

소랄렌의 광화학 반응에 대한 이론적 연구(I) 소랄렌의 구조-활성화에 대하여

金子弘* · 鄭吉玲 · 孫星浩 · 梁基洙

전북대학교 사범대학 화학교육과

(1992. 10. 6 접수)

Theoretical Studies on the Photochemical Reaction of Psoralen(I) Structure-Activity Studies on the Psoralen

Ja Hong Kim*, Gil Young Chung, Sung Ho Sohn, and Kee Soo Yang

Department of Chemistry Education, Chonbuk National University, Chonju 560-756, Korea

(Received October 6, 1992)

요 약. 소랄렌의 광-피부증감의 구조-활성화 관계를 MM2, FMO 그리고 분자 connectivity법으로 연구하였다. DNA 염기에 끼워져 가교를 형성하는 소랄렌이 착물을 형성하는 능력이 서로 다르다는 것을 DNA와 광-피부증감 소랄렌사이에 형성되는 분자착물로서 논의하였다. 광-피부증감을 소랄렌 유도체들의 활성화 자리의 입체 기하학 모델에 대해 분석하였고, 프론티어 오비탈 밀도는 광-피부증감 발암 활성도와 밀접한 관련이 있음을 알았다.

ABSTRACT. The structure-activity relationship of photo-skinsensitizing psoralens has been investigated by the MM2, FMO, molecular connectivity methods. The molecular complexes between DNA and photoskinsensitizing psoralens are discussed in terms of their differing abilities to complex and react with psoralen interstrand cross linking DNA base. The photoskinsensitizers are analyzed with respect to the stereographic models of the active sites of the psoralens and frontier orbital density is closely correlated with photo-skinsensitizing carcinogenic activity.

서 론

소랄렌(psoralen)의 화학적 구조와 그들의 광독성에 대한 연구는 Musajo 및 Pathak 등에 의하여 연구되어 왔으며, 유일하게 320~380 nm 빛에 의해서만 소랄렌 고리시스템은 피부 표피를 상하게 하며 다른 방향족, 세개 고리화합물에 대해서는 광독성 능력을 찾을 수 없다고 보고하였다^{1,2}.

소랄렌의 광생물학적 활성이 생체물질과의 광화학 반응에 기인하므로, 소랄렌 유도체의 분자구조가 변함에 따른 분자의 수소성, 인체적 배열, 생체내 용해도 및 이중결합의 반응성 등은 광생물학적 활성에 큰 영향을 준다. 소랄렌의 광독성은 이중부가 생성물을 형성할 수 있는가의 여부에 따라 크게 좌우되는데, 이중부가생성물에 의하여 DNA 사이에

가교를 형성할 수 있는 것을 이중작용기 소랄렌, 가교를 형성할 수 없는 것을 단일작용기 소랄렌이라 한다. 단일작용기 소랄렌은 이중작용기 소랄렌과는 달리 홍반이나 색소 침착과 같은 피부에 대한 광독성을 나타내지 않으며, 소랄렌에 의하여 변형된 DNA가 복구되는 정도도 단일부가생성물인지 또는 이중부가생성물인지에 따라 다르게 나타난다³.

발암성을 예측하기 위한 노력은 분자위상(Molecular Topology)에 의해서 여러가지 화합물의 구조와 발암성을 반응성 지수와 상관시키려고하는 시도가 있었다^{4,5}.

발암은 다단계 과정을 밟는 현상이기 때문에 적절한 반응성 지수는 처음 화합물의 화학반응 성분만 아니라 반응 생성물의 반응성까지도 고려하지 않

면 안된다. 본 연구에서는 소랄렌과 그 유도체들이 구조적 특성을 나타내는 광독성을 이해하기 위하여 적당한 모델을 가정하고 분자궤도함수법으로 고찰하고자 한다.

계 산

소랄렌 유도체들에 대한 구조와 활성과의 관계는 소랄렌 유도체의 기하학적 optimization을 MM2로 계산하고⁶ Fig. 1에 나타낸 바와 같이 소랄렌이 DNA에서 티민<>소랄렌<>티민이 고리화 부가반응 모델에서 소랄렌의 3,4번 위치, 4',5' 위치를 활성화 자리로 가정하고 프론티어 분자궤도법⁷으로 전자밀도를 계산하였다.

소랄렌 유도체의 입체에너지(steric energy)는 실제 실험실에서 합성에 이용되는 분자를 이론적으로 가정했을 경우, 각 분자 사이에 나타나는 에너지의 차를 의미한다. 이때의 광화학 반응은 바닥상태와 들뜬상태를 구분하여 계산하며 가정된 분자는 모든 구조적인 값들이 기하학적으로 각 원자들의 이루는 결합길이, 결합각, 이면각 등이 실제적으로 존재하는 분자에 가깝도록 기하학적인 최적화(geometry optimization) 작업을 수행하였다. 각 분자에 대한 형태 분석(conformational analysis)은 분자가 가지는 퍼텐셜 에너지면(molecular potential energy surface)을 나타내기 위하여 경험적인 함수(empirical function)를 이용하였다.

$$V = \sum V_{stretch} + \sum V_{bend} + \sum V_{torsion} + \sum V_{nonbonding}$$

여기서 퍼텐셜 에너지의 합은 모든 결합에 대하여 비틀림 정도를 나타내는 각(torsion angle)에 따르는 에너지, 신축(stretching)에 의한 에너지, 원자간의 결합이 굽혀졌다 퍼졌다 하는 굽힘(bending) 에너지, 비결합 상호작용(nonbonded interaction)에 의한 에너지를 포함한다. 생성열은 다음과 같은 관계식으로 나타내었다.

$$\sum H_f^0 = E_s + \sum H_{bond} + \sum H_{str} + FFC$$

여기서 E_s 는 소랄렌의 입체에너지이며, $\sum H_{bond}$ 는 결합 엔탈피 기여분(bond enthalpy contribution)의 합이다. 또한 $\sum H_{str}$ 는 구조 엔탈피 기여분(partition

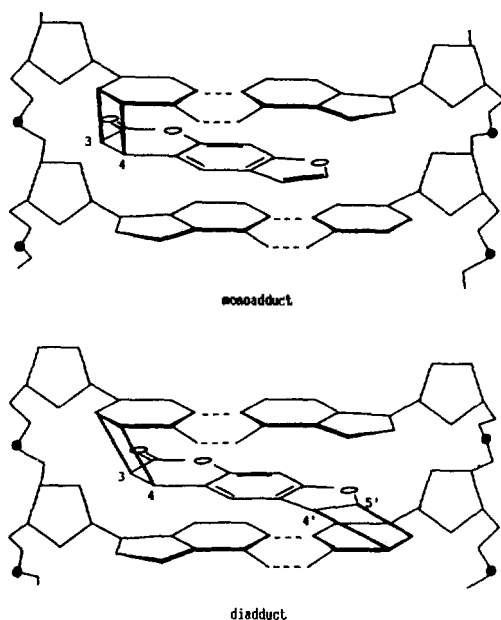


Fig. 1. Photoconjugation of psoralen with DNA showing monoadduct and diadduct.

function contribution)에 해당된다.

소랄렌과 DNA 사이에 형성되는 monoadduct 및 diadduct 모델을 Fig. 1에 나타내었다. 형태 분석에 의한 소랄렌 유도체의 구조는 분자역학법(Molecular Mechanics, MM-2)을 수행하였고, 소랄렌의 전자상태의 구조활성과의 관계를 밝히고자 molecular connectivity법⁸을 병행하였다.

결과 및 고찰

DNA 이중나선 구조를 틈새 끼우기가 되면 소랄렌의 반응성 위치인 3,4 이중결합과 4',5'-이중결합이 위 또는 아래에 있는 DNA 염기, 특히 피리미딘 염기의 5,6 이중결합과 나란히 위치하게 된다. 여기에 UVA를 조사하면 소랄렌의 3,4-이중결합 또는 4',5'-이중결합과 피리미딘 염기의 5,6-이중결합이 시클로부탄 고리화를 형성하는 [2+2] 광고리화 부가반응 생성물을 형성할 수 있다⁹.

FMO법으로 계산한 소랄렌과 그 유도체에 대한 4',5' 이중결합의 Frontier 전자밀도를 계산한 결과는 다음 Table 1에 나타내었다.

Table 1의 결과로부터 carcinogenic activity가 가

Table 1. The results of FMO calculations for psoralen derivatives

Compound	Heavy atom	FD(N)	Activity
Psoralen	C ₁₁ O ₃	0.54711	+
Pseudopsoralen	C ₁₁ O ₃	0.42826	-
5-hydroxy Ps	C ₁₁ O ₄	0.46395	-
5,7-DMC	C ₁₁ O ₄	0.90113	+
5-Methyl Ps	C ₁₂ O ₃	0.73684	++
8-Methyl Ps	C ₁₂ O ₃	1.07299	+++
5-Methoxy Ps	C ₁₂ O ₄	0.51613	+
5-Methoxy Ps	C ₁₂ O ₄	0.54466	+
3,4-Dimethyl Ps	C ₁₃ O ₃	0.40000	-
Coumarine	C ₉ O ₂	0.48809	-
Benzofurane	C ₈ O	0.32944	-

장 큰 것은 8-Methyl psoralen이며 5-Methyl psoralen, 5,7-Dimethylcoumarin, 5-Methoxy psoralen, 8-Methoxy psoralen이 활성을 나타내고, psoralen은 활성인데 반하여 비슷한 구조인 pseudo psoralen은 비활성으로 나타났다. 또한 비활성인 것으로 5-hydroxy psoralen, 3,4-dimethyl psoralen, coumarine, benzofurane, bergaptol 등이 비활성(inactive)으로 구분할 수 있다. 이상과 같은 사실은 전보에서¹⁰ 소랄렌의 구조중 3,4번 위치를 주 발암단 $F_b^{(N)}$ 으로 4',5'번 위치를 부발암단으로 $F_s^{(N)}$ 으로 가정하여 프론티어 전자밀도의 합 $F^{(N)}$ 으로 나타내었을 때의 경향과 일치한다. 그러나 $FD(N)$ 만을 고려했을 때는 최적값(optimum value)은 $FD(N)=0.5$ 로 근사값을 갖는다.

이들 소랄렌 유도체들에 대한 기하학적 구조를 MM2로 계산하고 ORTEP으로 그린 것을 Fig. 2에 나타내었다.

Fig. 2에 보여주는 바와 같이 소랄렌 유도체들은 그들의 화학구조나 성질이 대단히 유사해도 어떤 물질은 강력한 활성을 나타내고, 다른 물질은 활성이 거의 없거나 치환기 종류나 그 위치에 따라 활성이 변하는 것은 특기할 만하다.

소랄렌은 사람이나 돼지피부에 홍반(erythema), 발암성(carcinogenic), 돌연변이(mutagenic), 색소침착(pigmentation) 등의 부작용을 일으키며, 들뜬상태에 있는 푸로쿠마린의 광독성은 산소의 존재에 무관하게 나타나며 광반응은 푸로쿠마린과 핵산사

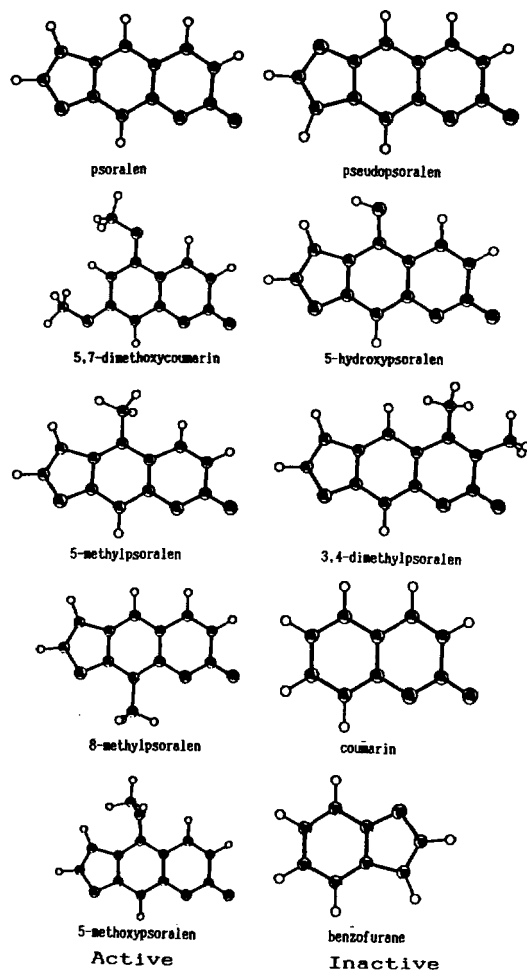


Fig. 2. Active and inactive structure of psoralen derivatives.

이의 안정한 공유결합을 형성하고, 피부나 박테리아의 거대분자중 활성부위는 피리미딘 염기임이 규명되었다¹¹. 또한 피리미딘 염기와 광독성을 나타내는 소랄렌의 4',5' 또는 3,4 위치의 이중결합과 광고리화 부가반응을 일으켜 부탄고리를 형성하고, 소랄렌의 푸란과 피린 작용기들 사이에 고리화 부가반응을 통하여 DNA와 가닥내 교차결합(interstrand cross-linking)을 하게 되면 활성이 나타난다고 주장되어 왔다¹².

소랄렌 유도체들에 대해서 MM2법으로 계산한 결과는 다음 Table 2에 나타내었다.

Table 2에서 Et는 전체 에너지 torsion 에너지 st-

Table 2. The results of MM2 calculation for psoralene derivatives (in kcal/mol)

Formation	E_{total}	$E_{torsion}$	E_{strain}	ΔH_f
Ps	28.544	11.532	26.094	-52.671
3,4-DHPs	24.426	7.119	21.156	-82.881
4,5'-8-TMPs	25.022	7.102	21.852	-80.292
4',5'-DHPs	30.134	15.766	24.894	-74.326
4-MPs	27.708	10.665	25.018	-61.273
5'-MPs	28.508	10.432	25.818	-60.349
8-MPs	25.916	8.475	23.226	-63.105
8-HydroxyPs	25.241	7.632	22.792	-99.025
3-MPs	28.559	11.812	25.869	-60.727
3,4-DMPs	30.572	11.866	27.642	-66.291
4'-MPs	28.432	10.647	25.742	-61.498
Coumarylpyrone	29.754	15.179	24.854	-102.268
Khellin	43.245	14.229	38.585	-108.939
Visnagin	36.978	14.021	34.528	-73.054
3-CarboethoxyPs	35.439	12.899	27.669	-146.752
4',5'-DMPs	29.063	12.075	26.133	-67.785
5'-MPs	27.601	10.853	24.911	-61.376
AZAPs	34.969	14.313	32.519	-62.913
BenzoPs	41.819	20.836	39.369	-34.745
PyridoPs-N	42.197	20.702	39.747	-51.415
4,4',5'-TMAzPs	33.284	12.176	30.114	-88.547
4,4',6-TMAg	26.034	7.636	22.864	-79.537
4,5'-DMAg	27.290	9.868	24.369	-70.403
5-MAg	28.702	10.602	26.012	-60.343
8-AzPsP	28.701	10.310	26.251	-110.370
IsoPs	26.733	9.515	24.283	-54.843
PseudoPs	28.506	11.526	26.056	-53.057
PyridoPs-P	37.378	16.912	34.928	-123.321
AlloPs	28.426	11.515	25.976	-52.769
Angelicine	28.414	11.504	25.964	-52.836
Benzofuran	18.270	7.000	18.270	8.673
5-MethoxyPs	38.113	19.361	33.453	-85.830
5-HydroxyPs	28.713	11.579	26.263	-95.669
Coumarin	19.102	10.484	16.6552	-41.825
4'-HM-45'-8-TMPs	26.299	6.033	21.999	-124.726
5-MethoxyAg	36.738	15.466	32.078	-87.261
8-MethoxyPs	32.343	11.272	27.683	-91.610
344'5'-TetHOPs	25.883	10.906	19.822	-104.667
5,7-DMC	35.375	18.505	28.505	-110.997

rain 에너지를 나타내며, ΔH_f 는 소랄렌의 화학구조 중 psoralen과 5,7-Dimethoxy coumarin의 -110.99 kcal/mol로써 가장 낮은 에너지값을 나타내었다.

소랄렌 유도체들의 화학구조와 활성과의 관계를 조사하기 위하여 분자결합성(molecular connecti-

Table 3. The connectivity indices of psoralene derivatives

Compound	Heavy atom	$^1\chi_v$	$^2\chi_v$
Psoralen	C ₁₁ O ₃	4.23959	3.10289
Pseudopsoralen	C ₁₁ O ₃	4.23959	3.10289
4',5'-Dihydro Ps	C ₁₁ O ₃	4.51411	3.35065
3,4-Dihydro Ps	C ₁₁ O ₃	4.53601	3.39243
5-hydroxy Ps	C ₁₁ O ₄	4.38585	3.22383
5,7-DMC	C ₁₁ O ₄	4.40250	2.99590
3-Methyl Ps	C ₁₂ O ₃	4.65626	3.56533
5-Methyl Ps	C ₁₂ O ₃	4.66224	3.50022
5-Methyl Angelicin	C ₁₂ O ₃	4.66224	3.52311
8-Methyl Ps	C ₁₂ O ₃	4.66224	3.53563
Coumarylpyrone	C ₁₂ O ₄	4.70081	3.43672
5-Methoxy Ps	C ₁₂ O ₄	4.77461	3.40847
8-Methoxy Ps	C ₁₂ O ₄	4.77461	3.42155
3,4-Dimethyl Ps	C ₁₃ O ₃	5.07891	3.94631
Visnagin	C ₁₃ O ₄	5.19128	3.82087
4,4',5'-TM-8-APS	C ₁₃ O ₃ N	5.37254	4.22549
4,4',6-Trimethyl An	C ₁₄ O ₃	5.49557	4.44144
4,5',8-Trimethyl Ps	C ₁₄ O ₃	5.50267	4.40210
Pyridopsoralen(N)	C ₁₄ O ₃ N	5.50599	4.11757
Pyridopsoralen(P)	C ₁₄ O ₃ N	5.56694	4.16800

vity)법으로 계산한 지수를 Table 3에 나타내었다.

Table 3에 나타난 바와 같이 분자결합지수(molecular connectivity index) 중에서 일차수가결합지수(valence connectivity index), $^1\chi_v$ 와 Table 1에서 계산한 F(D)값과 상관성을 나타내며, 이들은 분자구조의 골격원자수에 의존하기 때문에 동일하게 비교할 수는 없으나 Table 2에서 계산한 에너지값과도 상관성을 갖는다. 그러나 이차수가결합지수(valence connectivity index), $^2\chi_v$ 와는 별로 의미가 없으며, 구조상의 차이가 있는 소랄렌 유도체에 대한 정성적인 상관관계를 가진다고 볼 수 있다. 광독성을 나타내는 8-methyl psoralen의 경우는 4.66224의 높은 값을 보여주나 pseudopsoralen의 경우는 4.23959의 비교적 낮은 값을 나타낸다.

소랄렌 유도체들에 대한 광독성은 저자들이 가정 한 모델에서 소랄렌 유도체들의 활성화자리는 3,4 또는 4',5' 위치가 되며 이들이 DNA와 가닥내 교차결합(interstrand cross linking)으로 분자착물을 형성하게 되면 부탄고리를 형성하는 것이 프론티어 궤도에 있는 전자밀도 개념으로 해석하는 것이 타

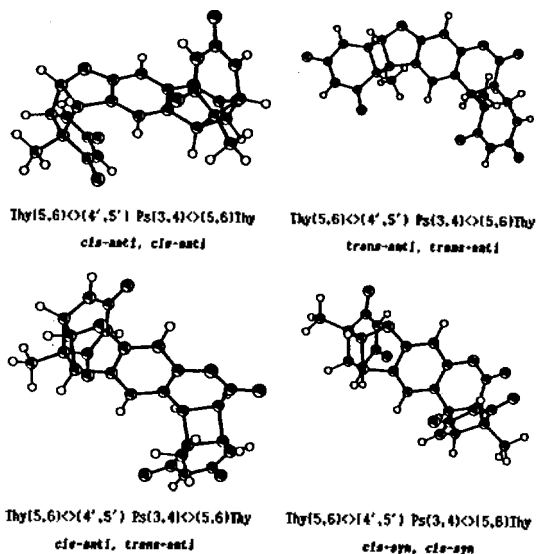


Fig. 3. Thymine-psoralen-thymine cross-linking cycloadduct model.

당하다고 보며, thymine-psoralen-thymine 형태에 대한 고리화생성물모델(cycloadduct model)의 계산 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

저자들이 제안한 소랄렌 유도체들의 분자착물 모델은 유사한 화합물의 발암성 규명과 발암기작에 확장하여 적용할 수 있으리라 기대된다.

본 연구는 한국과학재단(Grant No. 911-0303-008-2)의 지원에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. L. Musajo, F. Bordine, and R. Bevilacqua, *Photo-*

chem. Photobiol., **6**, 927 (1967).

2. M. A. Pathah, J. H. Fellman, and K. D. Kaufman, *J. Invest. Dermatol.*, **35**, 65 (1960).

3. R. S. Stern, L. A. Thibodean, R. A. Kleinerman, J. A. Parrish and T. B. Fitzpatrick, *J. Med. Chem.*, **300**, 809-813 (1979).

4. A. Pullman and B. Pullman, *Adv. Cancer Res.*, **3**, 117 (1955).

5. H. Yagi, O. Hernandez, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6881 (1975).

6. (a) U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph, 177, Am. Chem. Soc., Washington DC. (1981); (b) T. A. Clark, *A Handbook of Computational Chemistry*, John Wiley and Sons New York (1985).

7. J. J. S. Dewar, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", McGraw Hill, N.Y., (1967).

8. (a) C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616~1626 (1964); (b) M. Randic, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6609~6615 (1975).

9. (a) S. C. Shim and H. K. Kang, *Photochem. Photobiol.*, **45**, 453~458 (1987); (b) H. K. Kang, E. J. Shin, and S. C. Shim, *Photochem. Photobiol.*, **52**, 461~471 (1990).

10. J. H. Kim and S. C. Shim, *Bull. Kor. Chem. Soc.*, **1**, 71~73 (1980).

11. J. H. Kim and S. H. Sohn, *Bull. Kor. Chem. Soc.*, **13**, 173~176 (1992).

12. D. Kanne, K. Straub, J. E. Hearst, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6754~6764 (1982).