

명세서

발명의 명칭: 시트르산 및 아르기닌 리간드 포함 아연 착화합물

기술분야

- [1] 본 발명은 아연을 중심금속으로 하고 시트르산 및 아르기닌을 리간드로 포함하는 신규한 아연 착화합물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 아연(zinc, Zn)은 1900년대 초부터 생명체의 필수 미량원소로 인식되어 왔으며, 아연 결핍증은 1960년대 초 처음으로 인지되었다. 아연은 세포 성장, 생식기능 성숙, 면역 등 체내의 여러 가지 작용에 필수적인 미량 무기질로서 우리 몸에 약 1.5~2.5g 함유되어 있으며, 그 중 약 60%는 근육에, 나머지는 골격 등에 분포되어 있다.
- [3] 아연은 지방세포로 포도당이 유입되는 것을 조절하는 인슐린 작용에 영향을 미친다. 성장 호르몬, 성 호르몬, 갑상선호르몬, 프로락틴 등의 호르몬 활성화와도 관련이 있다. 아연은 효소의 구성 요소로서 탄수화물, 단백질, 지질, 핵산의 합성과 분해에 관여한다. 특히 핵산 DNA와 RNA의 합성에 관여하여 세포의 분화, 증식 및 유전자 발현 과정에서 필수적인 역할을 하여 성장, 조직 및 골격 형성, 생식, 면역 기능 등이 원활하게 이루어지도록 한다. 아연은 세포막 단백질, 특정 호르몬, 유전자 전사 인자(gene transcription factor)의 구조를 안정화시킨다. 세포막 안정성은 수용체에 영향을 미치며, 이 수용체들이 세포 내 모든 종류의 반응들을 신호화하기 때문에 세포막 기능은 매우 중요하다.
- [4] 아연은 항산화 효소[copper(Cu), zinc-superoxide dismutase(Zn-SOD)]의 안정화에 중요한 역할을 하며 당 대사, 인슐린의 작용에도 관련이 있다. 제2형 당뇨병 환자에게 아연 보충은 당내성을 악화시키며 LDL 콜레스테롤 산화에 영향을 주지 않는 것으로 보고 되었지만, 아연의 보충은 제1형 당뇨병에서 아연 결핍을 호전시켜 LDL 콜레스테롤 산화를 감소시킨다고 보고되었다.
- [5] 아연은 곡류 위주의 식사에서는 흡수율이 낮으나 육류를 중심으로 하는 식사에서는 흡수율이 높다. 세계보건기구(WHO)는 아연의 이용률 추정과 관련하여, 식사의 종류를 아연 이용률이 50~55% 정도로 높은 식사, 보통 정도인 30~35% 정도의 식사, 이용률이 15% 정도로 낮은 식사 등 세 가지로 분류하였다. 우리나라의 일반적 식생활은 보통 이용률(30%)의 식사로 간주된다. 아연 이용률이 높은 식사란 육류 섭취량이 많고 도정된 곡류를 소량 섭취하는 정제된 식사를 말하며, 보통 정도의 이용률을 보이는 식사란 육류와 생선을 포함하며 도정하지 않은 곡류에 전적으로 의존하지 않는 혼합형 식사이다. 아연 이용률이 낮은 식사란 도정하지 않은 비(非)발효 곡류 식품에 주로 의존하는 식물성 식품 위주의 식사를 말한다.
- [6] 아연은 소장에서 흡수될 때 페리틴이 철과 결합하는 똑같은 방식으로 아연과

결합하는 단백질인 메탈로싸이오네인(metallothionein)의 합성을 유도한다. 또한 옥살산(oxalate), 피틴산(phytate) 등은 아연과 불용성 화합물을 만들기 때문에 아연 흡수를 저해한다. 한편 히스티딘(histidine), 시스틴(cystine), 트립토판(tryptophan) 등의 아미노산은 아연과 가용성 복합체를 형성하므로 아연의 흡수를 향상시킨다.

- [7] 아연은 체장을 경유하여 장관을 거쳐 대변으로 배설된다. 또한 소변과 땀으로 소량 배설된다.
- [8] 시트르산(citric acid)는 하이드록시기(-OH)를 가지는 다염기 카복실산의 하나로 구연산이라고도 하며, 많은 식물의 씨나 과즙 속에 유리상태의 산으로 함유되어 있다. 구연이란 시트론(citron)의 한자명이며, 시트론을 비롯하여 레몬이나 덜 익은 감귤 등 감귤류의 과일에 특히 많이 함유되어 있는 데에서 유래한다. 영어명인 시트릭산(citric acid)의 시트릭(citric)도 감귤류를 뜻하는 그리스어인 시트러스(citrus)에서 유래한 것이다. 물에서 결정시키면 1분자의 결정수를 지닌 큰 주상 결정이 생기고, 물·에탄올에 잘 녹는다. 당류를 기질로 하여 미생물을 배양했을 때, 배양액 속에 시트르산이 축적되는 현상을 볼 수 있는데 이것을 시트르산 발효라 한다. 여러 배양 방법이 연구되어 지금은 세계에서 생산되는 시트르산 총량의 90%가 이 발효법에 의해서 만들어진다.
- [9] 시트르산은 고등동물의 물질대사에서 중요한 역할을 한다. 또한, 체내의 칼슘 흡수를 촉진시키는 작용도 알려져 있다. 용도로는 과즙·청량음료에 첨가하거나, 의약품·이뇨성 음료에 신맛을 내는 외에 분석 시약으로도 사용된다. 또, 혈액 응고에는 칼슘이온이 필요한데, 시트르산은 칼슘이온을 포착하므로 혈액응고저지제로 사용된다.
- [10] 아르기닌은 염기성 아미노산의 일종으로 구아니딘(guanidine)를 갖는 것으로 천연에서는 L-형태로 존재한다. 단백질 구성성분으로 널리 분포하며, 특히 물고기의 이리(정소)의 프로타민(protamine)에 많이 들어있다. 유리 형태로 식물종자나 고기엑기스의 속에서도 발견된다. 물에 가용성이고, 알코올이나 에테르에는 불용성으로, 구아니딘기의 존재 때문에 강염기성을 나타낸다. Ornithine, citrulline과 동시에 요소 cycle의 일원으로 arginase의 작용을 받아 ornithine과 요소로 분해된다. 따라서 혈중 암모니아를 요소로 배설하는 데 도움이 되고 고 암모니아혈증, 간기능 장애에 유효하다.
- [11] 아르기닌은 추출법 또는 당으로부터의 직접발효법으로 생산된다. 식품으로서의 용도는 한정되어 있지만 유럽에서는 피로회복을 목적으로 한 의약품으로 이용되고 있다.
- [12] 한편, 본 발명자는 아연, 시트르산 및 아르기닌 성분을 포함하는 조성물을 이용한 항암제 및 항바이러스제를 개발한 바 있다.
- [13] 그러나 상기 항암제 또는 항바이러스제 조성물은 조성물 중 각 성분의 함량비를 적절하게 맞추어야 하는 한편, 조성비의 경시변화가 생길 수 있는 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

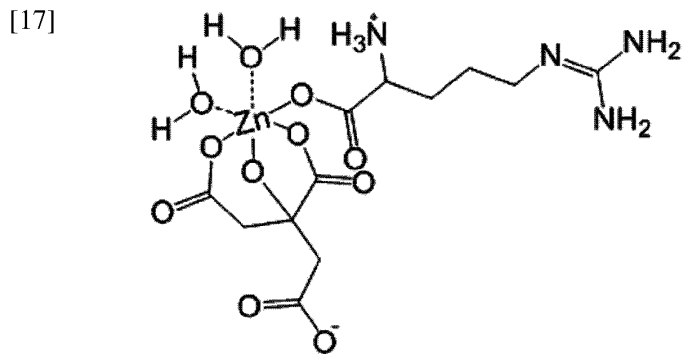
기술적 과제

- [14] 이에 본 발명자는 아연, 시트르산 및 아르기닌을 포함하는 조성물이 아닌, 아연, 시트르산 및 아르기닌을 포함하는 신규화합물을 제조하는 것을 발명의 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [15] 상기 과제해결을 위하여 본 발명은 하기 화학식 (1)의 착화합물 또는 그의 수화물을 제공한다.

- [16] 화학식 (1)



- [18] 또한 본 발명은 아연 화합물, 시트르산 및 아르기닌을 반응시키는 것을 특징으로 하는 상기 화학식 (1)의 착화합물 또는 그의 수화물의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [19] 본 발명은 아연을 중심금속으로 하고 시트르산 및 아르기닌을 리간드로 포함하는 신규한 화합물을 제공하는 효과가 있다.
- [20] 상기 화합물은 항암제 또는 항바이러스제로 사용될 수 있다.
- [21] 본 발명은 아연 화합물, 시트르산 및 아르기닌을 반응시키는 한단계 반응으로 화학식 (1)의 착화합물 또는 그의 수화물을 대량으로 제조할 수 있는 효과가 있다.

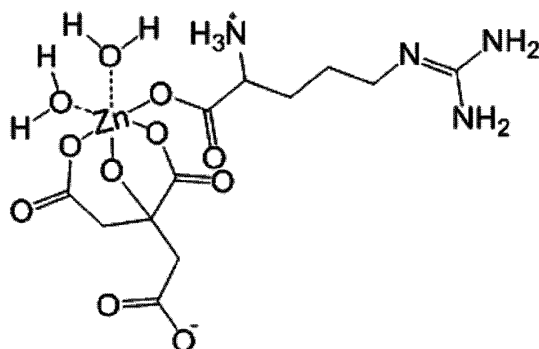
도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 본 발명의 화학식 (1)의 착화합물의 3차원 구조의 예이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [23] 본 발명은 하기 화학식 (1)의 착화합물 또는 그의 수화물을 제공한다.
- [24] 화학식 (1)

[25]



[26] 상기 화학식 (1)의 착화합물은 아연 중심금속에 대해 시트르산 및 아르기닌이 리간드로 배위결합하고 있다.

[27] 도 1은 본 발명의 화학식 (1)의 착화합물의 3차원 구조의 예이다.

[28] 본 발명의 화학식 (1)의 착화합물에서 아연은 2가 상태의 산화수를 갖고 6 배위결합을 갖는다.

[29] 시트르산은 하이드록시기(-OH)를 가지는 3염기 카복실산으로, 상기 3염기 카복실산의 이온화 정도는 서로 상이하며, 따라서 시트르산은 중심금속과 다양한 착화합물을 형성할 수 있다. 상기 시트르산은 금속 이온의 용해도를 높이는데 기여를 하며, 그 결과 생체흡수성을 높여 줄 수 있다.

[30] 본 발명의 화학식 (1)의 착화합물에서 시트르산은 중심금속인 아연에 하이드록시기 및 2개의 카복실산의 하이드록시기를 통하여 배위결합하고 있다.

[31] 아르기닌은 구아니딘기를 가지는 아미노산이다. 본 발명의 화학식 (1)의 착화합물에서 아르기닌은 중심금속인 아연에 아미노산기의 하이드록시기를 통하여 배위결합하고 있다.

[32] 따라서, 본 발명의 화학식 (1)의 착화합물에서 아르기닌의 구아니딘기와 시트르산의 1개의 카복실산은 활성기 형태로 존재할 수 있다.

[33] 한편, 화학식 (1)의 착화합물에서 아연에는 추가로 2개의 물분자가 배위결합하고 있다.

[34] 화학식 (1)의 착화합물은 추가로 1개 이상의 물분자에 의한 수화물의 형태로 존재할 수 있다.

[35] 화학식 (1)의 착화합물은 항암제 또는 항바이러스제로 사용될 수 있다.

[36]

[37] 상기 화학식 (1)의 착화합물은 아연 화합물, 시트르산 및 아르기닌의 반응에 의하여 제조될 수 있다.

[38] 상기 화학식 (1)의 착화합물의 제조는 수용액에서 이루어질 수 있고, 염기성 용액으로 pH를 조절할 수 있다. 상기 염기성 용액으로는 수산화나트륨 수용액, 수산화칼륨 수용액, 수산화리튬 수용액, 수산화칼륨 수용액 등이 있으나 이에 한정되지 않는다. 본 발명은 상기 염기성 용액을 이용하여 반응 용액의 pH를 바람직하게는 6-8로 조절할 수 있다.

[39] 상기 제조는 상온에서 이루어질 수 있고, 필요시 30~90°C로 가온하여 진행할 수 있고 반응시간은 2시간 내지 48시간일 수 있다.

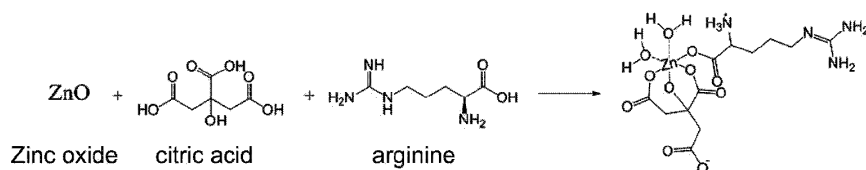
[40] 상기 아연 화합물은 바람직하게는 2가 아연 화합물로 산화아연(ZnO), 염화아연(ZnCl₂) 등을 들 수 있다.

[41] 반응 후 용매제거 단계에 의하여 화학식 (1)의 착화합물을 얻을 수 있다. 또는 반응 용매를 농축한 후 테트라하이드로퓨란과 같은 비용매를 넣어서 석출되는 침전물 형태로 얻을 수 있다.

[42] 산화아연을 일예로 화학식 (1)의 착화합물의 제조 반응식을 나타내면 하기 반응식 1과 같다.

[43] 반응식 1

[44]



발명의 실시를 위한 형태

[45] 이하 실시예를 통해 화학식 (1)의 착화합물의 제조를 설명한다. 다만 본 발명이 하기 실시예에 한정되지는 않는다.

[46] 실시예. 화학식 (1)의 착화합물의 제조

[47] 산화아연 8.1g(0.1mole), 시트르산 19.2g(0.1mole) 및 아르기닌 17.4g(0.1mole)에 물 2L를 가하고 KOH 수용액으로 pH를 7이 되도록 하였다. 상기 용액을 60°C에서 반응시키고, 이후 반응액을 농축하고, 농축액에 테트라하이드로퓨란을 넣고 상온에서 방치하였다.

[48] 얻어진 결정을 회수하고 분석하였다.

[49] 부루카(Bruker) SMART APX diffractometer로 결정구조를 분석하였다.

[50] 결정구조는 2분자의 화합물이 다이머(dimer) 형태로 존재하였다.

[51] 도 2에 결정구조의 일예를 도시하였다.

[52] Empirical formula C₂₄ H₄₈ N₈ O₂₄ Zn₂

[53] Formula weight 965.46

[54] Temperature 296(2) K

[55] Wavelength 0.71073 Å

[56] Crystal system Monoclinic

[57] Space group P 2₁

[58] Unit cell dimensions

[59] a = 7.9323(2) Å α = 90°

[60] b = 16.9820(4) Å β = 105.7994(13)°

[61] c = 14.1463(4) Å η = 90°

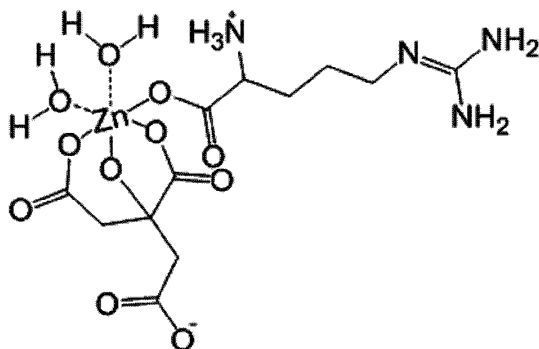
[62] Volume 1833.60(8) Å³

산업상 이용가능성

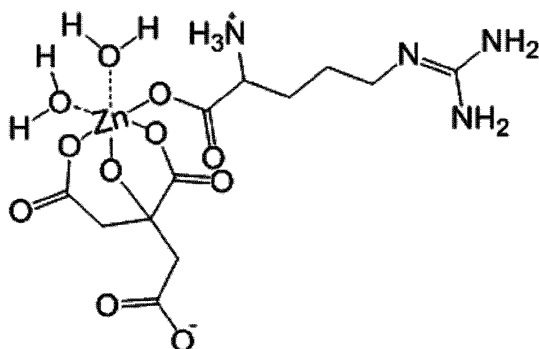
[63] 화학식 (1) 화합물은 항암제 또는 항바이러스제로 사용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 (1)의 착화합물 또는 그의 수화물
화학식 (1)



- [청구항 2] 아연 화합물, 시트르산 및 아르기닌을 혼합하는 것을 특징으로 하는 하기
화학식 (1)의 착화합물의 제조방법
화학식 (1)



- [청구항 3] 청구항 2에 있어서, 수용액에서 제조하고 용액의 pH를 조절하는 것을
특징으로 하는 화학식 (1)의 착화합물의 제조방법
- [청구항 4] 청구항 3에 있어서, 상기 용액의 pH 조절은 수산화나트륨 수용액,
수산화칼륨 수용액, 수산화리튬 수용액 및 수산화칼륨 수용액으로
이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 염기성 용액으로 하고 반응
용액의 pH를 6-8로 조절하는 것을 특징으로 하는 화학식 (1)의
착화합물의 제조방법
- [청구항 5] 청구항 3에 있어서, 상기 아연 화합물이 산화아연(ZnO) 또는
염화아연(ZnCl₂)인 것을 특징으로 하는 화학식 (1)의 착화합물의
제조방법