

## 이미다졸의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과에 대한 이론적 연구

李賢美 · 李甲龍\*

효성여자대학교 사범대학 화학교육과  
(1993. 10. 4 접수)

### Theoretical Study for the Substituent Effect on Proton Affinity of Imidazoles

Hyun-Mee Lee and Gab-Yong Lee\*

Department of Chemistry Education, Hyosung Women's University,  
Kyongsan 713-702, Korea  
(Received October 4, 1993)

**요 약.** 이미다졸 고리를 포함하는 lexitropsin에서, DNA minor groove의 염기쌍(G-C Sequence)과 결합하는 부분인 치환이미다졸의 양성자 친화도를 확장분자궤도함수법으로 조사하였다. 그 결과 메틸이미다졸의 경우 염기중심 질소의  $\alpha$  위치에 치환된 이미다졸이 N에 치환된 이미다졸보다 양성자 친화도가 약간 더 크게 나타났으며 다른 치환이미다졸의 경우에는 N에 치환된 이미다졸이  $\alpha$  위치에 치환된 이미다졸보다 양성자 친화도가 더 크게 나타났다. 예상한 바와 같이 이미다졸의 N에 전자를 미치는 치환기 치환될 때 모두 양성자 친화도가 증가함을 알 수 있었다.

**ABSTRACT.** The proton affinities of substituted imidazoles, relevant to the binding of lexitropsins that contain imidazole ring to the base pair (G-C sequence) of minor groove of DNA, are studied with the aid of EHT calculations. It is shown that proton affinity of imidazole substituted at position  $\alpha$  to the basic nitrogen is slightly larger than that of imidazole substituted at N for the methylimidazole. Proton affinities of N-substituted imidazoles are found to be larger than those of imidazoles substituted at position  $\alpha$  for a selected set of the other derivatives. As predicted the proton affinity increases when electron-donating group is attached at position N of imidazole.

### 서 론

새로운 의약품들이 전통적인 방법으로 천연물 또는 합성된 화합물들로부터 많이 개발되어 왔으나 최근에는 신의약품 개발을 위한 Drug design이 컴퓨터의 발달로 인하여 많은 진척을 보이고 있다<sup>2-7</sup>. Drug design을 위한 새로운 의약품의 화학적 구조와 활성간의 관계에 관한 연구는 생체내에서 복잡한 효소적 작용 등의 영향인자를 밝히는 중요한 기초 수단이 된다.

한편 항암 및 항바이러스 약품으로 적용되는 펩타이드들에 의한 DNA 인식 메커니즘이 화학요법

에서 기본적인 역할을 한다. 천연물 netropsin<sup>8</sup>과 distamycin<sup>9</sup> 등의 oligopeptide가 2중 나선 DNA의 minor groove의 특정 nucleoside sequence에 결합하여 DNA 복제 기능을 차단하므로써 항생, 항바이러스, 항암 약리활성을 가진다는 사실이 밝혀진 이래<sup>10-16</sup> netropsin의 A-T(Adenine-Thymine) preference를 G-C(Guanine-Cytosine) preference로 바꾸기 위해 netropsin내의 피롤 고리를 양성자 수용체로써 작용할 수 있는 헤테로 고리인 이미다졸로 바꾼, netropsin과 구조적으로 관련된 몇 가지 oligopeptide가 Lown 등<sup>17</sup>에 의해 합성되었으며 그 구조는 Fig. 1과

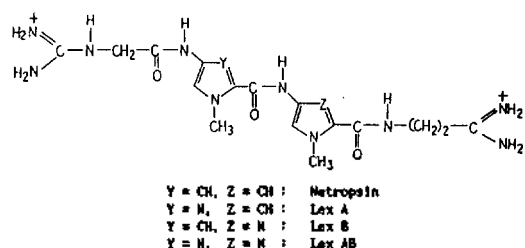
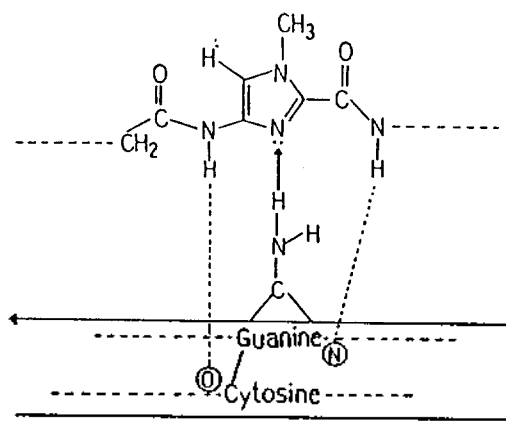


Fig. 1. Structure of antitumor antibiotic netropsin and synthetic oligopeptide lexitropsin.

같다. 이들은 lexitropsin이라는 합성된 oligopeptide가 모체인 netropsin에 비해 DNA 분자 인식도가 크고 DNA 염기쌍의 G-C sequence와 수소결합을 통해 결합이 더욱 용이함을 밝혔다. 다시 말해서 이미다졸을 포함하는 lexitropsin에서 이미다졸의 질소가 양성자 수용체로서, 작용하고 guanine의 아미노기가 양성자 주개로 작용하여 서로 수소결합이 가능하게 되므로서 결합이 용이하게 된다(Scheme 1). 이 경우 이미다졸 고리의 활성자리 질소가 guanine의 양성자 수용체로서의 능력이 얼마나 크냐에 따라 항암 및 항생제로서의 약리활성이 달라질 것으로 예상된다. 이와 같이 피롤과 이미다졸 고리는 중요한 생물학적 system에 나타나기 때문에 이들의 특성을 조사하는 것이 수소결합을 통한 그들의 상호작용을 이해하는 첫단계가 된다<sup>18</sup>.

Kabir 등<sup>19</sup>은 이미다졸, 옥사졸, 티아졸을 포함하는 lexitropsin에서 약리활성 구조를 찾기 위해 이들에 대해 고리에 대해, guanine 또는 cytosine의 아미노 수소와 수소결합을 할 수 있는 능력을 나타내는 양성자 친화도를 ab initio 방법으로 계산하여 이미다졸, 옥사졸, 티아졸 순으로 양성자 친화도가 감소함을 밝혔다.

한편 Catalan 등<sup>20</sup>은 이미다졸의 여러 위치에 메틸기를 치환시킨 여러 유도체들에 대해 메틸기의 치환 위치 및 치환된 메틸기의 수에 따른 기체상 염기도를 예측하기 위해 ab initio 계산을 하여 치환된 메틸기의 수가 많을수록 양성자 친화도가 증가함을 밝혔으며 아울러 양성자 친화도가 이미다졸의 염기 중심인 질소의 1S 궤도함수에너지<sup>21</sup>, HOMO 에너지, 질소의 lone pair 궤도함수에너지<sup>22</sup> 및 charge density<sup>23</sup> 등과 상관성이 있음을 밝히고 이와 같은 상관성이 실험이 불가능하거나, 실험 전에 상



Scheme 1.

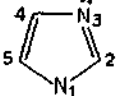
대적인 양성자 친화도를 예측하는데 사용될 수 있다고 하였다. 그러나 지금까지 이미다졸의 메틸 치환 유도체들의 양성자 친화도에 대한 실험적, 이론적 연구는 많이 행해졌으나 치환기의 종류에 따른 양성자 친화도에 관한 연구는 없다. 따라서 이미다졸 고리를 포함하는 lexitropsin에서 이미다졸 고리의 치환기의 영향에 따른 약리활성 관계는 실험적으로나 이론적으로 밝혀져 있지 않다. 이에 착안하여 본 연구에서는 항암, 항바이러스 의약품으로 사용되는 천연물 netropsin의 피롤 고리를 이미다졸 고리로 바꾸어 G-C preference를 증가시킨, lexitropsin에서 DNA 염기쌍에 결합하여 약리작용을 하는 중요한 부분(fragment)인 이미다졸에 대해 양성자 친화도를 증가시킬 것으로 예상되는, 전자를 미치는기를 도입하여 분자의 전자적 구조를 밝히고 DNA 염기쌍과의 결합능력을 나타내는 양성자 친화도를 계산하여 약리활성 구조를 찾고자 한다.

## 계 산

이미다졸 고리를 포함하는 lexitropsin의 항암, 항생제로서의 약리활성을 증대시키기 위해서는 이미다졸의 활성자리인 질소의  $\sigma$  lone pair 전자가 guanine의 양성자와 수소결합을 할 수 있는 능력을 증대시키면 될 것으로 예상된다. 따라서 활성자리의 질소에 전자를 제공해줄 수 있는 치환기를 도입함으로써 양성자 친화도를 높일 수 있을 것으로 예상하여 전자를 미치는 기인  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ 기를  $\text{N}_1$ 과  $\text{C}_2$  위치(Table 1 참조)에 각각 치환시켜 치환

Table 1. Total energies (eV) of the imidazoles substituted with electron donating group

Substituent	Position	
	N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub> <sup>a</sup>	-592.161	-594.879
OH	-604.498	-606.175
OCH <sub>3</sub>	-711.416	-713.457
CH <sub>3</sub>	-579.880	-581.408
H	-479.454	



<sup>a</sup>Planar N<sub>1</sub>- and C<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

위치 및 치환기의 종류에 따른 양성자 친화도를 계산하였다.

이미다졸에 대해서는 X-ray 구조가 밝혀져 있으나<sup>24</sup> 치환이미다졸 및 protonate된 구조들에 대해서는 정확한 구조가 밝혀져 있지 않으므로 이미다졸을 포함한 본 연구에서 백한 모든 치환이미다졸 및 이들과 치환된 protonate된 치환이미다졸에 대해서 MM2법을 이용하여 최적화된 기하학적 구조를 구하였으며, MM2법에 의해 최적화된 구조 파라메타를 사용하여, 치환기 종류에 따른 상대적인 양성자 친화도를 알아볼 목적으로 비교적 계산이 쉬운 확장 분자궤도함수(EHMO) 이론<sup>25</sup>에 의해 치환이미다졸 및 protonate된 치환이미다졸의 에너지를 계산하여 양성자 친화도를 구하였다.

EHMO 계산은 수정된 Wolfsberg-Helmholtz 식<sup>26</sup>을 사용한 ICON8 프로그램<sup>27</sup>을 이용하여 계산하였다.

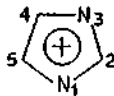
**결과 및 고찰**

먼저 치환 위치에 따른 양성자 친화도를 알아보기 위하여 활성자리 질소에 대해 α 위치인 C<sub>2</sub>와, N<sub>1</sub> 위치에 치환기를 도입하여 계산한 치환이미다졸 및 protonate된 치환이미다졸의 전에너지를 Table 1과 2에 각각 나타내었다.

Table 1과 2에서 이미다졸 및 모든 치환이미다졸이 치환기의 치환 위치에 관계없이 protonate됨에 따라 전에너지는 낮아져서 안정하게 됨을 알 수 있다.

Table 2. Total energies (eV) of the protonated imidazole substituted with electron donating group

Substituent	Position	
	N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub> <sup>a</sup>	-599.082	-601.057
OH	-611.924	-613.288
OCH <sub>3</sub>	-719.195	-720.626
CH <sub>3</sub>	-586.738	-588.358
H	-486.292	



<sup>a</sup>Planar N<sub>1</sub>- and C<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

한편 이미다졸은 N<sub>3</sub> 위치에 protonate되는 mono-centric 염기인데<sup>28</sup> 치환기의 종류 및 치환 위치에 따라 염기중심, N<sub>3</sub>는 전자적 구조가 달라질 것이므로 양성자 친화도도 달라지게 된다. 치환이미다졸의 양성자 친화도는 Table 1과 2로부터 protonate된 이미다졸과 unprotonate된 이미다졸 사이의 에너지 차로 나타낼 수 있다<sup>19,20,29-31</sup>. 실험적으로는 이미다졸 및 메틸이미다졸 만이 측정 보고되었는데 본 연구에서 계산된 이미다졸 및 메틸이미다졸의 양성자 친화도를 보고된 실험치 및 ab initio 계산에 의한 다른 연구자의 결과와 함께 Table 3에 나타내었다.

Table 3에서 본 연구의 EHT 계산에 의한 메틸 이미다졸의 양성자 친화도는 메틸기의 치환 위치에 따라 차이는 나지만, 두 치환이미다졸 모두 치환 위치에 관계없이 증가함을 볼 수 있다. 이 결과는 ab initio 계산에 의한 결과 및 실험치에서도 볼 수 있으며 methylation이 기체상에서 항상 고유염기도를 증가시킨다는 Catalan 등<sup>20</sup>의 연구결과와도 일치한다.

한편 치환 위치에 따른 양성자 친화도를 살펴보면 본 연구에서의 EHT 계산결과 C<sub>2</sub> 위치에 치환된 경우가 N<sub>1</sub> 위치에 치환될 때보다 2.2 kcal/mole 더 크게 나타났는데 이 결과 역시 ab initio 계산결과(STO-3G : 2.4 kcal/mole, 4-31G : 0.3 kcal/mole) 및 실험결과(0.9 kcal/mole)와 정성적으로 일치한다. 메틸기에 의한 이와 같은 결과는 이미다졸이 protonate될 때 C<sub>2</sub> 위치에 메틸기가 치환된 경우가 N<sub>1</sub>

Table 3. Proton affinities (kcal/mole) of the imidazole and methylimidazoles

Substituent	EHT	Ab initio <sup>a</sup>		Exp.
		STO-3G	4-31G	
H	157.7	283.5	246.8	223.5 <sup>b</sup> (222.7) <sup>c</sup> (222.3) <sup>d</sup>
N-Me	158.1	288.2	252.0	227.0 <sup>b</sup>
2-Me	160.3	290.6	252.3	227.9 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Value reported in ref. 29, <sup>b</sup>Value reported in ref. 32, <sup>c</sup>Value reported in ref. 33, <sup>d</sup>Value reported in ref. 34.

위치에 치환된 경우보다 더 높은 대칭성이 유지됨과 아울러 염기중심 N<sub>3</sub>에 대한 α 위치인 C<sub>2</sub> 위치에 메틸기가 치환되면 메틸기에 의한 hyperconjugation 상호작용이 가능해지므로<sup>29</sup> 여분의 안정성을 더 가져 전에너지가 상대적으로 더 낮아지게 되므로서 결국 양성자 친화도가 증가되는 것으로 해석된다.

또한 메틸기에 의한 이미다졸 고리로의 전자주개 능력은 메틸기의 치환 위치에 따라 그 효과가 달라져 양성자 친화도에 영향을 미치게 된다. 다시 말해서 2-메틸이미다졸에서 메틸기의 전자주개 효과로 인하여 양성자 수용체인 염기중심 질소원자의 전자밀도가 커지게 되므로서 양성자와 쉽게 수소결합을 이루어 protonated form이 안정하게 된다<sup>18</sup>.

한편 메틸기를 제외한 본 연구에서 택한 다른 종류의 치환기의 경우에는 메틸기에서 볼 수 있는 hyperconjugation을 기대할 수 없으며 이미다졸의 염기중심 질소가 양성자와 쉽게 수소결합을 이루기 위해서는 양성자로 전자를 제공해줄 수 있는 능력이 커야 하는데 이와 같이 전자제공을 용이하게 하기 위해서는 치환기 효과로 인한 염기중심 질소의 전자밀도가 증가되어야 함과 아울러 치환이미다졸의 HOMO 에너지가 높을수록 유리하다고 볼 수 있다. 치환기 성질로 인한 이와 같은 전자제공 능력에 따라 protonated된 치환이미다졸에서 acidic 양성자의 전자밀도가 달라지게 된다.

메틸치환이미다졸에 대한 본 연구 결과의 타당성을 바탕으로 메틸기 이외의 전자를 미치는 치환기에 대해 Table 1과 2의 결과로부터 계산된 양성자 친화도와, protonated된 치환이미다졸내의 acidic 양성자의 전자밀도( $q_H^+$ )를 Table 4에 나타내었다.

Table 4. Proton affinities (kcal/mole), PA of the imidazoles and electron densities,  $q_H^+$  of the acidic proton in the protonated imidazoles by EHMO calculation

Substituent	PA		$q_H^+$	
	N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub>	159.6	142.5	0.4512	0.4473
OH	171.6	164.0	0.4512	0.4492
OCH <sub>3</sub>	179.4	165.3	0.4521	0.4499

Table 4에서 알 수 있듯이 NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub> 치환이미다졸의 경우에는 Table 3의 메틸이미다졸과는 달리 N-치환이미다졸이 2-치환이미다졸보다 양성자 친화도가 더 크게 나타났다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 이들 치환체에서는 hyperconjugation 효과를 기대할 수 없기 때문으로 생각되며, 각 치환기 특성으로 인한 protonated된 치환이미다졸의 acidic 양성자의 전자밀도( $q_H^+$ )와 비교해 볼 때 정성적으로 일치한다.

이상의 결과를 Fig. 1의 netropsin의 구조와 종합해 볼 때 피롤 고리를 이미다졸 고리로 바꾼 이미다졸을 포함하는 lexitropsin에서, 이미다졸 고리의 N에 메틸기를 포함하여 전자를 미치는 특히 OH, OCH<sub>3</sub>기를 치환시키므로서 약리작용을 하는 중요 부분인 이미다졸의 양성자 친화도를 증가시켜 DNA 염기쌍과 쉽게 결합을 이루므로서 약리효과가 증가될 것으로 예상된다.

## 결 론

항암, 항바이러스 의약품으로 사용되는 이미다졸을 포함하는 lexitropsin의 약리활성 구조를 찾기 위해 DNA 염기쌍과 결합하여 약리작용을 하는 중요한 부분인 이미다졸에 전자를 미치는 치환기를 도입하여 EHMO법으로 치환기의 종류에 따른 치환 이미다졸의 양성자 친화도를 계산하여 DNA 염기쌍과의 결합능력을 조사하였다.

그 결과 메틸치환이미다졸의 경우 C<sub>2</sub> 위치에 치환될 때가 N에 치환되었을 경우보다 양성자 친화도 값이 크게 나타났으며, 메틸기를 제외한 다른 전자를 미치는 치환기의 경우에는 반대로 N에 치환될 때가 상대적으로 양성자 친화도를 더 크게 증가시켰을

알았다. 이와 같이 치환 위치에 따라 차이는 나지만 2-아미노이미다졸을 제외한 본 연구에서 택한 모든 치환이미다졸이 이미다졸 모체에 비해 양성자 친화도가 증가함을 알 수 있었다.

따라서 이미다졸을 포함하는 lexitropsin에서 이미다졸의 N에 전자를 미치는기를 치환시키므로서 양성자 친화도가 증가되어 DNA 염기쌍과의 결합이 용이하게 되므로서 약리활성이 증대될 것으로 예상된다.

### 인 용 문 헌

- Perum, T. J.; Propst, C. L. *Computer-Aided Drug Design*; Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York and Basel, 1989; p 2~15.
- Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650.
- Martin, Y. C. *Quantitative Drug Design*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1978; p 103~107.
- Hout, Jr., R. F.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. *A Pictorial Approach to Molecular Structure and Reactivity*; New York, 1984.
- Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 129.
- Connolly, M. L.; Olson, G. A. *J. Comput. Chem.* **1985**, *9*, 1.
- O'Donnell, T. J.; Chabalowski, C. F. *Computer Graphics Applied to Molecular Modelling in New Methods in Drug Research*; Makriyannis, A. Prous, J. R., Ed.; Barcelona: Spain, **1986**, Vol. 2.
- Hahn, F. E. in *Antibiotic III. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*; Corcoran, J. W.; Hahn, F. E., Eds.; Springer-Verlag: New York, 1975; p 79~100.
- Arcamonen, F. *et al. Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1097.
- Wartell, R. W.; Larson, J. E.; Well, R. D. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6179.
- Zimmer, C. H. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1975**, *15*, 285.
- Kolchinskii, A. M. *et al. Mol. Biol. (Kiev)* **1985**, *9*, 14.
- Patel, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1982**, *79*, 6424.
- Reinert, K. E.; Thorson, H. *Stud. Biophys.* **1970**, *24*, 25, 319.
- Kopka, M. L. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 1376.
- Zimmer, C. *et al. Nucleic Acid Res.* **1979**, *6*, 2831.
- Lown, J. W. *et al. Biochemistry* **1985**, *25*, 7408.
- Del Bene, J. E.; Cohen, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 17, 5285.
- Kabir, S.; Anne-Marie Sapse. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 9, 1142.
- Catalan, J. *et al. J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4379.
- (a) Catalan, J.; Yanez, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, *2*, 741; (b) Catalan, J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6520; (c) Catalan, J. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1982**, *2*, 1409; (d) Koppel, I. *et al. Org. React. (N. Y., Engl. Transl.)* **1980**, *17*, 457.
- Del Bene, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 36 17.
- (a) Catalan, J. *et al. Tetrahedron* **1982**, *38*, 3693; (b) Catalan, J. *et al. ibid.* **1983**, *39*, 2851; (c) Hehre, W. J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1344 and references therein; (d) Catalan, J. *et al. J. Mol. Struct.* **1984**, *108*, 161.
- Martinez-Carrera, S. *Acta Crystallogr.* **1966**, *20*, 783.
- (a) Hoffmann, R. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 1397; (b) Hoffmann, R. and Lipscomb, W. N. *ibid.* **1962**, *36*, 2179; **1962**, *37*, 2872.
- Ammeter, J. H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3686.
- Hoffmann, R. *et al. QCPE* **1977**, *11*, 344.
- Meot-Ner(Mautner), M.; Liebman, J. F.; Del Bene, J. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1105.
- Taft, R. W. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4, 1303.
- Mo, O.; De Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 22, 5597.
- Kollman, P. A.; Hayes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 11, 2955.
- Catalan, J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4105.
- Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1983**, *14*, 247 and references therein.
- Moet-Ner(Mautner), M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3071.