

치환 티아졸의 양성자 친화도에 대한 *Ab Initio* 연구

李甲龍* · 李賢美

대구효성가톨릭대학교 화학과
(1997. 9. 12 접수)

Ab Initio Studies on Proton Affinities of Substituted Thiazoles

Gab-Yong Lee* and Hyun-Mee Lee

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu-Hyosung, Kyongsan 712-702, Korea
(Received September 12, 1997)

요약. 티아졸 고리를 포함하는 lexitropsin에서, DNA minor groove의 염기쌍과 결합하는 부분인 티아졸의 분자정전기전위를 *ab initio* 계산을 통해 구하였으며 protonated 티아졸의 두 가지 가능한 형태에 대해 MNDO 및 *ab initio* 방법으로 기하학적 구조를 최적화시켰다. 최적화된 구조에 대해 6-31G 및 6-31G* basis set을 사용하여 양성자 친화도를 구하였으며 아울러 티아졸의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과를 알아보기 위해 전자를 주는 기와 전자를 끄는 기를 치환시킨 여러 치환 티아졸에 대해 양성자 친화도를 조사하였다. 그 결과 티아졸의 질소 원자가 DNA minor groove 쪽으로 배향되고 전자를 주는 기가 치환될 때 양성자 친화도가 증가됨을 알 수 있었다.

ABSTRACT. Molecular electrostatic potential (MEP) of the thiazole, relevant to the binding of lexitroposin that contains thiazole ring to the base pair of minor groove of DNA is obtained from the results of *ab initio* calculation. The geometry optimization for the two possible conformations of protonated thiazoles is performed with the aid of MNDO and *ab initio* calculations. The proton affinities are calculated at the 6-31G and 6-31G* basis set for the optimized geometry. The proton affinities are also studied for various substituted thiazoles with the electron-donating and electron-withdrawing groups to estimate substituent effect on the proton affinity of thiazoles. It is found that the thiazole with nitrogen atom aligned inward to the DNA minor groove exhibit higher proton affinity and electron-donating substituents increase the proton affinity of thiazoles.

서론

최근들어 DNA에 결합하여 약리활성을 가질 수 있는 신 의약품들이 구조-활성간의 관계를 기초로 하여 많이 개발되고 있다.¹

의약품이 DNA와 결합하는 방법에는 염기쌍 사이의 층간삽입(intercalation), 공유결합(covalent bond)의 형성, 수소결합을 통한 groove 내에 삽입(insertion)되는 groove binding 등이 있는 것으로 밝혀져 있다.

항생, 항바이러스, 항암제로서 DNA와 groove binding하는 것으로 알려진 netropsin²과 distamycin³ 등과 같은 천연물 oligopeptide는 DNA minor groove의 특정 nucleotide sequence에 결합하여 DNA 복제 기능을 차단하므로써 약리활성을 가진다고 보고되어

있다.⁴⁻¹⁰ Lown 등¹¹은 netropsin의 A-T(Adenine-Thymine) preference를 G-C(Guanine-Cytosine) preference로 바꾸기 위해 netropsin 내의 피롤 고리를 이미다졸 등으로 치환시켜 lexitropsin이라는 oligopeptide를 합성했으며 그 구조는 전보¹²에 나타내었다. 합성된 lexitropsin은 guanine의 아미노기와 이미다졸의 질소 원자 사이에 새로운 수소결합이 가능하게 됨으로서 결합이 용이하게 된다. 이들은 합성된 oligopeptide에서 치환된 imidazole의 수가 증가할수록 모체인 netropsin에 비해 A-T자리에 대한 preference는 감소하고 G-C acceptance가 증가되며 또한 이들은 netropsin, distamycin 및 deformyl-distamycin 등의 oligopeptide에 대해 사람과 쥐의 암세포 증식 억제효과를 연구한 결과

distamycin의 효과가 가장 큰 것으로 밝혔다.¹³ Kabir 등¹⁴은 이미다졸, 옥사졸, 티아졸을 포함하는 lexitropsin에서 약리활성 구조를 찾기 위해 이들 헤테로고리들에 대해 *ab initio* 계산을 통하여, guanine의 아미노 수소와의 수소결합 능력을 나타내는 양성자 친화도를 구한 결과 티아졸, 옥사졸, 이미다졸 순으로 증가함을 밝히고 이들 순서로 G-C sequence에 대한 결합 능력의 증가가 예상된다고 보고하였다.

한편 Bailly 등¹⁵은 distamycin 구조내에서 N-methyl-pyrrole 대신 2-(aminomethyl)-thiazole-4-carboxylic acid를 도입하여 distamycin보다 높은 생물학적 활성을 가지는 화합물을 합성하였다. Begtrup 등¹⁶은 thiazole, 2-phenylthiazole 그리고 4, 5-dimethylthiazole에서 티아졸 고리에 치환기를 도입하기 위한 새로운 합성방법을 보고하였으며 티아졸 고리의 위치에 따라 치환 반응성이 달라짐을 밝혔다.

Rao 등¹⁷은 티아졸의 황 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 향하는 형태와 질소원자가 minor groove 쪽으로 향하는 두 가지 형태의 thiazole-lexitropsin을 합성하였으며, 티아졸 고리의 질소 원자가 minor groove 쪽으로 배향된 구조가 DNA guanine의 아미노기와 수소결합이 더 용이하여 G-C 염기쌍의 판독 능력이 뛰어난 것으로 밝혔다. 또한 Kumar 등¹⁸도 티아졸을 포함하는 lexitropsin을 합성하여 DNA 염기쌍과의 결합능력을 조사한 결과 티아졸의 질소 원자가 minor groove 쪽으로 배향된 구조가 결합능력이 커진다고 보고하였다.

한편, 의약품의 생물학적 활성을 설명하고 새로운 의약품의 약리활성 구조를 예측하는 수단으로 분자정전기전위 이론이 매우 유용하게 사용되고 있으며,¹⁹⁻²¹ Politzer는 분자 정전기전위의 음의 값이 클수록 양성자 친화도가 커진다고 보고²⁴하였다.

이상에서와 같이 여러 lexitropsin에 관한 많은 실험적 연구와 아울러 thiazole-lexitropsin에서 DNA 염기쌍에 결합하여 약리작용을 하는 부분인 티아졸의 분자 배향에 따른 thiazole-lexitropsin의 DNA에 대한 결합 능력에 관한 실험적 보고는 많이 있으나 이에 대한 이론적 근거는 제시하지 못하였다. 또한 티아졸 고리를 포함하는 lexitropsin에 대해 약리활성을 증가시킬 수 있는 구조를 찾기 위한 치환기 효과에 대한 연구는 없다. 따라서 본 연구에서는 전보^{12,25}의 이미다졸 및 옥사졸을 포함하는 lexitropsin에서

각 헤테로고리들에 대해 치환기에 따른 양성자 친화도에 미치는 영향에 관한 연구에 이어서 항암, 항바이러스 약리활성을 가진, 티아졸을 포함한 lexitropsin에서 DNA 염기쌍에 결합하여 약리작용을 하는 중요 부분인 티아졸에 대해 먼저, 분자정전기전위의 계산을 통하여 티아졸의 분자 배향에 따른 DNA 염기쌍과의 결합 능력에 대한 이론적 근거를 제시하고 다음으로, 티아졸 분자에 여러 치환기를 도입하여 기하학적 및 전자적 구조를 계산하고 양성자 친화도를 구하여 치환기의 종류에 따른 DNA 염기쌍과의 결합능력을 조사하여 보다 큰 약리활성을 가진 thiazole-lexitropsin의 구조를 예상하는데 도움을 주고자 한다.

계산

티아졸을 포함하는 lexitropsin에서 guanine과 수소결합을 통하여 groove binding하므로써 약리작용을 하는 중요 부분인 티아졸 고리에 대해 분자정전기전위를 구하여 등고선 지도를 그렸다. 아울러 thiazole-lexitropsin이 DNA minor groove 쪽으로 배향될 때 가능한 티아졸의 두 가지 형태에 대해 전자 주는 기인 NH₂, OH, OCH₃, CH₃와 전자 끄는 기인 F, Cl, CN, NO₂를 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 각각 치환시켜 치환기의 종류에 따른 치환 티아졸 및 protonate

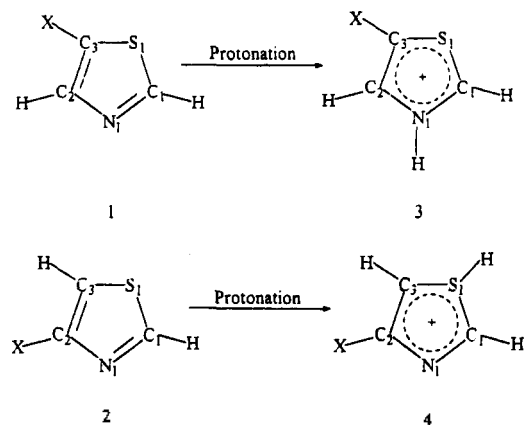


Fig. 1. Structures and numbering for the two possible conformations of substituted thiazoles (1,2) and protonated thiazoles with substituent (3,4) for calculation. Note that structures of 1 and 3, have the nitrogen atom directed inward to the minor groove, whereas 2 and 4, have the sulfur atom directed inward to the DNA minor groove.

된 치환 티아졸에 대해 최적화된 구조와 에너지 그리고 양성자 친화도를 계산하였다.

치환 티아졸 및 protonate된 치환 티아졸의 실험적 구조가 밝혀져 있지 않으므로, 티아졸의 경우 반경험적 방법 중 *ab initio* 결과와 가장 유사한 것으로 보고²⁶된 MNDO방법으로 HyperChem package²⁷를 사용하여 최적화시켰다. 이와 같이 MNDO 방법으로 최적화된 구조 파라미터를 사용하여 *ab initio* 방법으로 구조를 다시 최적화시켰다.

Ab initio 계산은 windows용 Gaussian 92 프로그램²⁸을 사용하여 32MB 개인용 컴퓨터로 계산하였다. 각 화합물들의 기하학적 구조는 HF level에서 6-31G basis set을 사용하여 최적화시켰으며 net charge는 6-31G basis set에서 최적화된 구조를 사용하여 6-31G* basis set으로 계산하였다.

본 연구에서 택한 모든 화합물에 대한 frequency 계산에서 Hessian eigen value가 모두 양수이고 frequency가 역시 모두 양의 값을 가짐으로써 true minimum임을 확인하였다.

한편 분자정전기전위는 6-31G basis set에서 *ab initio* 방법으로 구한 파동함수로부터 다음과 같은 식²⁹을 사용하여 10 Å × 10 Å 평면에서 0.1 Å grid 마다 계산하였다.

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr'$$

여기서 Z_A 는 R_A 에 위치한 핵 A의 전하이므로, $\rho(r)$ 는 그 분자의 전자밀도 함수이다. 이 식에서 첫 항은 핵의 기여값으로써 양의 값을 가지며, 두 번째 항은 전자에 의한 기여분에 해당하며 음의 값을 갖는다.

계산된 분자정전기전위로부터 최소 정전기전위를 갖는 위치와 그 에너지를 구하였으며 SURFER 프로그램을 이용하여 등고선 지도를 그렸다.

결과 및 고찰

Thiazole-lexitropsin은 DNA와 결합할 때 Fig. 2와 같이 티아졸의 배향에 따라 질소 원자 또는 황 원자가 양성자 반개로 작용하고 guanine의 아미노기가 양성자 주개로 작용하여 수소결합이 형성되는 두 가지 형태가 가능하다. 이때 티아졸 고리의 질소 원자와 황 원자 중 어느 쪽이 양성자를 받아들이는 능력이

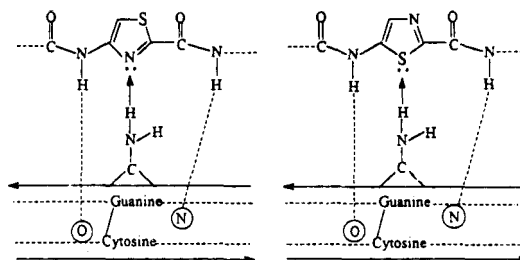


Fig. 2. Two possible conformations of thiazole-lexitropsin.

크나에 따라 DNA와의 결합 능력도 달라지게 된다.

따라서 먼저 티아졸 분자에 대해 양성자를 받아들이는 능력이 큰 위치를 알아보기 위해 생물학적 활성 관계를 잘 설명해 주는 수단으로 알려진 분자정전기전위를 사용하여 등고선 지도를 구한 결과 Fig. 3과 같다.

Fig. 3에서 알 수 있듯이 티아졸 분자에서 음의 정전기전위를 갖는 활성 위치는 질소 원자 및 황 원자이다. 여기서 음의 정전기전위를 갖는 위치는 친전자성 반응을 일으키기 쉬운 위치가 되며, 양의 정전기전위를 갖는 위치는 친핵성 반응을 일으키기 유리한 위치가 됨을 의미한다. 질소 원자 및 황 원자 위치에 음의 정전기전위 값을 가짐은 이 두 원자가 가지는 비공유전자쌍에 기인한다.^{24,30-32}

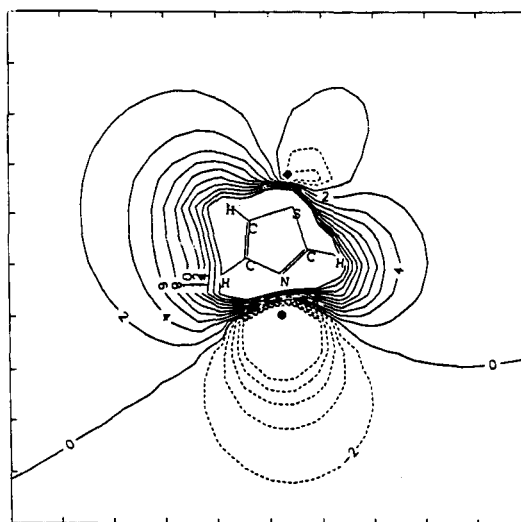


Fig. 3. Electrostatic potential map (kcal/mol) for thiazole calculated in the molecular plane from *ab initio* SCF HF-wavefunctions using 6-31G basis sets. The positions of the most negative potentials are indicated; the values are: ● -49.6, ◆ -4.03.

Fig. 3에서 질소 원자 및 황 원자 위치의 정전기전위 값을 비교해 보면 각각 -49.6 kcal/mol과 -4.03 kcal/mol으로서 질소 원자 쪽이 훨씬 큰 음의 값을 가지는 것으로 보아 질소 원자가 황 원자보다 protonation에 유리한 위치가 되며 따라서 thiazole-lexitropsin이 DNA와 결합할 때 질소 원자가 DNA guanine 쪽으로 배향된 구조가 훨씬 큰 약리활성을 가지는 것으로 예상되며 이는 여러 실험의 결과^{33,34}와도 일치한다.

한편 본 연구에서 택한 치환 티아졸 및 protonated된 치환 티아졸에 대한 기하학적 구조를 *ab initio* 방법으로 6-31G basis set을 사용하여 최적화시킨 결과 티아졸 고리는 모두 평면 구조로 나타났다. Table 1에 분자정전기전위 등고선 지도에서 DNA와의 결합 능력이 클 것으로 예상되는, 질소 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 배향되어 protonate되는 구조에 대해 대표적으로 최적화된 결합길이와 결합각 및 치환기들에 관련된 구조 파라미터를 나타내었다.

Table 1에서 먼저 티아졸 고리내의 결합길이를 비교해 보면 protonate됨에 따라 티아졸 고리내 전자들의 재배열로 인하여 모든 치환 티아졸에서 C3-S1, C1-N1, N1-C2 사이의 길이는 증가된 반면 NH₂가 치환된 경우를 제외하고는 S1-C1, C2-C3 사이의 길이가 대체로 짧아졌다.

Protonation에 의한 결합각의 변화를 살펴보면 활성자리 즉, $\angle C3S1C1$ 은 약 2° , $\angle C1N1C2$ 는 약 3° 정도 증가된 반면, $\angle S1C1N1$ 은 2° , $\angle N1C2C3$ 은 3° 정도 감소되었다. 이것으로 보아 protonation이 결합각에는 큰 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있다.

한편 치환기들의 구조를 살펴보면, 수산기가 치환되었을 때 산소와 수소의 이면각이 중성 티아졸에서나 protonated된 티아졸에서 모두 각각 거의 180° , 0° 로 티아졸 고리와는 같은 평면을 이루는 것으로 보아 protonation의 영향을 거의 받지 않은 것으로 나타났다. 그리고 수소의 이면각이 약 0° 로 나타난 것은 티아졸 고리의 황 원자가 갖는 고립전자쌍에 의한 반발 때문이라 생각된다. 메틸기가 치환된 티아졸의 경우 중성 분자에서나 protonated된 경우 모두 세 개 수소 중 하나는 이면각이 거의 0° 로써 티아졸 고리와 같은 평면을 이루고 나머지 두 개 수소는 티아졸 고리로부터 약 120° 씩 어긋나게 결합되어 있으며, Table 1에는 나타내지 않았으나 메틸기의 두 개 수소

와 탄소 사이의 결합각이 약 108° 로 메틸기 탄소가 sp^3 형태를 취하고 있다. 이는 메틸기가 치환된 이미다졸의 *ab initio* 계산을 통하여 한 개의 수소가 이미다졸 고리와 같은 평면에 있음을 보고한 Taft 등³⁵의 결과와 비교해 볼 때 티아졸에서도 같은 경향이 나타남을 알 수 있다. 한편 메톡시기가 치환된 구조에서 메톡시기 탄소의 이면각이 약 0° 로 된 것은 수산기가 치환되었을 때와 같은 현상으로 설명할 수 있다. 그러나 시아노기가 치환된 경우에는 시아노기의 질소 원자 이면각이 protonate됨에 따라 0.2° 에서 약 180° 로 바뀌어 나타났는데 이는 중성 티아졸에서는 시아노기의 질소가 갖는 고립전자쌍이 티아졸 고리의 황 원자가 갖는 고립전자쌍과의 반발 때문에 황 원자와는 반대 방향으로 위치하나, protonation됨에 따라 티아졸 고리가 갖는 양의 전하로 인하여 고립전자쌍에 의한 반발 효과가 거의 상쇄되기 때문으로 생각된다.

티아졸 분자의 가능한 두 가지 형태에 대한 치환 티아졸 및 protonated된 치환 티아졸에 대해 6-31G basis set을 사용하여 계산된 전체 에너지와 6-31G* basis set을 사용한 single point 에너지를 Table 2에 나타내었다.

Table 2에 Kabir¹⁴ 등의 티아졸 및 황 원자에 protonated된 티아졸 구조에 대한 계산 결과를 함께 나타내었으며, 본 연구에서의 결과와 비교해 볼 때 본 연구의 결과가 약간 더 낮게 나타났다.

Protonate됨에 따른 에너지 변화를 보면 basis set이나 protonation 위치에 관계없이 protonated된 티아졸의 에너지가 낮아졌으며, 중성 분자에서는 황 원자가 DNA minor groove 쪽으로 배향된 구조가 질소 원자가 minor groove 쪽으로 배향되는 구조보다 더 안정하게 나타났으며, protonated된 구조에서는 질소 원자가 DNA minor groove 쪽으로 배향된 구조의 에너지가 더 낮게 나타났다. 따라서 protonated될 때 더욱 안정하게 되는 구조는 질소 원자가 DNA minor groove 쪽으로 배향된 구조가 됨을 알 수 있다.

Table 2에서 protonated된 구조와 중성 구조 사이의 에너지차로 정의될 수 있는³⁶⁻³⁸ 치환 티아졸의 양성자 친화도를 Table 3에 나타내었다.

Table 3에서 알 수 있는 바와 같이 양성자 친화도는 치환된 치환기의 성질에 따라 달라진다. 즉 전자를 끄는 기가 치환된 경우에는 티아졸 모체보다 양성자 친화도가 작게 나타나고, 전자를 주는 기가 치

Table 1. Optimized bond lengths (Å) and angles (degree) for the structure 1 and 3

Parameter	H		OH		NH ₂		CH ₃		OCH ₃	
	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated
r C3-S1	1.790	1.794	1.791	1.804	1.805	1.817	1.808	1.815	1.796	1.811
r S1-C1	1.798	1.735	1.808	1.744	1.817	1.749	1.799	1.735	1.807	1.744
r C1-N1	1.277	1.305	1.274	1.299	1.270	1.294	1.275	1.302	1.274	1.298
r N1-C2	1.397	1.400	1.396	1.401	1.395	1.398	1.397	1.400	1.397	1.402
r C2-C3	1.340	1.334	1.340	1.339	1.349	1.352	1.341	1.338	1.343	1.343
r C3-O(OH, OCH ₃)			1.353	1.328					1.345	1.317
r C3-N(NH ₂)					1.363	1.343				
r C3-C(CH ₃)							1.491	1.492		
r O-C(OCH ₃)									1.440	1.464
∠C3S1C1	86.95	88.89	86.33	88.31	87.05	89.18	87.42	89.52	86.44	88.47
∠S1C1N1	114.41	112.16	114.28	112.29	113.49	111.66	114.17	111.93	114.29	112.26
∠C1N1C2	112.69	115.78	113.40	116.50	114.15	117.12	112.80	115.92	113.50	116.64
∠N1C2C3	115.59	112.16	114.69	111.44	115.44	112.32	116.56	113.35	114.76	111.64
∠N1C2C3 O(OH)			180.00	179.99						
∠C2C3 OH(OH)			0.00	0.34						
∠N1C2C3 N(NH ₂)					-179.97	-179.98				
∠C2C3 NH(NH ₂)					-179.93	-179.94				
					0.02	0.08				
∠N1C2C3 C(CH ₃)							-180.01	-180.00		
∠C2C3 CH(CH ₃)							-119.63	-119.56		
							119.77	119.55		
							0.07	-0.01		
∠N1C2C3 O(OCH ₃)									-180.00	-179.99
∠C2C3 OC(OCH ₃)									-0.09	-0.09
∠C3 OCH(OCH ₃)									-179.98	180.03
									-60.95	-61.29
									60.99	61.36

Parameter	F		Cl		CN		NO ₂	
	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated
r C3-S1	1.788	1.797	1.789	1.799	1.800	1.810	1.787	1.792
r S1-C1	1.808	1.743	1.799	1.737	1.788	1.731	1.786	1.733
r C1-N1	1.275	1.303	1.277	1.304	1.280	1.307	1.285	1.311
r N1-C2	1.397	1.399	1.395	1.398	1.386	1.392	1.383	1.389
r C2-C3	1.332	1.329	1.336	1.333	1.346	1.339	1.343	1.333
r C3-F	1.350	1.330						
r C3-Cl			1.766	1.746				
r C3-C(CN)					1.411	1.410		
r C-N(CN)					1.148	1.145		
r C3-N(NO ₂)							1.413	1.424
r N-O(NO ₂)							1.226	1.220
							1.229	1.221
C3S1C1	85.45	87.42	86.27	88.49	86.71	88.62	85.67	87.35
S1C1N1	114.67	112.65	114.57	112.25	114.87	112.54	115.56	113.11
C1N1C2	113.41	116.38	113.00	116.07	112.78	115.91	112.49	115.74
N1C2C3	113.73	110.57	114.72	111.83	115.58	112.39	114.35	110.89
N1C2C3 C(CN)					180.00	180.00		
C2C3 CN(CN)					0.20	179.99		
N1C2C3 N(NO ₂)							180.00	180.00
C2C3 NO(NO ₂)							179.99	179.98
							0.01	-0.03

Table 2. Total energies (a.u)

Site of protonation	Substituent X	6-31G		6-31G*	
		neutral	protonated	neutral	protonated
N	H	-567.1636	-567.5286	-567.2844	-567.6450
	OH	-641.9743	-642.3378	-642.1288	-642.4897
	NH ₂	-622.1690	-622.5435	-622.3029	-622.6744
	CH ₃	-606.1891	-606.5606	-606.3239	-606.6903
	OCH ₃	-680.9821	-681.3519	-681.1570	-681.5230
	F	-665.9670	-666.3168	-666.1185	-666.4681
	Cl	-1026.0277	-1026.3814	-1026.1746	-1026.5253
	CN	-658.8465	-659.1898	-659.0138	-659.3505
S	NO ₂	-770.4905	-770.8332	-770.7407	-771.0726
	H	-567.1636 (-567.1631)	-567.4161 (-567.3816)	-567.2844 (-567.2829)	-567.5510 (-567.5131)
	OH	-641.9810	-642.2354	-642.1380	-642.4116
	NH ₂	-622.1766	-622.4483	-622.3136	-622.6046
	CH ₃	-606.1906	-606.4523	-606.3263	-606.6021
	OCH ₃	-680.9877	-681.2494	-681.1657	-681.4453
	F	-665.9795	-666.2147	-666.1326	-666.3891
	Cl	-1026.0323	-1026.2714	-1026.1798	-1026.4364
S	CN	-658.8465	-659.0746	-659.0144	-659.2553
	NO ₂	-770.5026	-770.7167	-770.7438	-770.9756

*Values in parenthesis are from ref. 14.

Table 3. Proton affinities(kcal/mol) of the substituted thiazoles

Site of protonation	Substituent X	Basis set	
		6-31G	6-31G*
N	H	229.0412	226.2801
	OH	228.0999	226.4684
	NH ₂	235.0025	233.1200
	CH ₃	233.1200	229.9197
	OCH ₃	232.0532	229.6687
	F	219.5030	219.3775
	Cl	221.9503	220.0678
	CN	215.4242	211.2826
S	NO ₂	215.0477	208.2706
	H	158.4463	167.2942
	OH	159.6385	171.6867
	NH ₂	170.4945	182.6054
	CH ₃	164.2194	173.0673
	OCH ₃	164.2194	175.4518
	F	147.5904	160.9563
	Cl	150.0376	161.0191
S	CN	143.1350	151.1672
	NO ₂	134.3499	145.4568

환된 티아졸은 티아졸 모체보다 대체로 크게 나타났다. 아울러 티아졸 분자의 protonate되는 위치 즉, 질소 및 황 원자 중 어느 쪽으로 protonate되는냐에 따

라 양성자 친화도는 크게 변함을 알 수 있다. Guanine의 아미노기가 티아졸의 질소 원자 쪽으로 배향될 때가 황 원자 쪽으로 배향될 때 보다 6-31G basis set에서는 약 70 kcal/mol 그리고 polarization basis set인 6-31G*에서는 약 60 kcal/mol이 더 크게 나타났다. 이와 같은 결과는 앞서 언급된 정전기전위 등 고선 지도에서 보여준 결과와 일치한다. 아울러 이는 티아졸의 질소 원자와 guanine의 아미노기 사이의 수소결합으로 인하여 황 원자가 아미노기 쪽으로 배향될 때 보다 G-C염기쌍의 관통능력이 증가되며, 또한 티아졸의 황 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 향하는 경우에는 황 원자와 minor groove 사이에 입체적인 충돌이 일어난다는 여러 실험결과^{39,40}와도 일치한다. 이러한 결과는 황 원자가 상대적으로 크기 때문에 황 원자가 minor groove 방향으로 배향될려면 많은 입체 장애를 받는 것으로도 해석 할 수 있다.

이상에서와 같이 티아졸을 포함하는 lexitropsin이 DNA와 결합할 때 어느 방향으로 배향되는 구조가 약리활성이 클 것인지를 분자내 원자의 charge로 비교해 보기 위해 본 연구에서 택한 여러 치환 티아졸에 대해 Table 4에 6-31G* basis set을 사용하여 계산한 결과를 요약하였다.

Table 4. Total atomic charges of substituted thiazoles obtained by the use of the 6-31G* basis set

Site of protonation	Atom	Substituent, X								
		H	OH	NH ₂	CH ₃	OCH ₃	F	Cl	CN	NO ₂
N	S1	0.2362	0.2501	0.2018	0.2248	0.2421	0.2542	0.3065	0.3308	0.3721
	C1	-0.1136	-0.1268	-0.1308	-0.1142	-0.1274	-0.1205	-0.1137	-0.0972	-0.0976
	N1	-0.4401	-0.4273	-0.4156	-0.4388	-0.4324	-0.4298	-0.4345	-0.4423	-0.4525
	C2	0.0501	-0.0443	-0.0492	0.0255	-0.0441	-0.0223	0.0724	0.1156	0.1195
S	C3	-0.4351	0.1616	0.0989	-0.2151	0.1749	0.1920	-0.3601	-0.2951	-0.0839
	S1	0.2362	0.2497	0.2334	0.2295	0.2445	0.2760	0.2757	0.2919	0.3134
	C1	-0.1136	-0.1052	-0.0994	-0.1107	-0.1061	-0.1138	-0.1147	-0.1152	-0.1225
	N1	-0.4401	-0.4580	-0.5004	-0.4629	-0.4694	-0.4646	-0.4157	-0.4276	-0.4215
S	C2	0.0501	0.6360	0.6140	0.2822	0.6707	0.6693	0.1316	0.2499	0.4945
	C3	-0.4351	-0.5238	-0.5319	-0.4657	-0.5321	-0.5062	-0.4220	-0.3919	-0.3872

Table 4에 나타난 total atomic charge를 살펴보면 먼저 질소 원자로 protonate되는 구조일 경우 치환기의 종류에는 관계없이 protonation 위치인 질소 원자의 charge는 -0.415에서 -0.453 사이의 음의 값을 가지나, 황 원자로 protonate되는 구조일 경우 protonation 위치인 황 원자의 charge는 치환기와 무관하게 모두 양의 값을 가지며 오히려 질소 원자가 음의 charge를 나타내므로서 황 원자 쪽으로는 protonation이 힘들 것으로 예상된다. 이와 같은 결과는 앞서 언급한 정전기전위 및 양성자 친화도의 결과 및 여러 실험결과와도 일치한다.

결 론

DNA와 groove binding하여 항암, 항바이러스제로 작용하는 thiazole-lexitropsin에서 DNA guanine의 양성자 수용체로서 약리작용을 하는 중요 부분인 티아졸의 분자배향에 따른 DNA와의 결합 능력과 치환기 종류에 따른 DNA와의 결합 능력 변화를 조사하였다. 그리하여 티아졸 및 티아졸에 여러 치환기를 도입한 총 35종의 화합물에 대해 먼저 *ab initio* 방법으로 최적화된 가하학적 구조를 계산하고, 티아졸에 대해 계산된 구조 및 양자화학적 양으로부터 분자정 전기전위 등고선 지도를 그려 DNA와 결합에 유리한 thiazole-lexitropsin의 구조를 예상하였다. 아울러 각 화합물에 대해 계산된 에너지로부터 양성자 친화도를 구하여 DNA 염기쌍과의 결합 능력을 조사하였다.

그 결과 티아졸 고리를 포함하는 lexitropsin에서 티아졸의 황 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 배

향될 때보다 질소 원자가 minor groove 쪽으로 배향된 구조가 양성자 친화도가 크게 나타나 DNA와의 결합 능력도 커짐을 알 수 있었다. 그리고 전자를 주는기가 치환될 경우 티아졸 모체보다 양성자 친화도가 증가되었으며 전자를 끄는 기가 치환될 경우는 그 값이 감소되었다. 따라서 thiazole-lexitropsin에서 티아졸의 질소 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 배향되고 티아졸에 전자 주는 기를 치환시킴으로써 DNA G-C 염기쌍의 guanine의 아미노기와 티아졸의 질소 원자가 수소결합이 용이해져서 약리활성이 증가될 것으로 예상된다.

인 용 문 헌

- (a) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650. (b) Martin, Y. C. *Quantitative Drug Design*; Marcel Dekker, Inc.: New York, U. S. A., 1978; p 103. (c) Hout, Jr., R. F.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. *A Pictorial Approach to Molecular Structure and Reactivity*; New York, U. S. A., 1984. (d) Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 129. (e) Connolly, M. L.; Olson, G. A. *J. Comput. Chem.* **1985**, *9*, 1. (f) O'Donnell, T. J.; Chabalowski, C. F. *Computer Graphics Applied to Molecular Modeling in New Methods in Drug Research*; Makriyannis, A. Prous, R., Ed.; Barcelona, Spain, 1986; Vol. 2.
- Hahn, F. E. In *Antibiotic III. Mechanism of Action of Antibacterial and Antitumor Agents*; Corcoran, J. W.; Hahn, F. E., Eds.; Springer-Verlag: New York, U. S. A., 1975; p 79.
- Arcamonen, F.; Orezzi, P. G.; Barbieri, W.; Niccollella, V.; Penco, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*,

- 1097.
4. Reinert, K. E.; Thorson, H. *Stud. Biophys.* **1970**, *24*, 25, 319.
 5. Wartell, R. W.; Larson, J. E.; Well, R. D. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6179.
 6. Zimmer, C. H. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1975**, *15*, 285.
 7. Kolchinskii, A. M.; Mirazabekov, A. D.; Zasedatelev, A. S.; Gurskii, G. V.; Grokhovskii, S. L.; Zhuze, A. L.; Gottikh, B. P. *Mol. Biol. (Kiev)* **1975**, *9*, 14.
 8. Zimmer, C.; Marck, C.; Schneider, C.; Guschlbauer, W. *Nucleic Acid Res.* **1979**, *6*, 2831.
 9. Patel, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1982**, *79*, 6424.
 10. Kopka, M. L.; Yoon, C.; Goodsell, D.; Pjura, P.; Dickerson, R. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 1376.
 11. Lown, J. W.; Krowicki, K.; Bhat, U. G.; Skorbogaty, A.; Ward, B.; Dabrowiak, J. C. *Biochemistry* **1986**, *25*, 7408.
 12. Lee, H. M.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1994**, *38*, 21.
 13. Lown, J. W.; Krowicki, K.; Balzarini, J.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1210.
 14. Kabir, S.; Anne-Marie, S. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 9, 1142.
 15. Bailly, C.; Houssin, R.; Bernier, J. L.; Henichart, J. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 18, 5833.
 16. Begtrup, M.; Hansen, L. B. L. *Acta Chemica Scandinavica* **1992**, *46*, 372.
 17. Rao, K. E.; Bathini, Y.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2, 728.
 18. Kumar, S.; Jaseja, M.; Zimmermann, J.; Yadagiri, B.; Pon, T. R.; Sapse, A-M.; Lown, J. W. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1990**, *8*, 1, 99.
 19. Popkie, H. E.; Koski, W. S.; Kaufman, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1342.
 20. Kaufman, J. J.; Harihan, P. C.; Tobin, L. *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Plenum Press: New York, U. S. A., 1981; p 335.
 21. Thomson, C.; Cory, M.; Zerner, M. *Int. J. Quantum Chem: Quantum Bio. Symp.* **1991**, *18*, 231.
 22. Politzer, P.; Murray, J. S. *In Theoretical Biochemistry and Molecular Biophysics: A Comprehensive Survey, Proteins*; Beveridge, D. L., Lavery R., Ed.; Adenine Press: Schenectady, NY., 1991; Vol. 3, Chap. 13.
 23. Thomson, C.; Higgins, D. *Int. J. Quantum Chem: Quantum Chem. Symp.* **1988**, *22*, 697.
 24. Politzer, P. *P Toxicology Letters* **1988**, *43*, 257.
 25. Lee, H. M.; Lee, S. E.; Chang, M. S.; Park, B. K.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1995**, *39*, 7, 493.
 26. Shaffer, A. A.; Wierschke, S. G. *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1, 75.
 27. Ostlund, N. *HyperChem*; Autodesk, Inc.: Sausalito, CA, 1993.
 28. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Head-Gordon, M.; Gill, P. M. W.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Johnson, B. G.; Schlegel, H. B.; Robb, M. A.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P., Pople, J. A. *Gaussian 92 for Windows*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1992.
 29. Politzer, P.; Truhlar, D. G. *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Plenum Press: New York, 1981; p 7.
 30. Murray, J. S.; Politzer, P. *Chemical Physics Letters* **1988**, *152*, 4, 5364.
 31. Politzer, P.; Landry, S. J.; Wårnhelm, T. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 4767.
 32. Politzer, P.; Laurence, P. R. *Carcinogenesis* **1984**, *5*, 6, 845.
 33. Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, R.; Henichart, J. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 4, 693.
 34. Plouvier, B.; Bailly, C.; Houssin, R.; Rao, K. E.; Lown, J. W.; Henichart, J. P.; Waring, M. J. *Nucleic Acids Research* **1991**, *19*, 21, 5821.
 35. Taft, R. W.; Catalan, J. L. G.; Yanez, M.; Claramunt, R. M.; Lopez, C.; Elguero, J.; Anvia, F.; Quian, J. H.; Taagepera, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4, 1303.
 36. Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 22, 5597.
 37. Kollman, P. A.; Hayes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 11, 2955.
 38. Catalan, J.; Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4379.
 39. Lown, J. W.; Pullman, B.; Jorther, J. *Molecular Basis of Specificity in Nucleic Acid-Drug Interactions*; 1990; p 103.
 40. Rao, K. E.; Shea, R. G.; Yadagiri, B.; Lown, J. W. *Anti-Cancer Drug Design* **1990**, *5*, 3.