

## 옥사졸의 양성자 친화도에 대한 DFT 연구

이현미<sup>†</sup> · 이갑용\*  
대구가톨릭대학교 생명화학과  
<sup>†</sup>영남대학교 화학과  
(2006. 9. 20 접수)

### DFT Studies on the Proton Affinities of Oxazole

Hyun-Mee Lee<sup>†</sup> and Gab-Yong Lee\*

*Department of Life Chemistry, Catholic University of Daegu, Gyeongsan, 712-702, Korea*

*\*Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyeongsan, 712-749, Korea*

(Received September 20, 2006)

**요 약.** 옥사졸 고리를 포함하는 lexitropsin에서, DNA minor groove의 구아닌-시토신 염기쌍의 구아닌과 수소결합을 형성하는데 중요 역할을 하는 옥사졸에 대해, 양성자화 될 때 가능한 두 가지 형태에 대해 DFT 계산을 통해 구조를 최적화시켰다. 최적화된 구조에 대해 B3LYP/6-31G\* 수준에서 양성자 친화도를 계산하였다. 그 결과 옥사졸의 가능한 두 가지 형태 가운데 옥사졸의 질소 원자가 DNA minor groove 쪽으로 배향된 구조가 산소 원자가 minor groove 쪽으로 배향된 구조보다 양성자 친화도가 더 큰 것을 알 수 있었으며, 분자정전기 전위로 확인할 수 있었다. 아울러 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과를 알아보기 위하여 여러 전자 주는 기와 전자 받는 기를 치환시켜 치환기 성질에 따른 양성자 친화도를 조사하였으며, 전자를 받는 기보다 전자를 주는 기가 치환 되었을 때 양성자 친화도가 증가함을 알았다.

**주제어:** 옥사졸, 양성자 친화도, 치환기 효과, 범밀도함수이론

**ABSTRACT.** The oxazole plays an important role in the binding of lexitropsin to the guanine-cytosine base pair from minor groove of DNA. The geometry optimization is performed with DFT calculations for the two possible conformations of the protonated oxazole. The proton affinities are calculated at B3LYP level of theory with 6-31G\* basis set for the optimized geometry. It is found that the proton affinities of the conformations in which the oxazole nitrogen is the protonation center are greater than that of the conformations in which the oxazole oxygen is the protonation center. This result is in good agreement with molecular electrostatic potential (MEP) contour map. The proton affinities are also studied for various substituted oxazoles with the electron-donating and -withdrawing groups to estimate substituent effect on the proton affinity at the hydrogen bonding site of the oxazoles. It is shown that the electron-donating substituents increase the proton affinity of oxazole, while the electron-withdrawing substituents decrease it.

**Keywords:** Oxazole, Proton affinity, Substituent effect, DFT

## 서 론

DNA는 minor groove 또는 major groove에 공유 또는 비 공유 결합으로 착물을 형성하는 여러 항암제들의 목표물이 되고 있다.<sup>1-3</sup> 즉, 여러 항암제들은 DNA

가 가지는 얇고 좁은 minor groove 또는 깊고 넓은 major groove에 결합하여 착물을 형성함으로써 약물 효과를 나타낸다.<sup>4</sup> 항생, 항바이러스, 항암제로 작용하는 netropsin<sup>6</sup>과 distamycin<sup>7</sup>은 천연물로서 아미드가 연결된 올리고 피롤 형태로서, DNA minor groove

의 AT(adenine-thymine) 염기쌍이 풍부한 영역에 결합이 잘 이루어진다.<sup>8</sup> 의약품과 DNA minor groove과의 상호작용은 수소결합, 반데르발스결합, 소수성 효과 그리고 정전기적 인력에 의한 결합 등으로 이루어진다.<sup>9,11</sup>

한편, drug design을 위한 새로운 의약품의 화학적 구조와 활성간의 관계에 관한 연구는 생체 내에서 복잡한 효소적 작용 등의 영향인자를 밝히는 중요한 기초 수단이 된다.<sup>12-16</sup> 최근에 Dolenc 등<sup>17</sup>은 netropsin과 distamycin이 d(CGCGAAAACGCG) oligonucleotide와 착물을 형성할 때 착물에 대한 구조와 에너지를 molecular dynamics 방법으로 계산하여 netropsin이 distamycin보다 DNA와의 결합이 더 용이함을 밝혔다. Lown 등<sup>18</sup>은 netropsin의 AT 선호도를 GC(guanine-cytosine) 선호도로 바꾸기 위해 netropsin내의 피롤고리를 이미다졸로 치환시킨 lexitropsin이라는 oligopeptide를 합성하였으며, lexitropsin에서 치환된 이미다졸의 수가 증가할수록 모체인 netropsin에 비해 AT 선호도가 감소하고 GC 선호도가 증가하여 DNA 염기쌍과의 결합이 더 용이함을 밝혔다. 합성된 lexitropsin은 모체인 netropsin에 비해 구아닌의 아미노기와 이미다졸의 질소 원자 고립 전자쌍 사이에 새로운 수소결합이 가능하게 됨으로서 DNA의 G-C 염기쌍에 대한 결합 능력이 커지게 된다.<sup>19,22</sup> 이와 같이 피롤과 이미다졸 고리는 생물학적으로 중요하며 이들의 특성을 조사하는 것은 수소결합을 통한 그들의 상호작용을 이해하는 첫 단계가 된다.<sup>23</sup>

Kabir 등<sup>24</sup>은 이미다졸, 옥사졸, 티아졸을 포함하는 lexitropsin에서 약리활성 구조를 찾기 위해 헤테로 고리에 대한 양성자 친화도를 *ab initio* 계산으로부터 구한 결과 티아졸, 옥사졸, 이미다졸 순으로 구아닌의 아미노 수소와의 수소결합 능력이 증가됨을 밝혔다. 티아졸의 경우, 황 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 향하는 형태와 질소 원자가 DNA로 향하는 두 가지 형태의 thiazole-lexitropsin이 합성되었으며, 이들 중 티아졸 고리의 질소 원자가 DNA의 minor groove 쪽으로 배향된 구조가 DNA 구아닌의 아미노기와 수소결합이 더 용이해짐으로서 G-C 염기쌍의 선호도가 증가한다고 보고되었다.<sup>25,26</sup>

이상에서 언급한 바와 같이 이미다졸 및 티아졸을 포함한 lexitropsin의 DNA와의 상호작용에 대한 연구는 많이 이루어졌지만 옥사졸이 포함된 lexitropsin

에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다. 본 연구자들은 지금까지 lexitropsin에 포함된 여러 헤테로고리 화합물 즉, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 퓨란 등의 양성자 친화도에 미치는 치환기의 영향<sup>27,30</sup>을 조사하여, 양성자 친화도를 높일 수 있는 여러 치환기들을 도입함으로써 lexitropsin에 대해 약리활성을 증가시킬 수 있는 구조를 찾는 연구를 해 왔다. 특히 티아졸의 경우 DNA minor groove의 염기쌍과 결합하는 티아졸의 배향에 따른 연구를 통하여 질소 원자가 DNA minor groove 쪽으로 향하고, 전자를 주는 기가 치환되었을 때 양성자 친화도가 증가한다는 사실을 보고한 바 있다. 옥사졸의 경우에도 티아졸과 마찬가지로 lexitropsin내에서 산소뿐 만 아니라 질소 원자도 minor groove 쪽으로 배향이 가능하다. 전보<sup>28</sup>에서 옥사졸의 산소 원자가 minor groove 쪽으로 배향되었을 때의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과를 밝힌 바 있으나, 지금까지 옥사졸의 질소 원자가 DNA 쪽으로 배향하는 경우의 연구는 보고된 바 없다. Lexitropsin 내에서의 DNA minor groove 쪽으로 향하는 옥사졸의 원자가 질소인지 또는 산소인지에 따라 DNA와의 결합능력의 차이가 있을 것이다. 따라서 본 연구에서는 DNA로 배향하는 옥사졸의 결합 방향과 치환기 종류에 따른 양성자 친화도를 구하여 DNA와의 결합능력을 조사하고, 약리활성을 증가시킬 수 있는 lexitropsin의 구조를 예상하는데 도움을 주고자 한다.

## 계 산

DNA 구아닌과 수소결합을 통하여 약리작용을 하는 oxazole-lexitropsin의 중요 부분인 옥사졸에서, 옥사졸의 양성자화 배향에 따른 두 가지 가능한 형태에 대해 양성자 친화도를 계산하였다. 또한 치환기 종류에 따른 DNA와의 결합 능력을 조사하기 위하여 옥사졸에 전자 주는 기인 NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>와 전자 받는 기인 F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>를 치환시켜 치환기 종류에 따른 최적화된 기하학적 구조를 구하고 에너지, 양성자 친화도, 그리고 atomic charge를 계산하였다. 치환기들의 위치는 Fig. 1과 Fig. 2에 나타낸 바와 같이 DNA 구아닌 쪽으로 배향되는 oxazole-lexitropsin 내의 옥사졸의 원자가 질소일 경우 C<sub>3</sub> 위치에, 그리고 산소일 경우 C<sub>2</sub> 위치에 치환시켜 계산하였다.

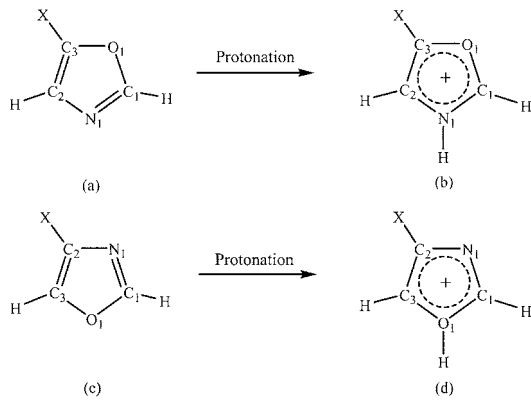


Fig. 1. Structures and numbering of the two possible conformations of substituted oxazoles (a and c) and protonated oxazoles with substituent (b and d) for calculation. Note that structures of (a) and (b) have the nitrogen atom directed inward to the minor groove, whereas (c) and (d) have the oxygen atom directed inward to the minor groove of DNA.

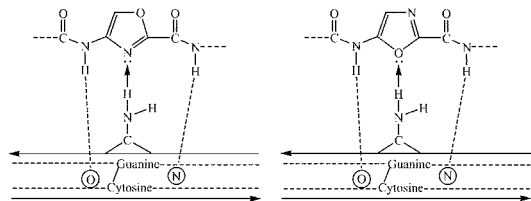


Fig. 2. Two possible conformations of oxazole-lexitropsin in the minor groove of DNA.

치환 옥사졸과 양성자화된 치환 옥사졸에 대한 실험적 구조가 밝혀져 있지 않으므로 옥사졸을 포함한 본 연구에 사용된 35종의 화합물들에 대하여 두 단계로 구조를 최적화 시켰다. 먼저 Gaussian 98 프로그램<sup>31)</sup>을 사용하여 PM3법으로 구조를 최적화 시킨 다음, PM3로 최적화된 구조파라미터를 이용하여 범 밀도함수(DFT)법인 B3LYP 수준에서 6-31G\* basis set을 사용하여 구조를 다시 최적화 하여 가장 안정한 최적의 기하학적 구조를 구하였다.

본 연구에서 계산한 모든 화합물들은 진동수를 계산하여, Hessian eigen value값이 모두 양수이며 진동수가 모두 양의 수임을 확인함으로써 local minimum 임을 확인하였다. 분자정전기전위(MEP)는 DFT법으로 계산된 옥사졸의 최적화 된 구조 파라미터를 사용하여 구하였으며, Hyperchem 7.0 package로 등고선 지도를 그렸다.

### 결과 및 고찰

Fig. 2에 나타낸 바와 같이 oxazole-lexitropsin이 DNA와 결합할 때 lexitropsin 내의 옥사졸의 배향에 따라 질소 원자 또는 산소 원자가 양성자 받개로 작용하고, 구아닌의 아미노기가 양성자 주개로 작용하여 수소결합이 이루어진다. 그러므로 옥사졸의 어느 원자가 DNA쪽으로 배향되는가에 따라 양성자 친화도가 달라질 것이며, 따라서 DNA와의 수소결합 능력도 달라지게 될 것이다.

한편, 분자정전기전위는 반응이 일어나는 분자의 위치와 반응성을 예측할 수 있게 해 줌으로서 drug-receptor 상호작용, 양성자 친화도 등의 연구에 유용하게 사용되고 있다. 특히, 핵과 전자에 의해 분자 공간에 형성되는 정전기전위는 양성자 첨가가 가능한 분자내의 여러 위치에서의 양성자 친화도에 대한 상대적 경향성을 나타내는 좋은 척도가 된다. 본 연구에서는 먼저 옥사졸에서 양성자를 받아들이는 능력이 큰 위치를 알아보기 위해 분자정전기전위를 구하였으며, 등고선지도를 Fig. 3에 나타내었다.

분자정전기전위가 음의 값이 클수록 양성자 친화도가 커진다는 Politzer의 보고<sup>32)</sup>와, 항말라리아제로 사용되는 artemisinin유도체들의 구조-활성관계를 조

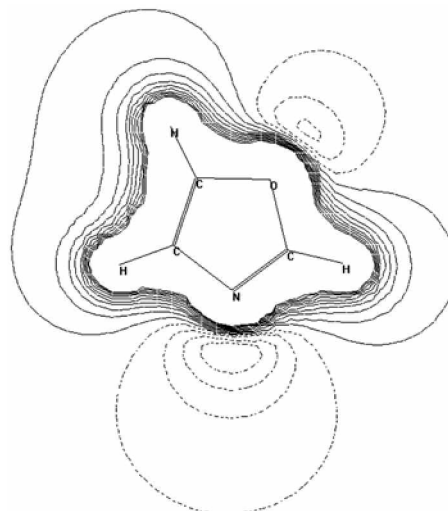


Fig. 3. Electrostatic potential map for oxazole calculated in the molecular plane from DFT method using 6-31G\* basis set. Solid lines correspond to positive potentials and dot lines correspond to negative potentials.

Table 1. Optimized bond length(Å) and angle(°) for the neutral and protonated oxazoles with substituent at C<sub>3</sub>

Parameter	H		OH		NH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>		OCH <sub>3</sub>	
	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated
r C <sub>3</sub> -O <sub>1</sub>	1.372	1.379	1.364	1.379	1.366	1.380	1.378	1.393	1.360	1.385
r O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	1.358	1.310	1.378	1.326	1.374	1.328	1.360	1.310	1.371	1.326
r C <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>	1.294	1.320	1.288	1.314	1.288	1.312	1.293	1.318	1.290	1.315
r N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.392	1.395	1.395	1.393	1.395	1.393	1.393	1.395	1.396	1.397
r C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.356	1.351	1.358	1.363	1.364	1.374	1.359	1.357	1.363	1.368
r C <sub>3</sub> -O(OH, OCH <sub>3</sub> )			1.342	1.340					1.336	1.347
r C <sub>3</sub> -N(NH <sub>2</sub> )					1.366	1.345				
r C <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> )							1.492	1.493		
r O-C(OCH <sub>3</sub> )									1.432	1.450
∠ C <sub>3</sub> O <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	104.1	108.0	103.6	107.8	104.2	108.3	104.6	108.6	103.8	107.9
∠ O <sub>1</sub> C <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	114.8	109.7	114.1	109.1	114.3	109.1	114.8	109.7	114.6	109.2
∠ C <sub>1</sub> N <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	104.0	108.8	105.6	110.0	105.2	110.0	103.8	108.6	104.7	110.0
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	109.3	105.2	108.2	108.5	108.1	104.8	110.0	106.2	108.2	104.8
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O(OH)			180.0	180.0						
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O(OH)			180.0	180.0						
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> N(NH <sub>2</sub> )					174.9	178.0				
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> N(NH <sub>2</sub> )					-18.9	7.7				
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> )					-145.4	172.6				
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )							180.0	180.0		
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O(OCH <sub>3</sub> )							0.0	0.0		
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> OC(OCH <sub>3</sub> )							119.8	120.0		
∠ C <sub>3</sub> OCH(OCH <sub>3</sub> )							-119.9	-120.0		
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O(OCH <sub>3</sub> )									180.0	180.0
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> OC(OCH <sub>3</sub> )									0.0	180.0
∠ C <sub>3</sub> OCH(OCH <sub>3</sub> )									180.0	180.0
									60.8	61.3
									-60.8	-61.3

Parameter	F		Cl		CN		NO <sub>2</sub>	
	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated
r C <sub>3</sub> -O <sub>1</sub>	1.354	1.369	1.366	1.385	1.378	1.390	1.361	1.369
r O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	1.371	1.319	1.363	1.314	1.351	1.308	1.353	1.310
r C <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>	1.291	1.317	1.293	1.318	1.298	1.322	1.301	1.323
r N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.395	1.396	1.390	1.393	1.381	1.389	1.381	1.391
r C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.353	1.354	1.357	1.358	1.367	1.360	1.362	1.352
r C <sub>3</sub> -F	1.316	1.293						
r C <sub>3</sub> -Cl			1.710	1.695				
r C <sub>3</sub> -C(CN)					1.398	1.395		
r C-N(CN)					1.166	1.164		
r C <sub>3</sub> -N(NO <sub>2</sub> )							1.429	1.434
r N-O(NO <sub>2</sub> )							1.228	1.225
							1.232	1.226
∠ C <sub>3</sub> O <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	103.1	107.2	103.6	107.8	103.9	107.8	103.3	107.2
∠ O <sub>1</sub> C <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	114.5	109.5	114.7	109.8	115.1	110.0	115.1	109.9
∠ C <sub>1</sub> N <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	104.8	109.6	104.5	109.2	104.2	109.0	104.3	109.9
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	107.6	103.9	108.5	105.2	109.2	105.4	108.2	104.3
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> C(CN)					180.0	180.0		
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> CN(CN)					178.5	179.3		
∠ N <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> N(NO <sub>2</sub> )							180.0	180.0
∠ C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> NO(NO <sub>2</sub> )							0.0	0.0
							180.0	180.0

사하기 위해 정전기전위를 구한 결과 활성분자와 비활성분자간의 뚜렷한 차이를 보였으며 활성분자의 경우 -O-O- 결합을 포함한 영역에서 강한 음의 전위 값을 가진다는 Thomson 등<sup>33</sup>의 보고에서와 같이 Fig. 3에서 옥사졸 분자의 음의 정전기전위를 갖는 활성 위치는 질소 원자와 산소 원자라는 것을 알 수 있다. 아울러 두 원자 중 질소 원자가 산소 원자 보다 더 큰 음을 보이는 것으로 보아 oxazole-lexitropsin 이 DNA와 결합 할 때 질소 원자가 DNA쪽으로 배향된 구조가 구아닌과의 결합이 더 용이할 것으로 예상된다.

분자정전기전위 등고선 지도에서 옥사졸의 질소 원자가 구아닌과 결합하는 것이 유리할 것으로 예상되므로, 질소 원자에 양성자화가 이루어지고 C<sub>3</sub> 위치에 치환기가 도입된 화합물들에 대해 최적화된 기하학적 파라미터를 대표적으로 Table 1에 나타내었다.

치환 옥사졸과 양성자화 된 치환 옥사졸에 대해 최적화 시킨 결과, 옥사졸 고리의 구조는 전보<sup>38,39</sup>의 티아졸, 퓨란 고리에서와 같이 모두 평면으로 나타났다. Table 1에서 결합길이를 비교해 보면 모든 치환 옥사졸의 경우에 있어서 양성자화 됨에 따라 옥사졸 고리내의 전자들의 재배열로 인하여 C<sub>3</sub>-O<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> 사이의 길이는 증가한 반면 O<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 사이의 길이는 짧아졌다. 이와 같은 경향성은 옥사졸 모체가 양성자화 될 때에도 동일하게 나타나는 것으로 보아 결합길이의 변화에 미치는 치환기 효과는 거의 없는 것으로 볼 수 있다. 결합각은 활성위치인 ∠C<sub>1</sub>N<sub>1</sub>C<sub>2</sub>와 ∠C<sub>2</sub>O<sub>1</sub>C<sub>1</sub>은 약 4-5° 가량 증가되었으며 ∠O<sub>1</sub>C<sub>1</sub>N<sub>1</sub>과 N<sub>1</sub>C<sub>2</sub>C<sub>3</sub>는 약 5° 가량 감소하였다.

치환기들의 구조를 살펴보면, NH<sub>2</sub>와 OCH<sub>3</sub>가 치환 되었을 때를 제외하고는 양성자화 됨에 따른 구조변화는 거의 없다. NH<sub>2</sub>기가 치환되었을 때의 경우를 보면 중성일 때는 두 수소가 평면에서 약간 벗어났으나 양성자화 됨에 따라 좀 더 평면에 가까워졌다. OCH<sub>3</sub>가 치환 되었을 때는 중성일 경우, 산소와 탄소 원자는 옥사졸 고리와 같은 평면을 유지하며, 세 개의 수소원자 중 하나는 이면각이 180°로 옥사졸 고리 면에 위치하고 나머지 두 개의 수소는 약 60°씩 평면에서 어긋나 있으나, 양성자화 되면서 OCH<sub>3</sub>의 탄소원자의 이면각이 0°에서 180°로 변화했다. 이와 같이 이면각이 바뀐 것은 중성 옥사졸 구조에서는 치

Table 2. B3LYP/6-31G\* energies(in hartree) of the substituted oxazoles

Protonation site	Substituent X	neutral	protonated
N	H	-246.0699	-246.4191
	OH	-321.2829	-321.6372
	NH <sub>2</sub>	-301.4228	-301.7875
	CH <sub>3</sub>	-285.3938	-285.7521
	OCH <sub>3</sub>	-360.5915	-360.9504
	F	-345.2951	-345.6356
	Cl	-705.6592	-706.0014
	CN	-338.3085	-338.6347
	NO <sub>2</sub>	-450.5592	-450.8799
	O	H	-246.0699
OH		-321.2816	-321.5472
NH <sub>2</sub>		-301.4234	-301.6970
CH <sub>3</sub>		-285.3921	-285.6575
OCH <sub>3</sub>		-360.5911	-360.8583
F		-345.2978	-345.5448
Cl		-705.6613	-705.9091
CN		-338.3090	-338.5419
NO <sub>2</sub>		-450.5619	-450.7905

환 메톡시 기의 탄소 원자와 옥사졸 고리의 산소원자가 갖는 고립전자쌍과의 반발 때문에 옥사졸 고리의 산소 원자와는 반대 방향으로 위치하지만, 양성자화 되면 옥사졸 고리가 갖는 양의 전하로 인해 고립전자쌍에 의한 반발효과가 상쇄되기 때문으로 생각된다.

Fig. 1에 나타낸 옥사졸의 가능한 두 가지 형태에 대한 치환 옥사졸과 양성자화 된 치환 옥사졸에 대해 계산된 에너지를 Table 2에 나타내었다. Table 2에서 양성자화 됨에 따른 에너지 변화를 살펴보면 치환 위치와 치환기 종류에 관계없이 양성자화 된 옥사졸 고리 화합물들의 에너지가 모두 더 낮게 나타났다. 그리고 양성자화 된 구조에서 양성자화 위치 별로 보면 질소 원자에 양성자화 되었을 때가 산소 원자에 양성자화 될 때 보다 치환기의 종류에 관계없이 모두 에너지가 더 낮게 나타나 질소 원자가 DNA minor groove쪽으로 배향된 구조가 더 안정하다는 것을 알 수 있다.

중성 옥사졸과 양성자화 된 옥사졸 사이의 에너지 차이로 계산<sup>34,35</sup>된 양성자 친화도를 Table 3에 나타내었다. Table 3에서 양성자화 되는 위치에 따른 양성자 친화도를 비교해 보면 산소 원자보다 질

Table 3. Proton affinities(kcal/mol) of the substituted oxazoles at B3LYP/6-31G\* level

Substituent X	Protonation site	
	N	O
H	219.1265	161.0191
OH	222.3268	166.6667
NI <sub>2</sub>	228.8529	171.6867
CI <sub>2</sub>	224.8368	166.5412
OCH <sub>3</sub>	225.2133	167.6708
F	213.0396	154.9950
Cl	214.7339	155.4970
CN	204.6938	146.1471
NO <sub>2</sub>	201.2425	143.4488

소 원자에 양성자화 되는 것이 약 60 kcal/mol 만큼 양성자 친화도가 더 크게 나타났으며, 이 결과는 Fig. 3에 나타낸 정전기전위 등고선 지도의 결과와 잘 일치한다. 따라서 옥사졸의 질소 원자와 구아닌의 아미노기 사이에 형성되는 수소결합이 산소 원자와 이루어지는 결합보다 더 용이하다는 것을 알 수 있다.

한편, 치환기 종류에 따른 양성자 친화도를 살펴보면 전자를 주는 기가 치환될 경우, 옥사졸 모체보다 양성자 친화도가 증가하였으며, 받는 기가 치환될 경우 양성자 친화도가 감소하는 경향을 볼 수 있다. 이와 같은 결과를 좀 더 명확히 알아보기 위하여 본 연구에서 택한 여러 치환 옥사졸에 대해 net atomic charge를 계산하고 Table 4에 양성자화 되는 위치 원자(Fig. 1의 a 및 c의 구조에서 각각 N<sub>1</sub> 및 O<sub>1</sub>)의 net atomic charge를 나타내었다.

Table 4에서 질소 원자에 양성자가 결합하는 옥사

Table 4. Net atomic charges of atom of protonation site for substituted oxazoles at B3LYP/6-31G\* level

Substituent X	Protonation site	
	N(N1)	O(O1)
H	-0.4018	-0.3830
OH	-0.4010	-0.3873
NI <sub>2</sub>	-0.4038	-0.3908
CI <sub>2</sub>	-0.4042	-0.3879
OCH <sub>3</sub>	-0.4031	-0.3917
F	-0.3967	-0.3801
Cl	-0.3933	-0.3772
CN	-0.3928	-0.3712
NO <sub>2</sub>	-0.3935	-0.3721

졸 화합물 즉, C<sub>5</sub>에 치환기가 결합되고 질소 원자가 DNA minor groove쪽으로 향하고 있는 경우는 양성자화 되는 위치에 있는 질소(N<sub>1</sub>) 원자의 전하가 -0.393~ -0.404 사이의 음의 값을 가지는 반면, C<sub>2</sub> 위치에 치환기가 결합되고 산소 원자가 DNA minor groove쪽으로 배향하는 경우 산소(O<sub>1</sub>) 원자의 전하는 -0.371~ -0.392 사이의 값을 가짐으로써 질소가 DNA쪽으로 배향할 때의 전하가 더 큰 음의 전하를 나타냄을 볼 수 있다. 따라서 치환기의 종류에 관계없이 옥사졸의 질소 원자가 DNA minor groove 쪽으로 배향된 구조가 산소 원자가 배향된 구조보다 양성자화가 용이함을 알 수 있다.

한편, 치환기의 종류에 따른 전하를 살펴보면 전자를 주는 기가 치환된 옥사졸의 경우 옥사졸 모체보다 대부분 더 큰 음의 값을 나타내고, 전자를 받는 기가 치환되었을 경우 더 작은 음의 값을 나타내는 것으로 보아 치환기의 성질을 잘 나타내어 주고 있다. 이 결과는 Table 3의 양성자 친화도의 결과와도 잘 일치한다.

## 결론

DNA의 minor groove에 결합하는 oxazole-lexitropsin에서 옥사졸의 두 가지 가능한 배향에 따른 DNA 구아닌 염기와의 수소결합 능력과 치환기 종류에 따른 결합능력 변화를 조사하였다. 옥사졸과 옥사졸에 전자 주는 기 및 전자 받는 기 등 여러 치환기를 도입하여 총 35종의 화합물에 대한 최적화된 기하학적 구조를 밝히고, 양성자 친화도 및 분자정전기전위를 계산하였다.

옥사졸을 포함하는 lexitropsin에서 옥사졸의 질소 원자가 DNA의 minor groove쪽으로 배향되는 구조가 산소 원자가 minor groove쪽으로 배향되는 구조보다 양성자 친화도가 크게 나타나 DNA와의 결합이 유리한 것으로 나타났다. 그리고 전자를 주는 기가 치환되었을 때가 전자를 받는 기가 치환되었을 때보다 양성자친화도가 옥사졸 모체보다 증가됨을 알 수 있었다. 따라서 oxazole-lexitropsin에서 옥사졸의 질소 원자가 DNA의 minor groove쪽으로 배향되고, 옥사졸에 전자 주는 기가 치환될 경우 구아닌의 아미노기와 옥사졸 사이의 수소결합이 용이하게 되어 약리활성이 증가될 것으로 예상된다.

인용 문헌

1. Hurley, L. H. *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2027.
2. Pindur, U.; Fischer, G. *Curr. Med. Chem.*, **1996**, *3*, 379.
3. Neidle, S. *Biopolymers*, **1997**, *44*, 105.
4. Chaires, J. B. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1998**, *8*, 314.
5. Neidle, S. *Nucleic Acid Structure and Recognition*. Oxford University Press, Inc., NY, 2002.
6. Hahn, F. E. in *Antibiotic. Mechanism of Action of Anticancer and Antitumor Agents*; Corcoran, J. W.; Hahn, F. E., Eds.; Springer-Verlag: New York, U.S.A., 1975, p 79.
7. Arcamonen, F.; Orezzi, P. G.; Barbieri, W.; Nicollela, V.; Penco, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1097.
8. van Dyke, M. W.; Hertzberg, R. P.; Dervan, P. B. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1982**, *79*, 5470.
9. Kopka, M. L.; Yoon, C.; Goodsell, D.; Pjura, P.; Dickerson, R. E. *J. Mol. Biol.*, **1985**, *183*, 553.
10. Pelton, J. G.; Wemmer, D. E. *Biochemistry*, **1988**, *27*, 8088.
11. Chaires, J. B. *Biopolymers*, **1997**, *44*, 201.
12. Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650.
13. Hout, Jr., R. F.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. *A Pictorial Approach to Molecular Structure and Reactivity*; New York, U.S.A., 1984.
14. Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 129.
15. Connolly, M. L.; Olson, G. A. *J. Comput. Chem.* **1985**, *6*, 1.
16. O'Donnell, T. J.; Chabalowski, C. F. In *Computer Graphics Applied to Molecular Modelling. in New Methods in Drug Research*; Makriyannis, A. Prous, R., Ed.; Barcelona, Spain, 1986, Vol. 2.
17. Dolenc, J.; Ostenbrinkl, C.; Koller, J.; van Gunsteren, W. F. *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 725.
18. (a) Lown, J. W.; Krowicki, K.; Bhat, U. G.; Skorobogaty, A.; Ward, B.; Dabrowiak, J. C. *Biochemistry*, **1986**, *25*, 7408. (b) Lown, J. W.; Krowicki, K.; Balzarini, J.; Newman, R. A.; de Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2368. (c) Lown, J. W. *Org. Prep. Proced. INT.* **1989**, *21* 1. (d) Lown, J. W. *Anticancer Drug Des.* **1988**, *3*, 25.
19. Lee, M.; Chang, D. K.; Hartley, J. A.; Pon, R. T.; Krowicki, K.; Lown, J. W. *Biochemistry*, **1988**, *27*, 445.
20. Lee, M.; Coulter, D. M.; Pon, R. T.; Krowicki, K.; Lown, J. W. *Biochemistry*, **1988**, *5*, 1059.
21. Coll, M.; Aymami, J.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Rich, A.; Wang, A. H. *Biochemistry*, **1989**, *28*, 310.
22. Goodsell, D. S.; Ng, H. L.; Kopka, M. L.; Lown, J. W.; Dickerson, R. E. *Biochemistry*, **1995**, *34*, 16654.
23. Del Bene, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3617.
24. Kabir, S.; Anne-Marie, S. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1142.
25. Rao, K. E.; Bahini, Y.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 728.
26. Kumar, S.; Jaseja, M.; Zimmermann, J.; Yadagiri, B.; Pon, T. R.; Sapse, A.-M.; Lown, J. W. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1990**, *8*, 99.
27. Lee, H. M.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1994**, *38*, 21.
28. Lee, H. M.; Lee, S. E.; Chang, M. S.; Park, B. K.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1995**, *39*, 493.
29. Lee, G. Y.; Lee, H. M. *J. Kor. Chem. Soc.*, **1998**, *42*, 1.
30. Lee, G. Y.; Lee, H. M. *J. Kor. Chem. Soc.*, **1998**, *42*, 391.
31. Gaussian 98, Revision A. 7, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakzewski, V. G.; Montgomery, Jr. J. A.; Strauman, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Morokuma, O. Cui, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, J. V.; Ortiz, B. B.; Liashenko, G. Liu, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, M. W.; Wong, J. L.; Andres, W.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
32. Politzer, P. *Toxicology Letters*, **1988**, *43*, 257.
33. Thomson, C.; Higgins, D. *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Chem. Symp.* **1988**, *22*, 97.
34. Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 5597.
35. Catalan, J.; Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4379.