

선형용매화에너지관계에 의한 유기화합물의 결합 및 분배성질의 예측

朴正學[†] · 李延恩

영남대학교 이과대학 화학과

(1991. 1. 14 접수)

Prediction of Binding and Partition of Organic Compounds Based on Linear Solvation Energy Relationships

Jung Hag Park[†] and Jung Eun Lee

Department of Chemistry, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

(Received January 14, 1991)

각종 유기화합물의 용해도와 분배성질 및 단백질에의 결합(binding)은 약리학적 또는 독물학적으로 중요한 화합물의 생체이용률(bioavailability)을 지배하는 중요한 pharmacokinetic parameter이며¹⁻⁴, 또 환경오염에서 오염물질이 물에서 물고기와 같은 수중생물의 조직속에 축적되는 정도를 나타내는 bioconcentration factor(BCF)를 결정하게 된다⁵. Hansch 등은 소혈청 알부민에의 다양한 유기화합물의 결합, human serum albumin에의 penicillin의 결합 등에 대한 연구에서 소혈청 알부민(bovine serum albumin, BSA)에 대한 유기물질이나 약물의 결합이 P_{ow} (octanol-water 분배계수)와 직선관계가 있음을 보고하였으나^{3,4} 결합의 정도를 결정하는데 관계되는 분자간 상호작용의 형태와 그 상대적 세기에 관한 구체적인 논의는 없었으며, BCF와 octanol-water 분배계수(P_{ow}), 또는 triolein-water 분배계수(P_{tw})와의 관계에 대한 연구도 보고된 바 있으나⁵ BCF나 P_{tw} 에 영향을 미치는 상호작용에 대한 구체적인 연구는 이루어지지 않았다.

본 연구에서는 선형용매화에너지관계(Linear Solvation Energy Relationship, LSER)^{6,7}을 이용해서 여러 가지 유기화합물들의 BSA에의 결합과, 유기체의 지질모델인 triolein-water 분배계수(P_{tw})의 크기를 결정하는 여러 가지 분자간 상호작용의 형태와 그 상대적 세기를 설명하고 환경화학적으로 중요한 이들 두 성질을 예측하는데 사용할 수 있는 상관

관계식을 제안하고자 한다. 지금까지 Kamlet, Taft와 그 공동연구자들은 LSER을 사용하여 여러 가지 용매의존성 물리화학적 성질 및 반응성인자와 용매 이동파라미터와의 상관관계에 대해 600편 이상의 연구결과를 발표한 바 있으며, 이 중에는 Rohrschneider의 기체-액체 분배계수⁸, Snyder의 용매세기인자^{10,11}와 역상 액체크로마토그래피의 머무름¹²⁻¹⁴ 등과 같은 분석적 응용에 대한 연구도 많이 있으며, 생체계에서의 용해도 및 분배성질에 관한 연구¹²도 보고되어 있으나, 본 연구에서 논의하고자 하는 BSA에의 결합과 같은 용질의 흡착을 통한 결합과정(binding process)이나 지질모델 액체인 triolein 물체의 분배계수의 연구에 LSER이 적용된 보고는 없다. LSER은 원래 균일용액속에서 용질-용매분자간 상호작용의 형태와 그 세기를 알아내므로서 이들 상호작용이 용액내 용질의 성질 또는 용질의 성질에 용매가 어떤 영향을 미치는가를 정량적으로 설명하는데 주로 적용되고 있으나, 본 저자 중의 한 사람은 실리카나 알루미늄 등의 고체흡착체에 여러 가지 유기용매가 흡착되는 성질의 세기와 관련된 인자인 Snyder의 용매세기인자와 같은 불균일계에서의 흡착과정에도 이 LSER이 성공적으로 응용되어 이들 인자를 예측할 수 있음을 처음으로 보고한 바 있다¹⁰.

선형용매화에너지관계(LSER)에 따르면 용질-용매 분자간 상호작용에 의해 정해지는 성질 SP는 세 가지 형태의 상호작용을 나타내는 항들의 합으로

나타낼 수 있다^{6,7}.

$$SP = SP_0 + \text{공동생성항} + \text{극성상호작용항} + \text{수소결합항}$$

이 식에서 SP_0 는 세 가지 상호작용항의 값이 영(zero)일 때의 SP 의 값을 나타내고 공동생성항(cavity formation term)은 용질분자가 용매속에 들어갈 수 있도록 그 용질분자와 같은 크기와 모양을 가진 구멍을 만드는데 필요한 자유에너지 변화를 나타내는 항으로써, 용매의 Hildebrand 용해도 파라미터(δ_H)¹⁵의 제곱과 용질의 몰부피(V_2) 또는 van der Waals 분자부피(V_1)¹⁶를 100으로 나눈값의 곱으로 나타낸다. 극성 상호작용항은 용매속에 용질분자가 들어간 후 용매와 용질사이의 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 쌍극자-유도 쌍극자 상호작용에 의한 안정화 효과를 나타내는 항으로 용매의 π_1^* 과 용질의 π_2^* 의 곱으로 나타낸다. π^* 는 쌍극자(dipole)-쌍극자(dipole) 또는 쌍극자(dipole)-유도 쌍극자(induced dipole) 상호작용을 통해 이웃한 전하나 쌍극자를 안정화 시키는 능력을 나타내는 극성(dipolarity)/편극능(polarizability) 파라미터이다. 수소결합항은 용매가 수소결합주체(HBD), 용질이 수소결합받체(HBA)로 작용하는 수소결합과 용질이 수소결합주체(HBD), 용매가 수소결합받체(HBA)로 작용하는 수소결합에너지에 따른 에너지를 내어놓는 효과를 나타낸다.

$$SP = SP_0 + mV_2(\delta_{H,1})^2 + s\pi_2^*\pi_1^* + a\beta_{m,2}\alpha_1 + b\alpha_{m,2}\beta_1 \quad (1)$$

여기서 α 는 수소결합주체 능력을 나타내는 수소결합주체산도(Hydrogen Bond Donor Acidity)의 척도이고, β 는 수소결합받체 능력을 나타내는 수소결합받체염기도(Hydrogen Bond Acceptor Basicity)의 척도이다. 아래첨자 1은 용매, 2는 용질을 가리키고 아래첨자 m 은 알코올 등과 같이 자체회합을 하는 화합물의 경우 자체회합 하지 않은 단위체 용질에 대한 값을 나타내며, 자체회합을 하지 않은 화합물의 경우 $\alpha = \alpha_m, \beta = \beta_m$ 이다.

특정 용매 또는 용매쌍에서 여러 가지 다른 용질의 용해도 또는 분배성질을 조사할 경우 용매에 대한 인자 δ_H 와 π^*, α_1, β_1 은 상수에 포함되어 각 항의 계수로 남고 (1)식은 다음과 같이 다시 쓸 수

있다.

$$SP = SP_0 + mV_2/100 + s\pi_2^* + a\alpha_{m,m} + b\beta_{m,2} \quad (2)$$

SP 를 δ_H 또는 V_2, π^*, α 및 β 에 대하여 다변수선형회귀분석하여 얻어지는 계수 m 은 공동생성항이 성질 SP 에 미치는 영향의 정도를 나타내고 계수 s 는 극성 상호작용이 SP 에 미치는 영향의 정도를 나타내며, 계수 a 와 b 는 각각 수소결합을 주거나 받는 용질 또는 용매의 능력이 SP 에 영향을 주는 정도를 나타낸다. 따라서 이들 계수 m, s, a 및 b 의 크기와 부호를 살펴보면, 조사하려는 성질(SP)의 크기를 결정하는데 기여하는 용질-용매분자간 상호작용의 종류와 그 상대적 세기 및 방향(즉 성질을 증가시키거나 감소시키는 것)을 알 수 있다.

BSA에의 결합. 일반적으로 약물이 작용을 나타내기까지의 과정은 두 단계로 나눌 수 있는데, 먼저 약물이 작용할 자리로 이동해 간 다음, 효소나 막 같은 특정 작용자리에 결합하여 작용을 나타내는 반응이 일어나는 것이다. 이 때 결합의 정도는 흔히 생체반응을 일으키는 약물의 최소농도(C)의 역수 $1/C$ 로 나타낸다. Hansch 등은 유기물질의 BSA에의 결합과 octanol-water 분배계수(P_{ow}) 사이에 직선관계가 있음을 보고한 바 있으나³, 결합의 세기를 결정하는데 관계되는 용질-결합자리간의 상호작용의 종류와 그 세기 등은 설명하지 못하였으며, 단지 P_{ow} 가 소수성(hydrophobicity)과 관계되므로 용질의 소수성이 클수록 결합의 정도가 증가한다고만 설명하였다.

각종 유기비전해질들의 용매이동파라미터와 Hansch 등³의 $\log 1/C$ 값을 Table 1에 수록하였다. 이들은 다양한 분자크기, 극성, 수소결합주체산도와 받체염기도값을 가지고 있음을 볼 수 있다. $\log 1/C$ 값을 용질의 파라미터에 대해 다변수선형회귀분석하여 얻은 결합에 대한 LSER 식은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \log 1/C = & 2.67 + 3.68(\pm 0.51) V_1/100 \\ & - 0.28(\pm 0.23)\pi^* - 3.16(\pm 0.29)\beta_m \\ & + 0.08(\pm 0.17)\alpha_m \end{aligned} \quad (3)$$

$$n = 30, r = 0.925, SD = 0.21$$

α_m 의 계수는 통계학적으로 영(zero)이고 따라서

Table 1. Solute parameters for binding to BSA

No. Solute	$V_i/100^a$	π^{*b}	α_m^a	β_m^c	$\log 1/C^b$
1 Phenol	0.536	0.72	0.61	0.33	3.32
2 3-Fluorophenol	0.565	0.78	0.65	0.28	3.86
3 4-Fluorophenol	0.565	0.73	0.65	0.28	3.52
4 3-Chlorophenol	0.626	0.77	0.69	0.23	4.30
5 4-Chlorophenol	0.626	0.77	0.69	0.23	4.00
6 4-Bromophenol	0.669	0.77	0.69	0.23	4.22
7 4-Iodophenol	0.671	0.77	0.69	0.23	4.40
8 4-Methylphenol	0.634	0.68	0.58	0.34	3.70
9 3-Ethylphenol	0.732	0.66	0.58	0.34	4.22
10 3-Methoxyphenol	0.661	0.75	0.58	0.45	3.54
11 4-Methoxyphenol	0.661	0.72	0.65	0.45	3.40
12 3-Nitrobenzonitrile	0.730	0.95	0.00	0.57	2.94
13 4-Methoxybenzyl alcohol	0.759	0.99	0.35	0.74	2.94
14 Benzonitrile	0.590	0.90	0.00	0.37	3.23
15 Acetophenone	0.690	0.90	0.30	0.49	3.31
16 Nitrobenzene	0.631	1.01	0.00	0.30	3.58
17 4-Nitroanisole	0.770	1.01	0.00	0.52	4.00
18 4-Chloronitrobenzene	0.721	1.01	0.00	0.26	4.07
19 2,4-Dichloronitrobenzene	0.811	1.01	0.00	0.26	4.59
20 Naphthalene	0.753	0.70	0.00	0.15	4.91
21 Anisole	0.630	0.73	0.00	0.32	4.00
22 3-Fluoroaniline	0.591	0.78	0.18	0.45	3.09
23 4-Chloroaniline	0.652	0.73	0.20	0.40	3.68
24 4-Methoxyaniline	0.687	0.69	0.13	0.72	2.92
25 4-Bromoaniline	0.695	0.79	0.20	0.40	4.06
26 4-Methylaniline	0.660	0.69	0.13	0.51	3.30
27 1-Naphthyl amine	0.824	0.83	0.16	0.50	3.94
28 Neopentanol	0.769	0.40	0.33	0.45	3.47
29 n-Hexyl alcohol	0.690	0.40	0.33	0.45	3.94
30 2-Nonanone	0.961	1.61	0.03	0.48	4.33

^aData are from ref. 16, ^bData are from ref. 3.

α_m 은 $\log 1/C$ 에 영향을 미치지 않으므로

$$\log 1/C = 2.66 + 4.46(\pm 0.38) V_i/100 - 0.85(\pm 0.15)\pi^* - 3.20(\pm 0.18)\beta_m \quad (4)$$

$n = 30, r = 0.973, SD = 0.13$

식 (4)를 살펴보면 결합은 공동생성항, 극성 상호작용항 및 용질이 수소결합받개, 용매인 물이 수소결합주개로 작용하는 수소결합과 관계되며, 극성

상호작용항의 영향은 나머지 두 항에 비해 아주 작음을 알 수 있다. 공동생성항의 계수의 부호는 양 (+)인데, 이는 용질의 크기가 커질수록 용집력이 아주 큰 물속에 구멍을 만들어 용해되기가 어려워 지므로 BSA에 더 잘 흡착하게 되고, 따라서 $\log 1/C$ 값은 증가, 즉 BSA에의 결합은 증가하게 된다. β_m 의 계수의 부호는 음(-)인데, 이는 용질의 수소결합받개 염기도값이 커지면 BSA보다는 수소결합

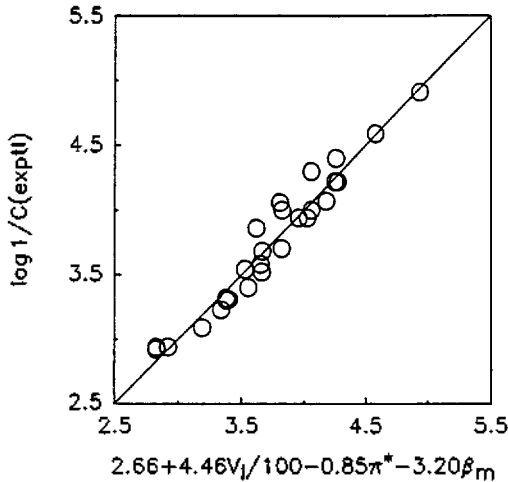


Fig. 1. Plot of experimental values of log 1/C vs. calculated values by eq. (4).

주게 산도가 아주 큰 물과 센 수소결합을 만들어 물에 더 잘 용해되므로 결합은 감소하게 됨을 말해 준다. 마찬가지로, π^* 의 계수의 부호가 음(-)인 것은 용질의 극성이 커지면 극성 상호작용을 통해 비극성인 BSA보다는 극성이 더 큰 물에 대한 용해도가 증가할 것이므로 역시 결합의 정도를 감소시키게 된다. 그러나 극성 상호작용의 영향은 다른 두 상호작용에 비해 매우 적으므로 결합에서는 공동생성향과 수소결합향의 영향이 훨씬 중요하다는 것을 알 수 있다. 이들 계수의 크기로부터 결합에 미치는 영향의 상대적 세기를 비교해 보면, 공동생성향의 계수가 4.46으로서 가장 큰데, 이는 BSA 결합 정도가 용질의 크기에 가장 큰 영향을 받으며, 용질의 수소결합받게 염기도 및 극성의 순으로 그 영향이 작아진다는 것을 알 수 있다. Fig. 1은 Table 1의 log 1/C값을 식(4)에 의한 계산값에 대하여 도시한 것으로 식 (4)로 표현되는 LSER이 유기화합물의 BSA에의 결합을 잘 설명해준다는 것을 보여준다.

triolein-물계에서 유기용질의 분배. 환경화학에서 중요한 인자인 BCF는 물 속에 있는 화학물질의 평균농도에 대한 평형상태에서 유기체내에 있는 화학물질의 농도의 비로 나타낸다. 이 값은 물과 유기체내의 지질 사이의 분배에 의해 결정된다고 알려져 있다. 수중생물체의 지질분율은 비교적 난용성인 유기화합물의 bioconcentration을 결정하는 중

요한 인자이며, 지질이 BCF에 미치는 영향을 이해하기 위해서는 지질-물 분배계수를 결정하는 다양한 분자간 상호작용의 종류와 세기를 아는 것이 아주 중요하다. Chiou 등은 송사리와 송어의 BCF값이 P_{ow} 또는 P_{lw} 와 좋은 직선관계가 있음을 보고하였으나, BCF값에 영향을 미치는 분자간 상호작용의 형태나 그 세기에 대해서는 논의하지 않았다.

여러 가지 유기용질의 용매동파라미터와 P_{lw} 값을 Table 2에 수록하였다. 각 용질의 $\log P_{lw}$ 를 용질의 파라미터들에 대해 식 (3)과 식 (4)를 얻을 때와 같은 기준으로 다변수선형회귀분석하여 얻은 LSER 식은 다음과 같다.

$$\log P_{lw} = 0.26 + 5.13(\pm 0.15)V_I/100 - 4.40(\pm 0.18)\beta_m \quad (5)$$

$$n = 35, r = 0.994, SD = 0.15$$

식 (5)에 의하면, $\log P_{lw}$ 는 공동생성향과 수소결합받게 염기도향에 의해서만 영향을 받는다는 것을 알 수 있다. 용질의 크기가 클수록 응집력이 작은 triolein에 공동을 쉽게 만들어 용해하게 되므로 용질은 triolein 층에 더 잘 분배될 것이므로 P_{lw} 는 증가하게 되고, 용질의 수소결합받게 염기도가 커질수록 수소결합주게 산도가 큰 물과 센 수소결합을 하여 물에 더 잘 용해될 것이므로 P_{lw} 는 감소하게 됨을 알 수 있다.

송사리와 송어의 BCF. 송사리와 송어의 BCF^{17,18}에 대하여 얻은 LSER 식은 각각 다음과 같다.

$$\log BCF = 1.72 + 3.64(\pm 0.62)V_I/100 - 12.91(\pm 5.24)\beta_m \quad (8)$$

$$n = 10, r = 0.973, SD = 0.16$$

$$\log BCF = 0.14 + 5.36(\pm 0.92)V_I/100 - 15.96(\pm 9.96)\beta_m \quad (7)$$

$$n = 6, r = 0.918, SD = 0.22$$

송사리와 송어의 BCF의 LSER은 P_{lw} 의 결과와 유사함을 볼 수 있으며, $\log BCF$ 와 P_{lw} 사이에 좋은 직선관계가 있다는 사실⁵과도 일치함을 알 수 있다.

여러 가지 유기화합물들의 BSA에의 결합과 triolein-물 분배계수, P_{lw} 를 용매이동파라미터와 LSER을 사용하여 그 상관관계를 조사해 본 결과 다음

Table 2. Solute parameters for partition in triolein-water

No. Solute	$V_f/100^a$	n^{*a}	α_m^a	β_m^a	$\log P_{12}^b$
1 Aniline	0.562	0.73	0.16	0.50	0.91
2 o-Toluidine	0.660	0.69	0.13	0.51	1.24
3 Benzaldehyde	0.606	0.92	0.00	0.44	1.58
4 Acetophenone	0.690	0.90	0.03	0.49	1.61
5 Anisole	0.630	0.73	0.00	0.32	2.31
6 Benzene	0.491	0.59	0.00	0.10	2.25
7 Toluene	0.592	0.55	0.00	0.11	2.77
8 Nitrobenzene	0.631	1.01	0.00	0.30	2.15
9 Ethylbenzene	0.687	0.53	0.00	0.12	3.27
10 n-Propylbenzene	0.785	0.51	0.00	0.12	3.77
11 1,3,5-Trimethylbenzene	0.769	0.47	0.00	0.13	3.56
12 Fluorobenzene	0.520	0.62	0.00	0.07	2.33
13 Chlorobenzene	0.581	0.71	0.00	0.07	2.97
14 Bromobenzene	0.624	0.79	0.00	0.06	3.12
15 Iodobenzene	0.671	0.81	0.00	0.05	3.42
16 1,2-Dichlorobenzene	0.671	0.80	0.00	0.03	3.51
17 1,3-Dichlorobenzene	0.671	0.75	0.00	0.03	3.63
18 1,4-Dichlorobenzene	0.671	0.85	0.00	0.00	4.19
19 1,2,3-Trichlorobenzene	0.761	0.85	0.00	0.00	4.19
20 1,2,4-Trichlorobenzene	0.761	0.75	0.00	0.00	4.12
21 1,3,5-Trichlorobenzene	0.761	0.70	0.00	0.00	4.36
22 1,2,3,4-Tetrachlorobenzene	0.851	0.80	0.00	0.00	4.68
23 1,2,3,5-Tetrachlorobenzene	0.851	0.80	0.00	0.00	4.69
24 1,2,4,5-Tetrachlorobenzene	0.851	0.70	0.00	0.00	4.70
25 Pentachlorobenzene	0.941	0.75	0.00	0.00	5.27
26 Hexachlorobenzene	1.031	0.70	0.00	0.00	5.50
27 Biphenyl	0.920	1.18	0.00	0.20	4.37
28 2-Chlorobiphenyl	1.010	1.29	0.00	0.17	4.77
29 2,2'-Dichlorobiphenyl	1.100	1.40	0.00	0.14	5.05
30 2,4'-Dichlorobiphenyl	1.100	1.40	0.00	0.14	5.30
31 4,4'-Dichlorobiphenyl	1.100	1.40	0.00	0.14	5.48
32 2,4,4'-Trichlorobiphenyl	1.190	1.45	0.00	0.10	5.52
33 2,5,2',5'-Tetrachlorobiphenyl	1.280	1.35	0.00	0.06	5.62
34 2,4,5,2',5'-Pentachlorobiphenyl	1.370	1.45	0.00	0.03	5.81
35 2,4,5,2',4',5'-Hexachlorobiphenyl	1.460	1.50	0.00	0.00	6.23

^aData are from ref. 16, ^bData are from ref. 5.

사실을 알 수 있었다. 용질의 크기가 클수록 응집력이 아주 큰 물 속에 구멍을 만들어 용해되는 것 보다는 응집력이 작은 triolein에 분배가 되거나

BSA에 더 잘 결합함을 알 수 있었다. 이에 비해 용질의 극성이나 수소결합받게 염기도가 클수록 수소결합주게 산도가 큰 물에 대한 용해도가 커짐을

알 수 있었다. 이는 유기물질의 부피(크기)가 클수록 유기체내의 지질에 분배되거나 형청단백질 등에 더 잘 결합하여 유기체내에 축적될 확률이 높으며, 이와는 달리 유기물질의 수소결합받개 염기도가 클수록 물에 대한 용해도가 커져서 유기체내에 축적될 확률은 상대적으로 낮아짐을 설명해 준다. 본 연구에서 얻은 LSER 식들은 각종 유기화합물들의 결합과 분배성질 또는 BCF를 예측하는데 사용될 수 있다.

인 용 문 헌

1. M. J. Kamlet, R. M. Doherty, V. Fiserova-Berge-rova, P. W. Carr, M. H. Abraham, and R. W. Taft, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 14(1987).
2. R. W. Taft, M. H. Abraham, G. R. Famini, R. M. Doherty, J. L. M. Abboud, and M. J. Kamlet, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 807(1985).
3. F. Helmer, K. Kiehs, and C. Hansch, *Biochem.*, **1**, 2858(1968).
4. J. M. Vandenberg, C. Hansch, and C. Church, *J. Med. Chem.*, **15**, 787(1972).
5. C. T. Chiou, *Environ. Sci. Technol.*, **19**, 57(1985).
6. M. J. Kamlet and R. W. Taft, *Acta. Chem. Scand.*, **B39**, 611(1985).
7. M. J. Kamlet, J. L. M. Abboud, and R. W. Taft, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **13**, 591(1981).
8. R. W. Taft, J. L. M. Abboud, M. J. Kamlet, and M. H. Abraham, *J. Solut. Chem.*, **14**, 153(1985).
9. M. J. Kamlet, R. W. Taft, P. W. Carr, and M. H. Abraham, *J. Chem. Soc. Faraday. Trans. I*, **78**, 1689(1982).
10. J. H. Park and P. W. Carr, *J. Chromatogr.*, **465**, 123(1989).
11. S. C. Rutan, P. W. Carr, W. J. Cheong, J. H. Park, and L. R. Snyder, *J. Chromatogr.*, **463**, 21(1989).
12. P. C. Sadek, P. W. Carr, R. M. Doherty, M. J. Kamlet, R. W. Taft, and M. H. Abraham, *Anal. Chem.*, **57**, 2971(1985).
13. P. W. Carr, R. M. Doherty, M. J. Kamlet, R. W. Taft, W. Melander, and Cs. Horvath, *Anal. Chem.*, **58**, 2674(1986).
14. J. H. Park, P. W. Carr, M. H. Abraham, R. W. Taft, R. M. Doherty, *Chromatographia*, **25**, 373(1988).
15. J. H. Hildebrand, J. M. Prausnitz, and R. L. Scott, "Regular and Related Solutions", Van Nostrand, New York(1970).
16. D. E. Leahy, P. W. Carr, R. S. Pearlman, R. W. Taft, and M. J. Kamlet, *Chromatographia*, **21**, 473(1986).
17. H. Konemann and K. van Leeuwen, *Chemosphere*, **9**, 3(1980).
18. B. G. Oliver and A. Nimi, *Environ. Sci. Technol.*, **17**, 287(1983).