text{Slope}}{So (1 - \text{Slope})} \dots\dots\dots(1)$$

(1) 式에서 St , Lt 는 各各 ODP 및 CyD의 添加濃度, So 는 ODP의 溶解度, 勾配 및 切片은 各各 溶解度相圖의 初期上昇直線 部分의 勾配 및 切片값을 나타낸다. 이 結果는 Table 1에 表示하였다.

5. 包接化合物의 ODP含量測定

Tokumura의 方法¹⁸⁾에 의하여 다음과 같이 實驗하였다. 즉, 包接化合物 約 50 mg을 精秤하여 50% (v/v) isopropanol에 溶解시켰다. 314 nm에서 이 溶液의 吸光度를 求하고, 미리 作成된 檢量線으로부터 ODP 濃도를 求했다. 이것으로부터 秤量된 包接化合物 中の ODP 含量을 算出하였다. 이 結果를 Table 2에 表示하였다.

6. 紫外線 吸收 스펙트라

II-2의 方法에 의하여 調製된 ODP와 β -CyD와의 固體 包接化合物과 單獨 ODP에 대한 것을 Shimadzu UV-256으로 測定한 스펙트라는 Fig. 2에 圖示하였고, 水溶液중에서는 一定한 量의 ODP와 2×10^{-3} , 4×10^{-3} 및 6×10^{-3} 몰의 β -CyD 濃도

를 變化시켜 紫外線 스펙트라를 行하였다. 이때 生成된 스펙트라는 Fig. 3에 一括하여 圖示하였다.

7. 赤外線 吸收 스펙트라

KBr disk method로 ODP, β -CyD 및 ODP와 β -CyD의 物理的 混合物과 그의 固體 包接化合物을 各各 試料로서 測定하였다. 이 結果는 Fig. 4 및 Fig. 5에 各各 圖示하였다.

8. 粉末 X線 廻折分析

粉末 X線 廻折分析은 β -CyD, ODP와 β -CyD의 物理的 混合物 및 그의 固體 包接化合物을 各各 試料로 하여 測定하였으며, X-ray는 Cu-K α radiation, full scale 400 CPS (count/sec), scanning 速度 2°/min, chart 速度 2 cm/min로 하여 測定하였다. 이 結果는 Fig. 6에 一括하여 圖示하였다.

III. 結果 및 考察

1. ODP의 溶解도에 미치는 β -CyD의 影響

ODP와 β -CyD사이의 混合系에 있어서 溶解度相圖(phase-solubility diagram)는 Fig. 1과 같다. 이는 Higuchi¹⁷⁾ 등의 分類에 따른 溶解度相圖중에서 難溶性 複合體를 形成하는 典型的인 B_s型이다. ODP와 β -CyD系의 溶解度相圖에서 β -CyD 濃도가 增加함에 따라 初期 溶解도가 直線的으로 增加한다. 이는 初期의 물은 水溶液에서 ODP와 β -CyD가 1:1 몰비로 複合體를 形成함을 推定할 수 있다. 그 結果 ODP의 溶解도는 물에서의 ODP 溶解도보다 β -CyD와의 混合系에서 1.4 培 增加한다. 이와같이 ODP와 β -CyD의 混合系에서의 溶解度 變化는 ODP와 β -CyD와의 複合體 形成에 起因하는 것으로 思料된다. 그후 繼續적으로 β -CyD의 濃도를 增加시키면 ODP의 溶解도가 變化하지 않는 一定한 平行이 나타나며, 더욱 β -CyD 濃도를 增加시키면 溶解度 曲線이 점차 減少한다. 이러한 現狀은 固體 包接化合物 形成으로 溶解도가 減少됨을 推定할 수 있다. B_s型의 溶解度相圖가 얻어지면 下降曲線 部分에서 複合體의 分離 및 調製設定이 可能하게 되며^{19, 20)} 그 中에

서도 Bs 型的 平行領域 解析에 의해 包接化合物의 組成 몰비를 化學量論的으로 算出할 수 있다.²¹⁾

Fig. 1 을 통해 ODP 와 β-CyD 의 化學量論的 結合比가 1:2 몰비로 固體 包接化合物이 形成됨을 알 수 있다. 이와같은 Bs 型을 나타내는 guest 分子는 β-CyD 穴內에서 安定한 包接體를 形成하며, 固體 包接化合物로의 分離도 容易한 것으로 알려져⁶⁾ 있는 것과 거의 一致하였다.

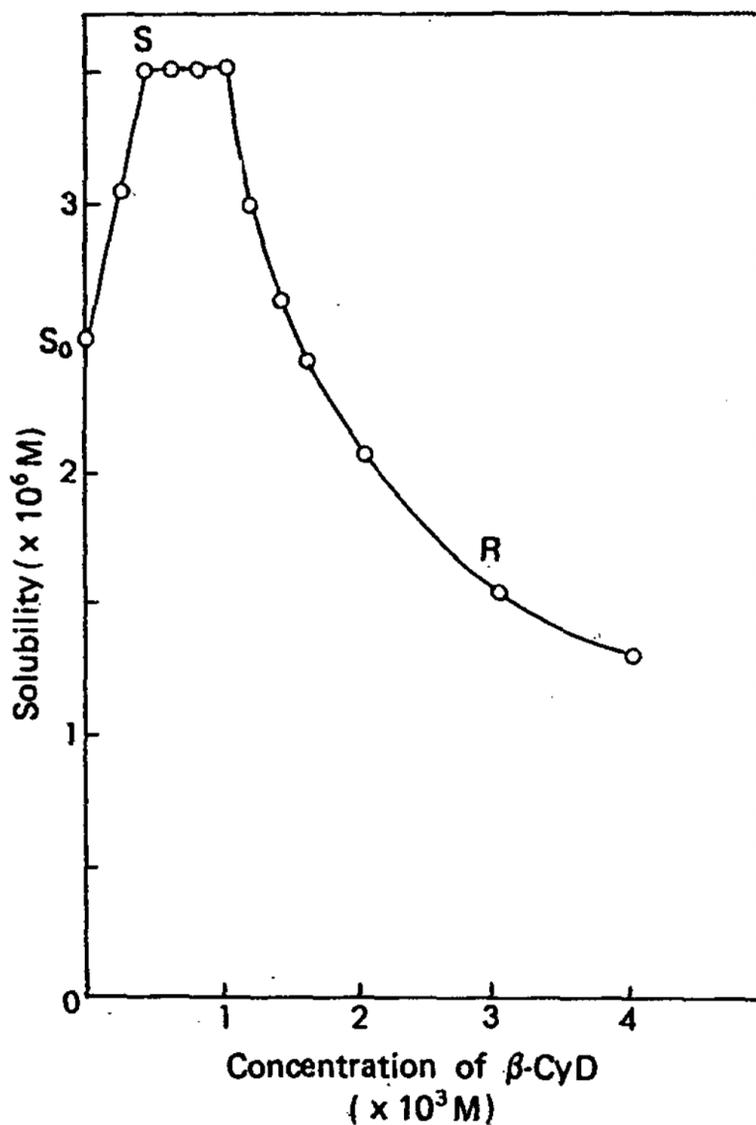


Fig. 1. Phase-solubility diagram of ODP-β-CyD system in water at 25°C

Table 1 은 溶解度相圖로부터 求한 ODP 의 溶解度 (S₀)와 겉보기 安定度常數(K')값을 나타내었다. 겉보기 安定度常數(K')는 溶解度相圖의 初期上昇曲線에서 求했으며, 그 값이 클수록 安定된 包接體를 形成하므로 ODP 와 β-CyD 의 包接體의 경우 매우 安定된 複合體가 形成됨을 推定할 수 있다.

2. ODP 의 包接量

II-2 의 方法 즉, 共沈法으로 調製된 ODP 와 β-

Table 1. Apparent stability constant(K', M⁻¹) and type of solubility. Curve of ODP-β-CyD complex system determined by solubility method

Temperature °C	Solubility S ₀ (M)	Type ^{a)}	Apparent stability constant, K'
25	2.5 × 10 ⁻⁶	Bs	1002

a) The type of phase-solubility diagram was defined according to Higuchi et al.¹⁷⁾

CyD 의 固體 包接化合物중 ODP 含量(%) 및 ODP 와 β-CyD 의 結合 몰비 包接化合物의 含量을 Table 2 에 나타내었다. 이들 ODP 含量 및 結合 몰비, 包接化合物 含量은 아래와 같은 式(2) 및 (3)에 의해 算出되었다.

$$\text{몰비 ; ODP : } \beta\text{-CyD} = 1 : \frac{(100 - [C]) / 1135}{[C] / 277} \dots\dots(2)$$

이때 [C]는 ODP 의 百分率의 含量이다. 그리고 包接化合物 含量 [C_i];

$$[C_i] = [C] \times \frac{(277 + 1135 \times 2)}{277} \dots\dots(3)$$

共沈法에 의해 調製된 固體 包接化合物은 ODP 와 β-CyD 의 結合 몰비가 1:1.9 가 되었으며, 이는 溶解度相圖에 의해 求한 ODP 와 β-CyD 의 沈澱物인 固體 包接化合物의 結合 몰비인 1:2 와 잘 一致함을 알 수 있다.

Table 2. Amount of ODP included by β-CyD by the coprecipitation method

Content of ODP (%)	Content of inclusion compound(%)	Molar ratio (ODP:β-CyD)
10.92	100.4	1 : 1.99

3. 紫外線 吸收 스펙트라

Fig. 2 는 共沈法에 의해 調製된 ODP 와 β-CyD 의 固體 包接化合物의 紫外線 스펙트럼과 單獨 ODP 의 紫外線 스펙트럼을 比較하여 나타내었다. 또한

Fig. 3은 水溶液중에서 一定한 量의 ODP와 ODP에 一定한 濃도로 β -CyD濃度를 變化시킴으로인한 紫外線 스펙트라의 變化를 나타내었다. Fig. 2, 3의 紫外線 스펙트라에 의하면 β -CyD의 濃度가 높아짐에 따라 molar 吸光度가 減少하였다. 이는 β -CyD의 穴內에 ODP가 包接됨으로서 ODP의 電子運動이 束縛되는 것으로 思料된다.

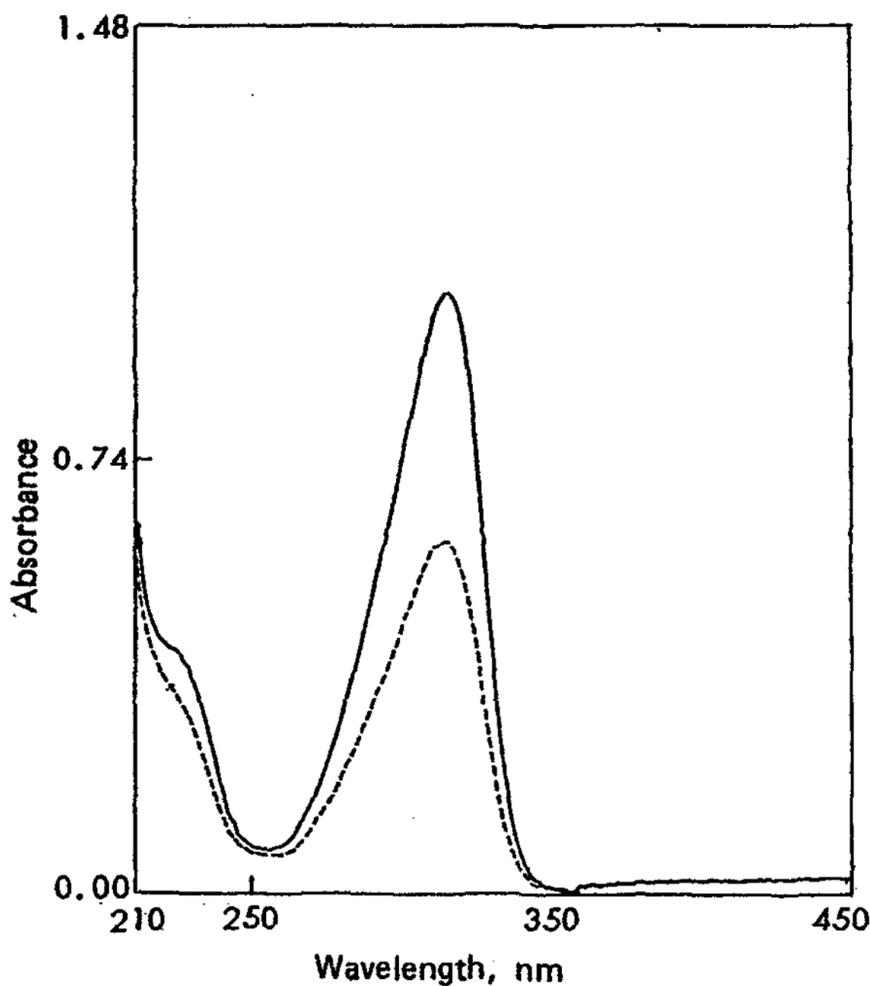


Fig. 2. UV absorption spectra of ODP- β -CyD system

Key: ——— ODP
 - - - - - complex of ODP with β -CyD

4. 赤外線 吸收 스펙트라

Fig. 4 및 5는 ODP 및 β -CyD, 또한 ODP와 β -CyD를 物理的 混合 및 II-2의 方法으로 調製된 固體 包接化合物의 赤外線 吸收 스펙트라를 나타낸 것이다.

ODP와 β -CyD의 混合物의 스펙트럼은 ODP 및 β -CyD의 赤外線 吸收 스펙트럼 各各에 대한 피크가 겹쳐진 形態로 나타난다. 그러나 固體 包接化合物의 赤外線 스펙트럼은 混合物의 스펙트럼과 相異한

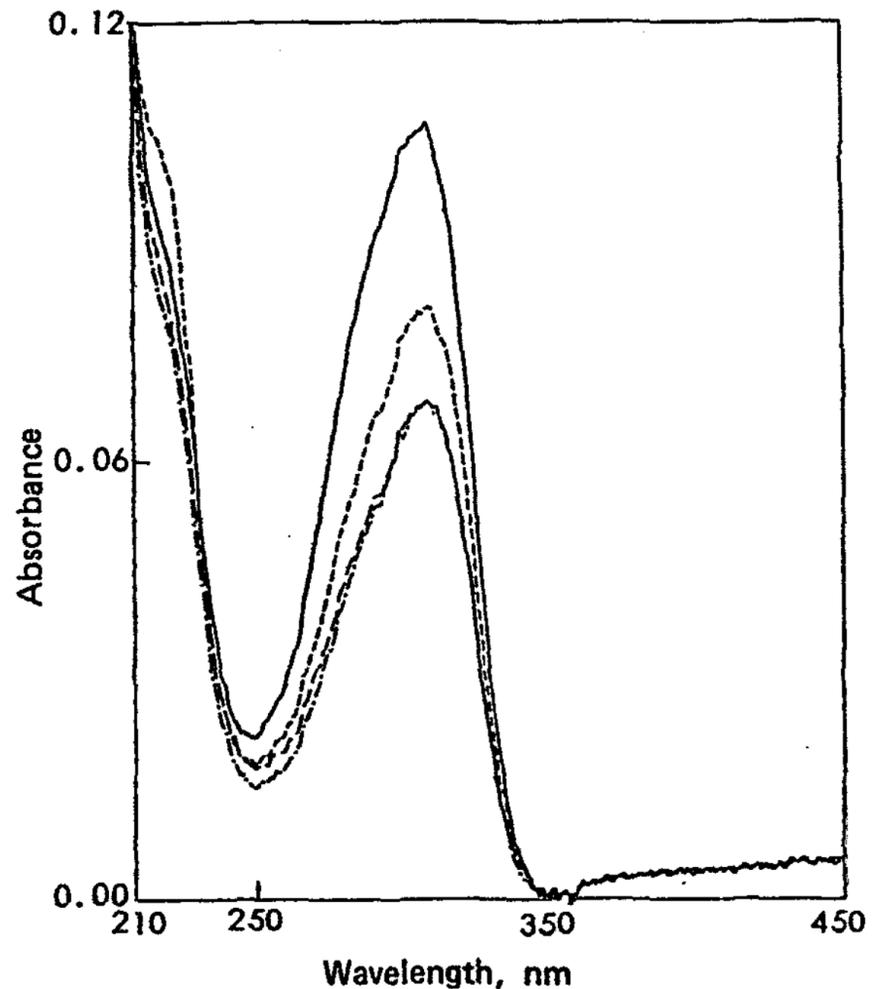


Fig. 3. UV absorption spectra of ODP(3.6×10^{-4} M) and its β -CyD systems in water

Key : 1) ODP alone
 2) ODP + β -CyD (2×10^{-3} M)
 3) ODP + β -CyD (4×10^{-3} M)
 4) ODP + β -CyD (6×10^{-3} M)

새로운 形態를 나타내고 있다.

ODP와 混合物의 스펙트라에서는 $1,350\text{ cm}^{-1}$ 에 monosubstituted alkane 基가, $1,200\text{ cm}^{-1}$ 부근에 tertiaryamine 基의 피크가 明白히 나타난데 반하여, 包接化合物의 경우는 피크가 完全히 나타나지 않고 다만, $1,730\text{ cm}^{-1}$ 부근에 카르보닐基의 stretching vibration이 包接化合物의 스펙트럼에서는 그대로 나타나 있다.

이 結果로 미루어 보아 ODP가 β -CyD에 의해서 ODP分子중 카르보닐基를 左右로 하여 包接된 것으로 推定된다.

5. 粉末 X線 廻折

Fig. 6은 β -CyD 및 ODP와 β -CyD의 物理的 混合物 또한 ODP와 β -CyD의 固體 包接化合物을 比較한 것이다. 包接化合物의 X線 廻折 pattern은 物理的 混合物의 경우와 比較할 때 結晶性이 顯著히

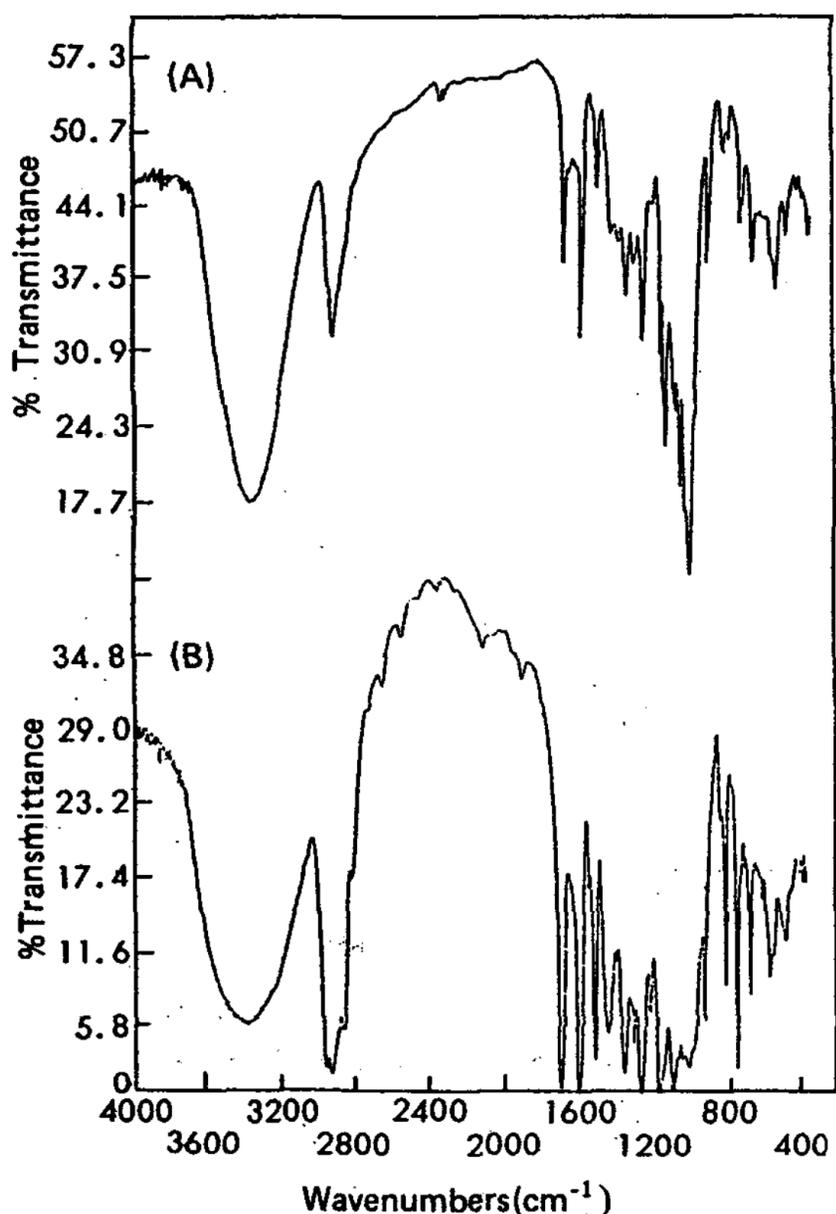


Fig. 4. IR absorption spectra of ODP- α -CyD according to KBr disk method

- (A) complex of ODP with β -CyD
- (B) Physical mixture of ODP and β -CyD

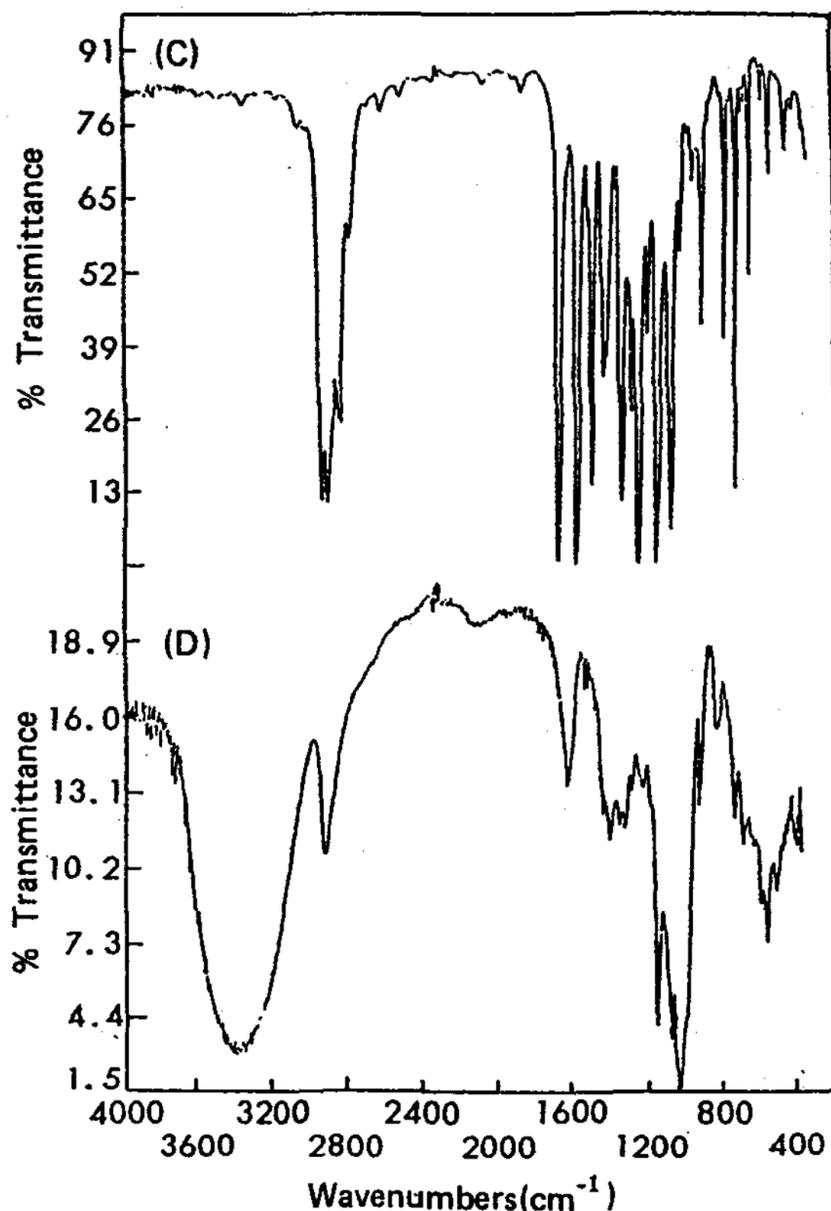


Fig. 5. IR absorption spectra of ODP- β -CyD according to KBr disk method

- (C) ODP
- (D) β -CyD

弱해졌다. 또한 包接化合物의 X線 廻折 pattern은 β -CyD 廻折 pattern과 거의 類似했다. 이는 ODP가 無晶型의 β -CyD에 包接됨으로서 結晶性이 弱해지기 때문이라 思料된다.

IV. 結 論

guest 分子인 ODP와 host 分子인 β -CyD와의 包接化合物에 關한 研究에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 溶解度法에 의하여 水溶液중의 淸은 濃度 領域에서 host와 guest 分子 사이에 1:1 몰비로 安定한 包接化合物이 形成되는 것으로 推定되며, 包接化合物 形成으로 ODP 溶解度가 1.4 倍 增加하였다.

2. 固體 包接化合物의 1:2 몰비 (ODP : β -CyD)로 ODP 分子가 β -CyD 分子의 穴內에 包接된다.

3. 共沈法에 의해 調製된 固體 包接化合物은 紫外線 吸收 스펙트라, 赤外線 吸收 스펙트라, X線 廻折의 分析에 의해 包接化合物임을 確認하였다.

文 獻

1. Villiers, A., *Compt. rend.*, 112, 536 (1981).
2. Schardinger, F. and Untersuch, Z., *Nahr. U. Genussm.*, 6, 865 (1903).
3. French, D., *Advan. Carbohydrate Chem.*, 12, 189 (1957).
4. Cramer, F., *Chem. Ber.*, 84, 851 (1951).
5. Kuge, T. and Takeo, K., *Agr. Biol. Chem.*, 36,

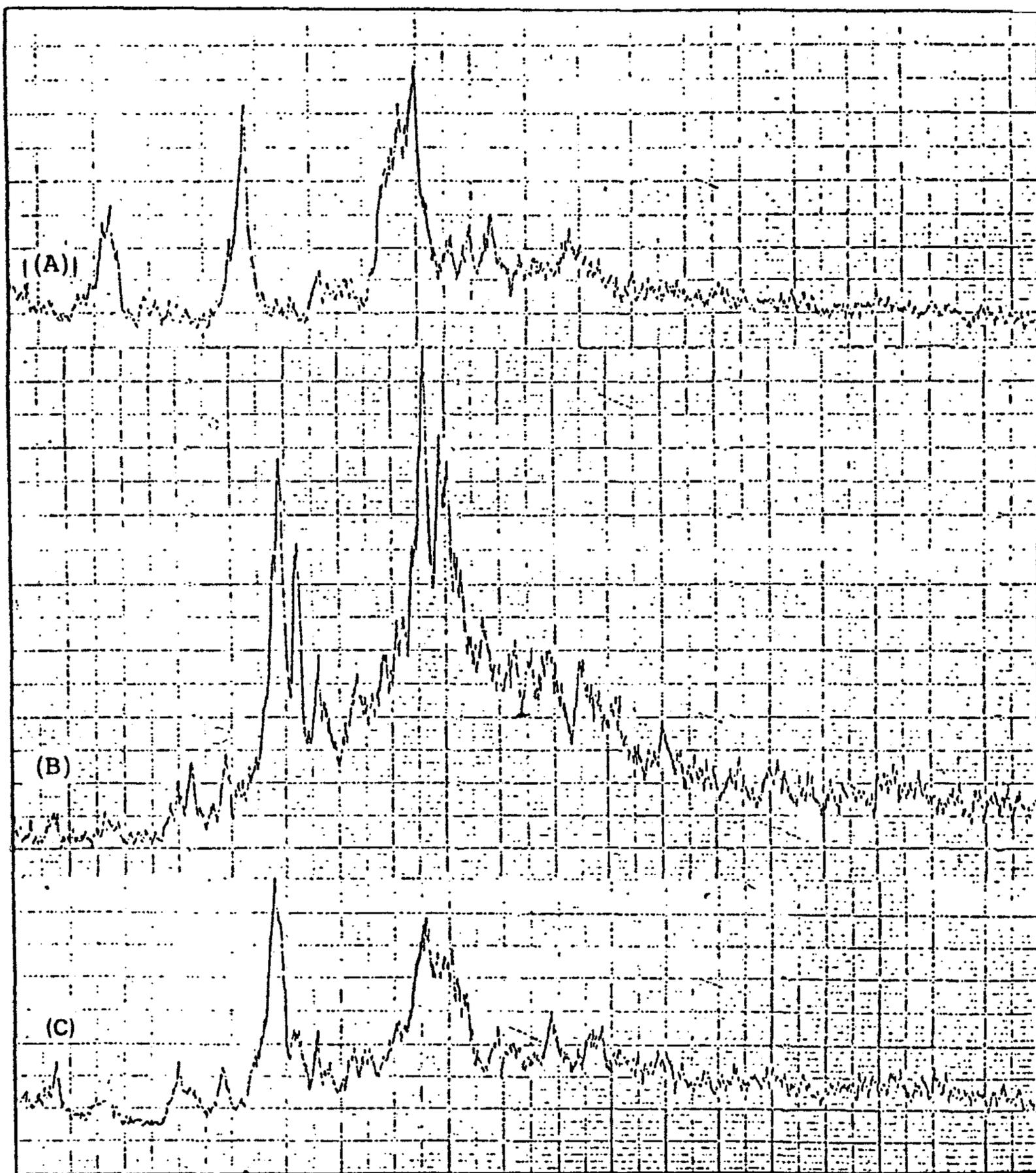


Fig. 6. X-ray diffraction pattern of ODP- β -CyD system

- (A) complex of ODP with β -CyD
- (B) physical mixture of ODP and β -CyD
- (C) β -CyD

2615 (1972).

6. Uekama, K., *Yakugaku Zasshi*, 101(10), 857 (1981).

7. Ikeda, K. and Uekama, K., *Chem. Pharm. Bull.*

23(1), 201 (1975).

8. Lach, J.L. and Chin, T.F., *J. pharm. Sci.*, 53, 69 (1964).

9. Ikeda, Y. and Matsumoto, K., *Yakugaku Zasshi*,

- 102(1), 83 (1982).
10. Hibi, T. and Tatsumi, M., *ibid.*, 104(9), 990 (1984).
11. Uekama, K.; and Ikeda, Y., *ibid.*, 100(1), 994 (1980).
12. Fujioka, K. and Kurosaki, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 31(7), 2416(1983).
13. Ikeda, Y. and Matsumoto, K., *Yakugaku Zasshi*, 102(1), 82 (1982).
14. Kurozumi, K. and Nambu, N., *Chem. Pharm. Bull.*, 23(12), 3032 (1972).
15. Uekama, K. and Hirayama, F., *J. Pharm. Sci.*, 68, 1059 (1979).
16. Cramer, F., *Angew. Chem.*, 64, 136 (1952).
17. Higuchi, T. and Connors, K.A., *Adv. Anal. Chem. Instr.*, 4, 117 (1965).
18. Tokumura, T. and Tsushima, Y., *Yakuzaigaku*, 45(1), 1 (1985).
19. Uekama, K. and Fujinaga, T., *Inter. J. Pharm.* 10, 1 (1982).
20. Seo, H. and Suruaka, M., *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 286 (1983).
21. Higuchi, T. and Lach, J.L., *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 43, 349 (1954).