

소랄렌 유도체의 광화학 반응에 관한 이론적 연구 (III) 메틸소랄렌 및 하이드록시소랄렌과 티민의 광생성물의 구조

金子弘* · 孫聖浩 · 梁其洙 · 朴炳瑞†

전북대학교 사범대학 화학교육과

†순천대학교 자연과학대학 화학과

(1993. 12. 6 접수)

Theoretical Studies on the Photochemical Reaction of Psoralen Derivatives (III) Photoadducts of Methylpsoralen and Hydroxypsoralen with Thymine

Ja Hong Kim*, Sung Ho Sohn, Kee Soo Yang, and Byung Seo Park†

Department of Chemistry Education, Chonbuk National University,

Chonju 560-756, Korea

†Department of Chemistry, Soonchun National University, Soonchun 540-742, Korea

(Received December 6, 1993)

요 약. 들뜬상태의 소랄렌 유도체와 바닥상태의 티민 사이에 형성되는 분자착물의 형태를 분자궤도 함수법으로 고찰하였다. PM3-CI-UHF법으로 계산한 결과는 메틸소랄렌 및 하이드록시소랄렌의 C3-C4 이중결합과 C4'-C5' 이중결합과 티민의 C5-C6 이중결합과 광고리화 반응이 일어남을 프론티어궤도의 상호작용으로 설명하고, 이들 화합물의 들뜬상태에서 전자구조를 구조-활성화 관계로 논의하였다.

ABSTRACT. Molecular orbital calculations suggest that an interaction between the psoralen derivatives of excite state and the thymine of ground state is dicussed in terms of their differing abilities to molecular complex. PM3-CI-UHF indicates that photocycloadducts across the C3-C4 and C4'-C5' double bonds of the methylpsoralen and hydroxypsoralen with thymine C5-C6 double bonds were deduced to be formed by their prefererable frontier orbital interactions. The electronic properties of psoralen derivatives in the ground and excited states correlate with this difference in structure-activity relationship.

서 론

소랄렌(psoralen)은 하나의 푸린군(furan group)이 이중결합고리를 가진 쿠마린부분(coumarin moiety)에 붙은 푸로쿠마린(furocoumarin)에 속하는 것으로 Ammi majus라는 식물에서 추출되며, 28종의 자기 다른 푸로쿠마린이 있으며, 지방에 용해되나 물과 다른 것에는 잘 녹지 않는 성질을 갖고 있으며, 피부에 대한 광증감 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이들 화합물은 UVA 영역(320~380 nm)의 자외선과 같이 처리하였을 때 전선(psoriasis), 백반(vitiligo) 등의 피부병에 좋은 치료효과를 나타내어,

PUVA(Psoralen + UVA) 요법으로 널리 이용되고 있으나, 홍반(erythema), 발암성(carcinogenic), 돌연변이(mutagenic), 색소침착(pigmentation) 등의 부작용을 일으키기도 한다¹⁻³.

빛을 받아서 들뜬상태에 도달한 소랄렌은 복사 소멸에 의하여 다시 바닥상태로 돌아오거나 비복사 과정(radiationless process)에 의한 여러가지 광학적 경로를 Jablonski diagram으로 나타낼 수 있으며⁴ (Fig. 1), 들뜬상태의 소랄렌이 $S_1(\pi, \pi^*)$ 및 $T_1(\pi, \pi^*)$ 상태에서 DNA, RNA 및 단백질 분자나, 다른 바닥상태의 소랄렌 분자와 직접적으로 반응하는 것으로

나타낼 수 있다. 소랄렌의 생물학적 활성은 이러한 광화학적 과정과 밀접한 연관성을 가지며, 소랄렌의 광중감 작용에 대한 연구가 활발하게 진행되어 왔음에도 불구하고 아직 생물학적 활성 메커니즘이 명확히 규명되지 못하고 있다.

최근에는 소랄렌의 생물학적 활성이나, 그들의 독성을 나타내는 메커니즘을 밝히기 위하여 새로운 소랄렌 유도체를 합성하여 그들의 특성을 조사하는 연구가 이루어지고 있으며, 인공적으로 합성된 8-메톡시소랄렌(8-methoxypsoralen, 8-MOP) 및 4,5', 8-삼메틸소랄렌(trimethylpsoralen, TMP)이 있으며, 8-MOP는 임상연구끝에 FDA의 인준을 받았으며²⁸ 5-메톡시소랄렌(5-methoxypsoralen, 5-MOP) 등이 백반증 치료에 이용되고 있다. 이들 화합물의 구조는 세 개의 고리가 직선으로 연결되어 있으며, 세 개의 고리가 각을 이루는 소랄렌(angulated psoralen)인 안젤리신(angelicin) 유도체도 개발되어 백반증 치료에 시도되고 있다.

본 연구에서는 소랄렌의 유도체로서 메틸기가 3, 4, 5, 8번 위치에 치환된 3-메틸소랄렌(3-methylpsoralen, 3-MPs), 4-메틸소랄렌(4-methylpsoralen, MPs), 5-메틸소랄렌(5-methylpsoralen, 5-MPs), 8-메틸소랄렌(8-methylpsoralen, 8-MPs), 5-하이드록

시소랄렌(5-hydroxypsoralen, 5-HPs), 8-하이드록시소랄렌(8-hydroxypsoralen, 8-HPs) 등의 모델화합물을 대상으로, 이들 화합물의 광화학적, 광물리적 성질을 규명하고, 푸린 및 피리미딘 염기와 반응하는 광생성물을 예측하고, 합성루트에 중요한 정보를 제공하기 위하여 양자화학적 방법으로 고찰하고자 한다.

계 산

소랄렌은 분자의 평면구조 때문에 푸란부분(furan moiety)의 4',5'-이중결합과 피론부분(pyron moiety)의 3,4-이중결합은 DNA나 RNA의 피리미딘 염기와 반응하여 단일부가생성물(monoadduct)이나 이중부가생성물(diadduct)을 형성한다(Fig. 2). 소랄렌과의 부가반응에 의한 DNA의 변형은 두 단계에 걸쳐 진행되며, 첫번째 단계에서 바닥상태의 소랄렌은 DNA의 염기쌍내의 틈새끼우기(intercalate)되어 분자복합체(molecular complex)를 형성하고, 두번째 단계에서 이 분자 복합체가 UVA 영역의 빛을 받아 소랄렌과 피리미딘 염기 사이의 공유결합을 이루는 모델을 가정하고, 이들 분자의 좌표계산은 분자역학

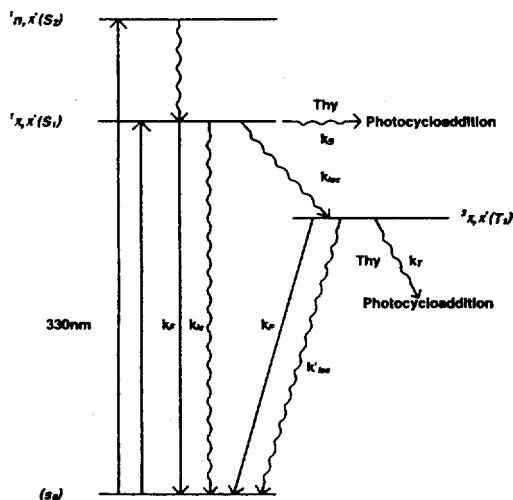


Fig. 1. The energy level diagram of the excitation of psoralen. k_f , rate constant for fluorescence; k_{ic} , internal conversion; k_{isc} , intersystem crossing; k_p rate constant for phosphorescence.

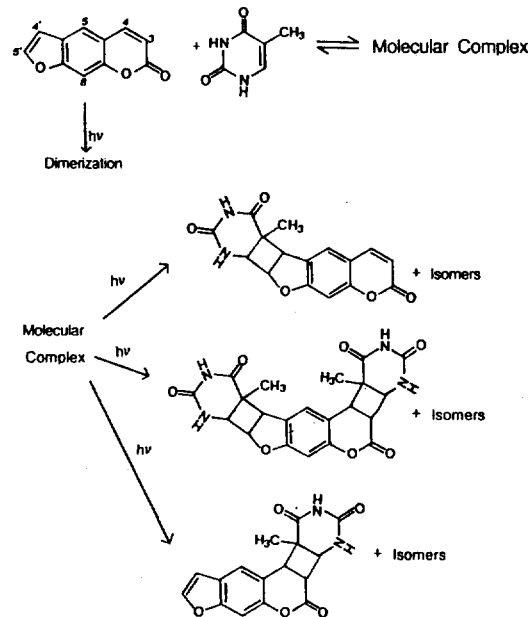


Fig. 2. Scheme of the photochemical reaction between psoralen and thymine.

(molecular mechanics, MM2)⁹ 프로그램으로 계산하였으며, 반경험적인 PM3-CI-UHF법¹⁰을 사용하여 광생성물들 사이에 상대적 안정성, 기하학적 구조를 고찰하였다. 소랄렌의 들뜬상태에서의 화학반응성과 활성화 자리를 나타내기 위하여 Hyper Chem 프로그램¹¹을 이용하여 연구를 수행하였다.

결과 및 고찰

소랄렌은 3,4-이중결합과 4',5'-이중결합이 티민의 5,6-이중결합과 모두 반응할 수 있으므로, C₄-부가 반응에 의해서 두 가지 형태의 단일 부가 생성물을 형성할 수 있다. 여기서 4',5'-단일부가 생성물은 또 하나의 광자를 흡수함으로써 3,4-이중결합이 티민 염기와 반응한 이중부가물을 형성할 수 있다. PM3-CI-UHF법으로 계산한 소랄렌의 유도체인 메틸소랄렌과 하이드록시소랄렌의 들뜬상태에서의 전자밀도를 Fig. 3에 나타내었다.

Fig. 3에서 나타낸 바와 같이 메틸소랄렌이나 하

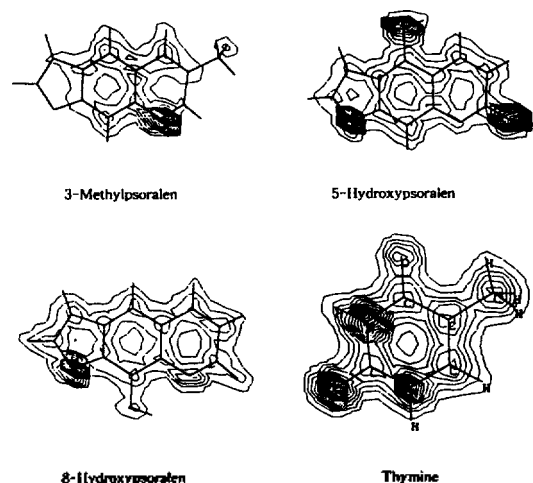


Fig. 3. Electron density contour map of psoralen derivatives and thymine.

이드록시소랄렌의 전자구조와 그들의 광독성 능력을 분자적 차원에서 보면 소랄렌의 반응자리(active site) 즉, 반응에 참여할 수 있는 활성화 위치는 C3, C4, C4', C5, C5', C8임을 확인할 수 있고, 이 중에서 가장 활성이 두드러진 위치는 C4'임을 알 수 있다. 또한 광고리화 반응의 결합자리는 C3-C4 및 C4'-C5' 이중결합인데, 이 중에서도 C3-C4의 활성이 더 큰 것으로 나타났으며, 들뜬상태에서 가장 낮은 삼중상태는 C3-C4의 이중결합이 훨씬 더 큰 활성을 나타내고 있다.

이와 같은 사실은 전보에서^{12,13} 계산한 들뜬상태에서 C3-C4의 결합길이의 변화($S_0=1.35 \text{ \AA}$, $S_1=1.36 \text{ \AA}$, $T_1=1.44 \text{ \AA}$)와 C4'-C5' 이중결합 위치($S_0=1.35 \text{ \AA}$, $S_1=1.36 \text{ \AA}$, $T_1=1.37 \text{ \AA}$)의 변화와 일치하며, 치환기 효과를 볼 수 있다.

소랄렌의 C3-C4 단일부가 생성물은 UVA 영역의 빛을 흡수할 수 없기 때문에 UVA를 더 조사(irradiation)하여 주어도 가교를 형성할 수 없으나 C4'-C5' 단일부가 생성물을 광화학적 반응을 통하여 C3-C4 이중결합이 피리미딘 염기와 반응한 이중부가 생성물을 이루고, 이때 고리화 부가반응은 DNA의 사슬 사이에 가교를 형성하는 것으로 보고되었다¹⁴.

소랄렌의 DNA에 대한 부가반응의 정도를 논의하기 위하여 메틸소랄렌과 하이드록시소랄렌의 프론티어오비탈의 상대적 에너지를 구하고 이를 Table 1에 나타내었다.

Table 1에서 소랄렌 유도체의 프론티어 오비탈에 대한 상호작용은 HSOMO(higher singly occupied molecular orbital)과 LUMO(lowest unoccupied molecular orbital)로 상호작용을 비교하면 8-메틸소랄렌이 가장 크게 나타나며($\Delta E=2.1704 \text{ eV}$) LSOMO(lowest singly occupied molecular orbital)와 HOMO(highest occupied molecular orbital)의 상호작용은 8-하이드록시소랄렌이 가장 크다($\Delta E=$

Table 1. Estimated energies of the psoralen derivatives by PM3-CI-UHF method

Energy(eV)	3-MPs	4-MPs	5'-MPs	8-MPs	5-HPs	8-HPs
LUMO	-0.9811	-0.9977	-0.9914	-0.9914	-0.9208	-1.0614
HSOMO	-3.4505	-3.8520	-3.7671	-3.1618	-3.3753	-3.3524
LSOMO	-6.8139	-6.6929	-6.7279	-6.6378	-6.8304	-6.8378
HOMO	-9.2407	-9.2746	-9.1612	-9.2033	-9.1655	-9.0847

Table 2. The interaction energy and heats of formation for methylpsoralen<>Thymine (in kcal/mol)

Formation	E_{total}	$E_{torsion}$	E_{strain}	ΔH_f
3-MPs(3,4)<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	30.120	23.327	22.230	-202.889
<i>cis-syn</i>	34.057	23.086	26.167	-198.834
<i>trans-anti</i>	30.287	22.969	22.397	-202.430
<i>trans-syn</i>	33.302	24.304	25.412	-199.299
3-MPs(4',5')<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	34.384	30.137	23.554	-198.518
<i>cis-syn</i>	33.127	29.879	24.297	-197.925
<i>trans-anti</i>	32.760	30.123	23.330	-250.617
<i>trans-syn</i>	33.673	30.009	24.843	-197.397
4-MPs(3,4)<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	31.672	23.528	24.682	-201.261
<i>cis-syn</i>	31.104	21.830	24.114	-201.778
<i>trans-anti</i>	31.246	23.249	24.256	-200.809
<i>trans-syn</i>	32.210	24.181	25.220	-199.868
4-MPs(4',5')<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	31.794	28.626	22.964	-199.834
<i>cis-syn</i>	32.607	28.433	23.777	-199.170
<i>trans-anti</i>	32.645	28.630	23.815	-199.055
<i>trans-syn</i>	33.303	28.560	24.473	-198.475
5-MPs(3,4)<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	28.793	21.691	22.223	-203.049
<i>cis-syn</i>	31.034	22.038	24.464	-200.010
<i>trans-anti</i>	28.462	19.976	21.892	-203.089
<i>trans-syn</i>	30.290	21.629	23.720	-201.243
5-MPs(4',5')<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	31.726	28.799	22.896	-198.938
<i>cis-syn</i>	32.644	28.553	23.814	-198.164
<i>trans-anti</i>	32.454	28.708	23.624	-198.497
<i>trans-syn</i>	33.374	28.775	24.544	-197.497
8-MPs(3,4)<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	25.818	19.516	19.248	-206.213
<i>cis-syn</i>	27.082	18.657	20.512	-204.609
<i>trans-anti</i>	25.646	18.548	19.076	-205.805
<i>trans-syn</i>	27.576	19.844	21.006	-203.933
8-MPs(4',5')<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	29.310	26.763	20.480	-201.350
<i>cis-syn</i>	29.993	26.364	21.162	-200.827
<i>trans-anti</i>	30.298	26.769	21.468	-200.447
<i>trans-syn</i>	30.696	26.482	21.866	-200.169

2.2469 eV)는 사실을 알 수 있으며 광생성물의 부가 경향을 예측할 수 있다.

DNA내에서 소랄렌이 분자 복합체를 형성하면 일반적으로 UV 영역의 흡수가 감소하고 흡수띠는 장파장쪽으로 이동하며 형광 또한 변화한다¹⁵. 소랄렌과 DNA의 분자 복합체는 강한 결합에 의하여

Table 3. The interaction energy and heats of formation for hydroxypsoralen<>Thymine (in kcal/mol)

Formation	E_{total}	$E_{torsion}$	E_{strain}	ΔH_f
5-HPs(3,4)<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	26.601	21.529	20.271	-240.885
<i>cis-syn</i>	28.926	21.377	22.596	-238.231
<i>trans-anti</i>	26.432	20.124	20.102	-240.615
<i>trans-syn</i>	28.049	21.626	21.719	-239.036
5-HPs(4',5')<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	29.021	28.665	20.431	-237.008
<i>cis-syn</i>	29.966	26.339	21.136	-200.857
<i>trans-anti</i>	31.334	28.703	22.744	-234.809
<i>trans-syn</i>	32.535	28.287	23.945	-233.703
8-HPs(3,4)<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	25.196	18.712	18.865	-242.206
<i>cis-syn</i>	26.540	17.257	20.210	-240.875
<i>trans-anti</i>	24.901	17.821	18.571	-241.766
<i>trans-syn</i>	26.836	19.137	20.506	-239.835
8-HPs(4',5')<>Thy(5,6)				
<i>cis-anti</i>	28.792	25.922	20.202	-237.165
<i>cis-syn</i>	29.379	25.253	20.788	-236.797
<i>trans-anti</i>	29.661	25.847	21.071	-236.393
<i>trans-syn</i>	30.297	25.746	21.707	-235.870

형성된 것이 아니고 쉽게 해리될 수 있기 때문에 생물체내에 큰 변화를 야기하지 않으나 DNA와의 반응 첫단계인 틱새끼우기가 중요한 이유는 두번째 단계인 공유결합의 형성에 큰 영향을 미치기 때문이다¹⁶.

들뜬상태의 소랄렌 유도체와 바닥상태에 있는 DNA의 피리미딘 염기인 티민과의 광부가물을 형성했을 때 상호작용 에너지를 계산하고 그 결과를 Table 2, 3에 각각 나타내었다.

Table 2에서 보여주는 바와 같이 소랄렌에 메틸기가 치환된 유도체의 경우 3-메틸소랄렌(3-MPs)은 C4'-C5'과 티민의 C5-C6 이중결합과 이루는 *trans-anti* 3-MPs(4',5')<>Thy(5,6) 구조가 가장 안정하며, 4-메틸소랄렌(4-MPs)는 *cis-syn* 4-MPs(3,4)<>Thy(5,6) 구조, 5-메틸소랄렌(5-MPs)은 *cis-anti* 5-MPs(3,4)<>Thy(5,6) 구조, 8-메틸소랄렌(8-MPs)은 *cis-anti* 8-MPs(3,4)<>Thy(5,6) 구조가 안정된 것으로 각각 나타났다. Table 3에서 5-하이드록시소랄렌(5-HPs)과 8-하이드록시소랄렌(8-HPs)은 C3-C4 이중결합과 티민의 C5-C6 이중결합과 이루는 *cis-anti* 구조가 상대적으로 안정한 것으로 나타났다.

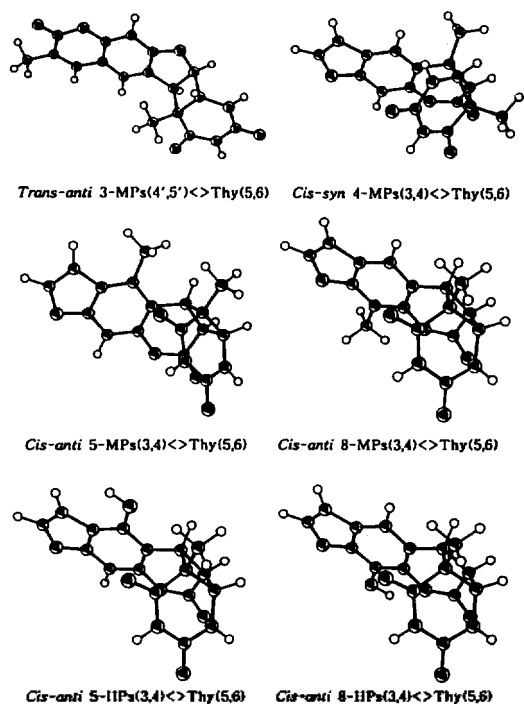


Fig. 4. Stereo ORTEP drawing of molecular configuration for photoadducts.

이들 광부가생성물에 대한 이론적인 예측결과는 실험적으로 많은 소랄렌 유도체와 DNA 피리딘 염기 사이의 부가 생성물이 DNA로부터 분리되어 그 구조가 밝혀졌는데, 5-메톡시소랄렌(5-MOP), 8-메톡시소랄렌(8-MOP)이나 4,5',8'-트리메틸소랄렌(TMP)과 같은 대부분의 소랄렌은 양쪽 반응위치 모두 *cis-syn* 구조를 갖는 것으로 보고되었다⁶. 그러나 4'-메틸안젤리신의 경우에는 푸란부분 부가 생성물은 *cis-syn* 형태이나, 피론부분 부가 생성물은 *cis-anti* 구조로서 광부가 생성물이 *cis-syn* 구조를 갖는다는 사실은 소랄렌 유도체들이 DNA에 틱새끼우기되어 형성된 분자 복합체가 광부가 반응에 중요한 역할을 한다는 것을 확인할 수 있다⁷. 소랄렌유도체와 티민의 광부가 생성물 중에서 에너지적으로 가장 안정한 형태를 ORTEP으로 그리고 그 결과를 Fig. 4에 나타내었다.

Fig. 4에 나타낸 바와 같이 들뜬상태의 소랄렌 유도체는 DNA의 피리미딘 염기인 티민과의 광화학적 반응은 소랄렌 유도체들의 소랄렌처럼 폴리뉴클레

티드 염기쌍내의 틱새끼우기를 형성하고 다음 단계는 DNA 티민잔기와 [2+2] 광고리화 부가 반응을 함으로써 현재 논의되고 있는 소랄렌의 광생물학적 활성과 연관이 있을 것으로 보고¹⁸, 이들 모델 화합물들은 새로운 소랄렌 유도체로 개발하고, 소랄렌의 생물학적 활성 메카니즘과 임상적으로는 PUVA 치료법의 개선에 확장하여 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 한국과학재단(Grant No. 931-0300-017-2)의 지원과 본 연구의 일부(양기수)는 인하대학교 분자-구조반응성연구센터의 연구 장학생 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. Averbeck, D. *Photochem. Photobiol.* **1989**, *50*, 859.
2. Song, P.-S.; Tapley, K. J. *J. Photochem. Photobiol.* **1979**, *29*, 1177.
3. Pathak, M. A.; Daniels, F.; Fitzpatrick, T. B. *J. Invest. Dermatol.* **1962**, *39*, 225.
4. Mantulin, W. W.; Song, P.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5122.
5. Beijersbergen, G. M. J.; Henegouwen, V.; Wihm, E. T.; Schoonderwood, S. A.; Dall'Acqua, F. *J. Photochem. Photobiol.* **1989**, *B3*, 631.
6. Kanne, D.; Straub, K.; Hearst, J.E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6754.
7. Adrion, R. M.; Parrish, J. A.; Momtaz, T. K. *Arch. Dermatol.* **1981**, *117*, 623.
8. Parrish, J. A. *Pharmac. Ther.* **1982**, *15*, 313.
9. Burket, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics: ACS Monograph*; 177, Am. Chem. Soc., Washington, D. C., 1981.
10. Liotard, D. A.; Heady, E. F.; Ruiz, J. M.; Dewar, J. J. S. *AMPAC Version 5.0: QCPE 506*; Indiana Univ., Bloomington, 1985.
11. Hyper Chem, Autodesk Inc., Sausalito, CA, 1992.
12. Kim, J. H.; Sohn, S. H.; Yang, K. S.; Hong, S. W. *J. Kor. Chem. Soc.* **1994**, *38*, 8.
13. Kim, J. H.; Sohn, S. H.; Lee, G. S.; Yang, K. S.; Hong, S. W. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *14*, 4.
14. Dall'Acqua, F.; Marciari, S.; Zambon, F.; Rodighero, G. *Photochem. Photobiol.* **1975**, *29*, 489.
15. Musajo, L.; Rodirhiero, G. *Photophysiology*; Academic Press: New York, 1972; Vol. 7, p 115~147.

16. Dall'Acqua, F.; Terbojevich, M.; Marciani, S.; Vedaldi, D.; Recher, M. *Chem. Biol. Interact.* **1978**, *21*, 103.
17. Kanne, D.; Straub, K.; Rapoport, H.; Hearst, J. E. *Biochemistry* **1982**, *21*, 861.
18. Saffran, M. A. *Genotoxic effects of psoralen: Psoralen DNA Photobiology*; Gasparro, F. P., Ed.; CRC Press: BocaRaton, FL, 1988; Vol. 2, p 73~85.