Journal of the Korean Chemical Society
1994, *Vol. 38, No. 1*
Printed in the Republic of Korea

소랄렌의 광화학 반응에 대한 이론적 연구 (II) 소랄렌 광생성물의 구조에 대하여

金子弘† · 孫星浩 · 梁其洙 · 洪成完*
전북대학교 사범대학 화학교육과
*우석대학교 화학과
(1993. 7. 1 접수)

Theoretical Studies on the Photochemical Reaction of Psoralens (II) Structure-Activity Studies on the Psoralen Photoadducts

Ja Hong Kim†, Sung Ho Sohn, Kee Soo Yang, and Sung Wan Hong*
Department of Chemistry Education, Chonbuk National University, Chonju 560-756, Korea
**Department of Chemistry, Chonbuk Woo Suk University, Wanju 565-800, Korea*
(Received July 1, 1993)

요 약. 소랄렌과 티민과의 구조-활성화에 대한 연구로서 소랄렌<>티민, 티민<>소랄렌<>티민의 들뜬 복합체의 모델화합물을 가정하고, 이들의 전자구조 및 전하이동량을 반경험적 분자궤도법으로 고찰하였다. 소랄렌의 광생성물에 대한 입체구조는 단일 부가생성물인 경우에는 *trans-anti*형의 소랄렌(3,4)<>티민(5,6) 결합과 이중 부가생성물인 경우에는 *cis-anti* 형태의 티민(5,6)<>(4′,5′)소랄렌(3,4)<>(5,6)티민의 결합이 유리하다는 사실을 알았다.

ABSTRACT. The structure-activity studies are described for the photoreaction of naturally occuring psoralen with thymine. Thymine<>psoralen<>thymine photodiadducts from DNA is studied as a model for the charge transfer interaction by the semiempirical methods (PM3-CI-UHF, etc.). The relative structural activities of psoralen, and photoadducts are analyzed in terms of their differing abilities of psoralen and photoadducts are investigated both with regard to their abilities to complex and to intercalate with thymine base. The photoadducts were inferred to be a *trans-anti* Psoralen(3,4)<>Thymine(5,6) and *cis-anti* Thymine(5,6)<>(4′,5′)Psoralen(3,4)<>Thymine.

서 론

소랄렌(psoralen)은 사람이나 돼지피부에 홍반을 일으키는 것으로 알려져 있다. 들뜬상태에 있는 푸로쿠마린(furocoumarin)의 광독성은 산소의 존재와 무관하게 나타나고, 광반응에 의해 푸로쿠마린과 핵산 사이에 안정한 공유결합이 형성되며 피부타 박테리아의 거대분자 중 활성부위는 피리미딘염기로 밝혀졌다[1~5].

소랄렌의 화학적 구조와 그들의 광독성에 관한 연구는 소랄렌과 푸린 및 피리미딘 염기와의 광화학 반응을 이해하는데 필요하며, 소랄렌(Ps)과 티민(Thy)의 광고리화부가반응(photocycloaddition)은 다음 반응식으로 나타낼 수 있다.

$$Ps + h\nu \rightarrow Ps^*$$
$$Ps^* + Thy \rightleftharpoons (Ps \cdot Thy)^*$$
$$(Ps \cdot Thy)^* \rightarrow (Ps <> Thy)$$

DNA 이중나선 구조에 틈새 끼우기가 되면 소랄렌-DNA의 들뜬 복합체(exciplex)가 형성되는 것으로 보고되었다[6,7].

소랄렌은 광화학 치료요법에 이용되고 있으며, 특히 소랄렌을 복용하거나 환부에 바른 후, UVA를

쪼여주는 PUVA(psoralen+UVA) 치료법이 널리 응용되면서부터 지난 20년간 소랄렌의 광증감 작용에 대한 연구가 활발하게 진행되어 왔으나 아직 생물학적 활성 메카니즘이 명확히 구명되지 못하고 있다[8].

본 연구에서는 소랄렌이 푸린 및 피리미딘 염기와 반응하는 형태 및 광화학 반응 메카니즘을 이해하기 위하여 모델화합물을 가정하고 양자화학적 방법으로 이들 화합물의 광화학적, 광물리적 현상을 연구함으로서 소랄렌-DNA의 들뜬 복합체의 전자구조를 체계적으로 규명하고자 한다.

계 산

소랄렌과 푸린 및 피리미딘 염기와의 사이에 형성되는 모델화합물을 가정하고 이들 분자의 좌표계산은 분자역학(molecule mechanics MM2) 프로그램[9]으로 계산하였으며, 반경험적인 분자궤도함수 패키지인 MOPAC 프로그램 중에서 파라미터를 최적화하기 위하여 PM3(Parametering Method number 3) 계산을 수행하였다. 모델화합물은 소랄렌이 DNA에서 티민<>소랄렌의 단일부가 생성물 및 티민<>소랄렌<>티민의 고리화 부가반응으로 형성되는 이중부가 생성물로 구분하고, 들뜬상태의 소랄렌의 3, 4번 위치, 4′, 5′ 위치의 활성화자리와 바닥상태의 티민의 반응을 프론티어 분자궤도의 전하량으로 해석하였다.

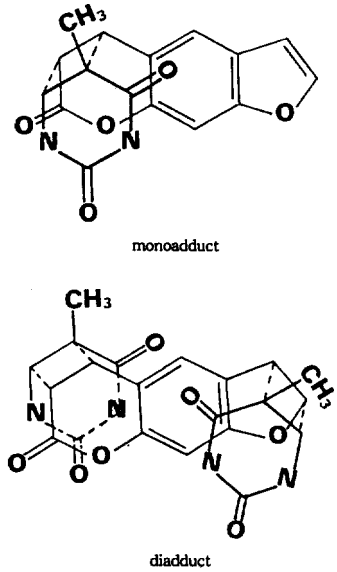


Fig. 1. The hypothetic molecular complex between thymine and psoralen.

결과 및 토의

PM3-UHF법으로 계산한 소랄렌의 단일항 상태와 삼중항 상태에 대한 최적화된 기하구조를 *Table* 1에 나타내었다.

Table 1에서 소랄렌의 광화학 반응은 바닥상태보다는 들뜬상태에서 단일항 상태와 삼중항 상태에서 진행될 것으로 보며, 삼중 들뜬상태일 때 소랄렌의 활성부위는 탄소 3, 4 이중결합과 4′, 5′ 이중결합 위치에서 결합길이의 변화는 3, 4번 위치에서 S_0=1.35 Å, S_1=1.36 Å으로 증가됨을 알 수 있다.

피리미딘 염기는 광독성을 나타내는 소랄렌의 3, 4번 위치 이중결합 및 4′, 5′ 위치 이중결합과 광고리화 부가반응을 일으켜 부탄고리를 형성하게 된다. 이와 같은 사실은 소랄렌의 푸란 및 피론작용기들과 고리화 부가반응을 통하여 DNA가 interstrand cross-linking을 하게 되는 광화학 반응에 직접 응용할 수 있다.

저자들이 계산한 결과[10]로는 모델화합물에 대한 에너지를 비교함으로써, 광고리화 반응 및 광부가반응이 단일항 상태에서 일어나는지 삼중항 상태에서 일어나는지의 여부를 예측할 수 있었으며, 여기상태의 소랄렌이 바닥상태의 티민과 단일부가물(monoadduct) 및 이중부가물(diadduct)을 형성했을

Table 1. Optimized geometries for the singlet and triplet states of psoralen by the PM3-UHF

Geometry	Singlet	Triplet
	Bond length (Å)	
C_3-C_4	1.35(S_0), 1.36(S_1)	1.44(T_1)
C_4'-C_5'	1.35(S_0), 1.36(S_1)	1.37(T_1)
	Bond angle (degree)	
C_2-C_3-C_4	119.27	118.64
C_3-C_4-C_{10}	119.31	117.58
C_3-C_4-C_{10}	116.08	114.13
C_3-C_4-C_5	104.67	105.32
	Dihedral angle (degree)	
C_2-C_3-C_4-C_{10}	−0.56	−3.69
C_1-C_5-C_4-C_3	−0.37	−0.58

때의 상호작용에너지를 계산하고 그 결과를 *Table* 2에 나타내었다.

Table 2에서 보여주는 바와 같이 소랄렌과 티민의 단일부가물이 형성될 때에는 소랄렌의 반응성 위치인 3, 4번 이중결합과 4′, 5′ 이중결합과 티민의 1, 6 위치 및 5, 6 이중결합이 시클로부탄 고리화를 형성하는 [2+2] 광고리화 부가반응 생성물을 이룰 수 있으며 이 경우에는 소랄렌(3,4)<>티민(5,6) 결합이 가장 유리하다는 것을 알 수 있다. 이상의 결과는 시클로부탄 고리화를 형성할 때 반응성 위치의 프론티어 궤도에 있는 전하량의 이동으로부터도 예상될 수 있으며 *Table* 3에 전하이동량을 수록하였다.

Table 3에서 보는 바와 같이 프론티어궤도에서 소랄렌의 전자 받게로서의 FDN(Frontier Density of Nucleus) 값과 티민의 전자 주게로서의 전하이동량(CTQ)의 값들을 비교하면, 소랄렌의 3, 4번 이중결합과 티민이 5, 6 이중결합이 시클로부탄 고리를 이룰 때의 CTQ(Charge Transfer Quantity) 값은 1.7677로서 가장 크게 나타나고 있으며, 이는 앞의 계산결과와 잘 일치하고 있다[11]. 이와 같은 사실로부터 소랄렌의 DNA 성분의 상호작용에서도 DNA 성분에서 소랄렌쪽으로의 전하이동량에 비해서 그 역으로의 전하이동은 무시할 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 더욱이 FDN은 다른 물질에서 전하를 받아들일 수 있는 능력의 척도이고, FDE(Frontier De-

Table 2. The interaction energy and heats of formation for Ps<>Thy by molecular mechanics calculation (in kcal/mol)

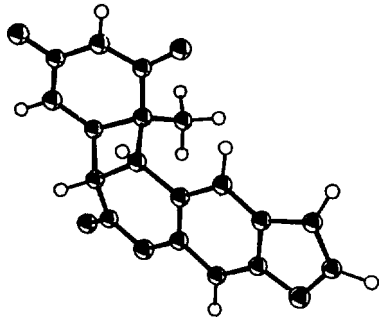
Formation	E_{total}	$E_{torsion}$	E_{strain}	ΔH_f
Ps(3,4)<>Thy(1,6)				
cis-anti	37.05	16.96	32.04	−185.19
cis-syn	39.69	19.75	34.68	−181.92
trans-anti	36.61	18.16	31.60	−185.63
trans-syn	38.42	18.15	33.41	−182.79
Ps(3,4)-Thy(5,6)				
cis-anti	28.57	23.03	22.24	−195.68
cis-syn	31.14	22.99	24.81	−193.08
trans-anti	28.16	21.67	21.83	−195.88
trans-syn	30.15	23.06	23.82	−193.96
Ps(4,5)-Thy(1,6)				
cis-anti	43.53	27.28	36.26	−177.30
cis-syn	41.64	24.38	34.66	−176.68
trans-anti	45.26	25.58	37.39	−170.03
trans-syn	42.24	26.23	35.26	−176.31
Ps(4,5)-Thy(5,6)				
cis-anti	32.33	29.84	23.74	−190.49
cis-syn	33.21	29.72	24.62	−189.71
trans-anti	32.99	29.67	24.40	−190.00
trans-syn	33.64	29.53	25.05	−189.39

Table 4. The interaction energy and heats of formation for thymine<>psoralen<>thymine photodiadducts by molecular mechanics calculation (in kcal/mol)

Formation	E_{total}	$E_{torsion}$	E_{strain}	ΔH_f
Thy<>(4′,5′)Ps(3,4)<>Thy				
cis-anti, cis-anti	29.721	38.519	17.251	−336.430
cis-anti, cis-syn	32.960	39.843	20.490	−333.096
cis-anti, trans-anti	30.491	37.886	18.021	−335.578
cis-anti, trans-syn	32.060	38.776	19.590	−333.799
cis-syn, cis-anti	31.128	38.993	18.658	−335.091
cis-syn, cis-syn	34.095	39.589	21.625	−332.093
cis-syn, trans-anti	32.015	37.913	19.545	−334.192
cis-syn, trans-syn	33.369	38.789	20.899	−332.729
trans-anti, cis-anti	31.579	39.555	19.109	−123.419
trans-anti, cis-syn	34.609	39.573	22.139	−331.436
trans-anti, trans-anti	33.117	40.529	20.647	−332.633
trans-anti, trans-syn	36.001	42.524	23.531	−328.976
trans-syn, cis-anti	32.302	39.028	19.832	−333.892
trans-syn, cis-syn	35.251	39.963	22.781	−330.880
trans-syn, trans-anti	33.780	39.088	21.310	−332.370
trans-syn, trans-syn	35.963	39.671	22.893	−315.593

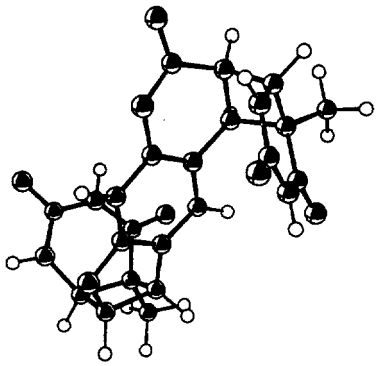
Table 3. The charge transfer quantity from psoralen to thymine

Reaction site	FDE		FDN		CTQ
	Psoralen	Thymine	Psoralen	Thymine	FDE(Thy)+FDN(Ps)
Ps(3,4)<>Thy(1,6)	0.285	0.457	0.613	0.116	1.069
Ps(3,4)<>Thy(5,6)	0.285	1.155	0.613	0.995	1.768
Ps(4′,5′)<>Thy(1,6)	0.694	0.457	0.263	0.116	0.719
Ps(4′,5′)<>Thy(5,6)	0.694	1.155	0.263	0.995	1.418



Ps(3,4)<>Thy(5,6), *trans-anti*

ΔH_f = -195.877 Kcal/mol



thy(5,6)<>(3,4)Ps(4′,5′)<>(5,6)thy, *cis-anti, cis-anti*

ΔH_f = -336.430 Kcal/mol

Fig. 2. Stereo ORTEP drawing of molecular configuration for photoadducts.

nsity of Electron) 값은 다른 물질도 전하를 줄 수 있는 능력의 척도로서, 이들의 합을 DNA 성분에서 소랄렌쪽으로 근사적인 전하이동량으로 해석된다.

DNA 이중나선 구조에 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. 들뜬상태의 소랄렌 티민과의 이중부가물을 형성할 때의 에너지를 *Table* 4에 나타내었다.

Table 4에서 소랄렌과 티민의 이중부가물에 대해서는 소랄렌의 피론고리의 3, 4 위치와 퓨란고리의 4′, 5′ 위치에서 티민과의 틈새 끼우기 결합이 형성된 광생성물을 예측할 수 있다. 즉, Thy(5,6)<>(4′,5′)Ps(3,4)<>(5,6)Thy의 경우 *cis-syn, cis-anti*(ΔH_f= −335.091 kcal/mole)와 *cis-anti, cis-anti*(ΔH_f= −336.430 kcal/mole) 이중부가물이 유리하다. 실험적으로는 이중광고리화 부가반응 생성물이 얻어지기 위해서는 먼저 4′,5′-이중결합이 피리미딘 염기와 반응하여 단일광고리화 부가생성물을 형성한 후, 다시 광자를 흡수하여 3, 4 이중결합이 DNA 나선구조의 다른 한 쪽의 피리미딘 염기와 반응하여 이중광고리화 부가반응 생성물을 형성하는 것으로 보고되었다[12]. 들뜬상태의 소랄렌과 바닥상태의 티민이 광생성물에 대한 티민<>소랄렌의 단일부가물과 티민<>소랄렌<>티민의 이중부가물의 상호작용에너지 계산에서 가장 안정한 모델화합물에 대한 기하학적 구조를 ORTEP으로 그리고 그 결과를 *Fig.* 2에 나타내었다.

소랄렌은 UVA 영역에서 빛을 받아 여기상태에서 생체물질과 반응함으로써 여러가지 광생물학적 활성을 나타내고 소랄렌의 광생성물학적인 활성을 이중에서도 DNA에 피리미딘 염기와의 반응에 기인할 것으로 생각되며, 이들 모델화합물은 소랄렌의 광화학 반응 메카니즘을 이해하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

본 연구는 한국과학재단(Grant No. 911-0303-008-2)의 지원과 본 연구의 일부(양기수)는 인하대학교 분자-구조반응성연구센터의 연구장학생 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Acqua, F. D.; Magno, S. M.; Zambon, F.; Rodighero, G. *Photochem. Photobiol.* **1979**, *29*, 489.
2. Song, P-S.; Tapley, K. T. *Photochem. Photobiol.* **1979**, *29*, 1177.
3. Musajo, L.; Rodighiero, G. *Photophysiology* **1972**, *7*, 115.
4. Harten, M. L.; Felkner, I. C.; Song, P-S. *Photochem. Photobiol.* **1976**, *24*, 491.
5. Straub, K.; Kanne, D.; Hearst, J. E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6754.
6. Mantulin, W. W.; Song, P-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5122.
7. Shim, S. C.; Chae, K. H. *Photochem. Photobiol.* **1979**, *30*, 349.

8. Cadet, J.; Vigny, P.; Midden, W. R. *J. Photochem. Photobiol.* **1990**, *B6*, 197.
9. Burket U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, ACS Monograph. 177, Am. Chem. Soc.: Washington, D. C., 1981.
10. Kim, J. H.; Sohn, S. H.; Lee, G. S.; Yang, K. S.; Hong, S. W. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *14*, 4, 487.
11. Kim, J. H.; Chung, G. Y.; Sohn, S. H.; Yang, K. S. *J. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *37*, 396.
12. Kanne, D.; Straub, K.; Hearst, J. E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6754.