

## 잠재지문 검출제로서 Ninhydrin 유도체들과 Glycine과의 반응성에 관한 분자 홀로그래픽적인 QSPR 분석

김세곤 · 장석찬 · 조윤기 · 황태연 · 박성우<sup>1</sup> · 성낙도<sup>★</sup>

충남대학교 응용생물화학과, <sup>1</sup>충남대학교 과학수사학과

(2007. 5. 21. 접수. 2007. 7. 11. 승인)

## Molecular holographic QSPR analysis on the reactivity between glycine and ninhydrin analogues as latent fingerprints detector

Se-Gon Kim, Seok-Chan Jang, Yun-Gi Cho, Tae-Yeon Hwang,  
Sung-Woo Park<sup>1</sup> and Nack-Do Sung<sup>★</sup>

*Dept. of Applied Biology and Chemistry, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea*

*<sup>1</sup>Dept. of Scientific Criminal Investigation, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea*

(Received May 21, 2007; Accepted July 11, 2007)

**요 약:** 높은 염색성과 형광성을 나타내는 ninhydrin 유도체를 탐색하기 위하여 잠재지문 검출제로서 ninhydrin 유도체들과 glycine 분자와의 반응성에 관한 분자 홀로그래픽적인 HQSPR 모델을 유도하고 정량적으로 검토하였다. Ninhydrin의 반응성은  $\epsilon$ LUMO 에너지가 중요한 요인이었으며, ninhydrin 유도체들과 glycine 분자 사이의 경계분자궤도(FMO) 상호작용으로부터 궤도조절반응에 의한 친핵성 반응이 전하조절반응에 의한 친전자성 반응보다 우세하였다. 기여도 분석결과, benzo 고리상 강한 전자끌개로서 meta-치환체가 ninhydrin의 반응성을 증가시켰으며 HQSPR 및 QSPR 모델에 의하여 5,6-dinitroninhydrin 분자는 비 치환체보다 3배 이상의 반응성을 향상시킬것으로 예측되었다.

**Abstract:** To search the ninhydrin derivatives that have high chromogenic and fluorogenic properties, molecular holographic quantitative structure property relationship (HQSPR) models on the reactivity between glycine and ninhydrin analogues as latent fingerprint detector were derived and investigated quantitatively. The  $\epsilon$ LUMO (e.v.) energy of ninhydrin molecule was an important factor to reactivity of ninhydrin. And, it is suggested that the nucleophilic reaction by orbital-controlled reaction from the frontier molecular orbital (FMO) interaction between glycine and ninhydrin derivatives was more superior than that of electrophilic reaction by charged controlled reaction. The analytical results in atomic contribution maps also shows that the reactivity of ninhydrin was increased by meta-substituents as strong electron withdrawing groups on the benzo ring. Therefore, it is suggested by HQSPR and QSPR model that the 5,6-dinitroninhydrin molecule would increase the reactivity as much as three times as compared to none substituted ninhydrin molecule.

**Key words :** Latent fingerprint detector, ninhydrin analogues, FMO interaction,  $\epsilon$ LUMO energy, HQSPR analysis

<sup>★</sup> Corresponding author

Phone : +82-(0)42-821-6737 Fax : +82-(0)32-825-3306

E-mail: ndsung15@hanmail.net

## 1. 서 론

지난 반세기 동안에 ninhydrin은 잠재 지문중에 존재하는 아미노산들과의 반응으로 생성된 Ruhemann's Purple을 검출하는 과학수사 기법중의 한 수단으로 유용하게 사용되고 있다.<sup>1</sup> 그러나 ninhydrin은 가격과 독성이 낮은 장점이 있는 반면에 지문검출에 이르는 과정이 단순하지 않고 검출감도가 낮은 단점이 있다.<sup>2</sup> 이 같은 단점들을 극복하기 위한 연구결과, Ruhemann's Purple의 아연이나 카드뮴 착 화합물이 강한 형광을 나타내므로서 지문 인식의 감도가 획기적으로 향상됨을 알게 되었다.<sup>3,4</sup> 이같은 일련의 연구를 거듭하면서 분말법<sup>5</sup>, cyanoacrylate fuming법<sup>6</sup>, 진공 금속증착법<sup>7</sup> 및 발광법<sup>8</sup> 등, 다양한 잠재지문 검출 방법들과 검출제들이 보고되고있다.<sup>9</sup>

이와같이 다공성 표면에 존재하는 잠재지문의 검출에 관련한 새로운 연구들이 활발하게 보고되고 있으나 ninhydrin은 amino acids, peptides 및 protein들의 분석시에 필수적으로 중요 할 뿐만 아니라,<sup>10</sup> 원유 정제시 cyanide ion 농도를 모니터링하기 위한 염색시약으로도 활용되고 있다.<sup>11</sup> 따라서 본 연구에서는 염색성과 형광성이 향상된 ninhydrin 유도체를 탐색하기 위하여 ninhydrin 유도체들의 구조 변화에 따르는 glycine 분자와의 반응성에 관한 정량적 구조와 성질과의 관계(QSPR; quantitative structure property relationship)<sup>12,13</sup> 및 분자 홀로그래피적인 HQSPR<sup>14</sup> 모델을 각각 유도하고 고효율의 반응성을 나타내는 ninhydrin 분자의 구조적인 특징과 조건에 관하여 검토하였다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1. 분자궤도 함수의 계산

Ninhydrin 유도체(Fig. 1)<sup>15</sup>의 치환기(R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>)가 변화함에 따른 분자의 설명인자로서 분자 또는 치환기의 형태나 크기에 관련된 몰라 굴절율(MR; molar

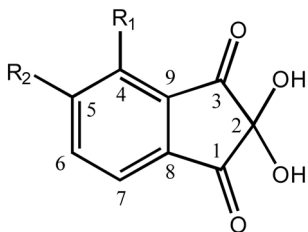


Fig. 1. Chemical structure and numbering of ninhydrin analogues.

refractivity, cm<sup>3</sup>/mol.), lipole, 쌍극자능율( $\mu$ , Debye) 및 분자극성 표면적( $\text{\AA}^2$ ) 등, 물리화학 파라미터는 TSAR 프로그램(Ver. 3.3)을 이용하여 계산하였다.<sup>16</sup> 그리고  $\epsilon$ LUMO(lowest unoccupied molecular orbital),  $\epsilon$ HOMO(highest occupied molecule orbital) 에너지(e.v.) 등, 분자궤도(MO) 함수는 Sybyl 분자 모델링(Tripes)<sup>17</sup> 프로그램(Ver. 7.3)의 MOPAC<sup>18</sup> 중, 반경험적 분자궤도(semi-empirical molecular orbital) 계산법인 AM1방법<sup>19</sup>으로 계산하여 Hansh-Fujita 관계식의 QSPR 모델을 SAS(Ver.9.1)<sup>20</sup> 프로그램으로 유도하였다.

### 2.2. HQSPR 모델의 유도

Ninhydrin 치환체 별,  $\epsilon$ LUMO 에너지 값과 분자 조각크기 및 특성 사이의 관계를 잘 설명하는 HQSPR 모델을 유도하였다. 각 분자조각 중에 포함된 정보로는 원자, 키랄성, 결합 및 연결형태 등이었으며, 분자 cyclic redundancy check (CRC) algorithm으로 홀로그래프 길이를 생성하는데 사용되었다.<sup>21</sup> 분자 홀로그래프의 계산은 화합물의 수에 분자 홀로그래프의 길이를 곱한 차원의 자료로 얻어지며 홀로그래프 길이가 상이한 조건에서 다양한 분자조각 특징들의 조합과  $\epsilon$ LUMO 에너지 사이의 가장 양호한 상관성을 갖는 HQSPR 모델을 선택하였다. 또한, HQSPR 모델의 정보에 근거하여 ninhydrin 유도체들의  $\epsilon$ LUMO 에너지값에 미치는 구조적인 특징들을 시각적으로 분석하기 위하여 최적화 된 HQSPR 모델의 특성을 최종 PLS분석 결과들에 의하여 색깔로 암호화 된 기여도(atomic contribution map)로 해석된다.

### 2.3. 부분최소자승분석

분자 조각의 크기가 4~7bin인 경우에 통계적으로 가장 양호한 모델을 얻었으며 이 조건에서 분자조각 특징을 변화시켜서 가장 좋은 통계값을 나타내는 최적의 모델을 부분최소자승분석(PLS; partial least square)<sup>22</sup> 계산으로 탐색하였다. 먼저, leave-one-out (LOO) cross-validation 과정에 의하여 예측성 척도( $q^2$  또는  $r^2_{cv}$ )를 얻은 다음에 적정한 주 성분의 수를 사용하여 none cross-validation 모델의 적합성 척도인 상관성( $r^2_{ncv}$ )을 얻는다.<sup>23</sup> 모델의 적정성은 상관성이  $r^2_{ncv} = 0.90$  이상 그리고 예측성은  $r^2_{cv} = 0.50$  이상이어야 한다. 또한, cross-validation 결과로 얻게 되는 squared prediction errors의 합으로 계산값과 예측값 사이의 제곱편차의 합에 관한 PRESS(predictive residual sum of squares) 값은 작을수록 모델의 적합성과 예측성이 양호하다고 판단한다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. 치환체 별 MO함수

Ninhydrin의 치환체( $R_1$  및  $R_2$ ) 별, MO 함수로는 Calc.  $\epsilon$ HOMO 및  $\epsilon$ LUMO 에너지(e.v.)를 계산하였으며 치환기 상수( $\sigma$ )와 선택된 HQSPR 및 QSPR 모델에 의한 예측값(Pred.)과 계산값(Calc.) 그리고 이들 두 값과의 편차(Dev.)를 Table 1에 정리하였다. Ninhydrin 분자내  $R_1$  (ortho) 치환기 상수( $\sigma_o$ )에 대한 정보가 없기 때문이기도 하였지만 비 치환된 ninhydrin 분자(1)는 대칭성 분자이므로 치환기의 위치에 따라  $C_8$ 원자를 기준으로 meta-위치( $C_3$ )( $R_2$ )와 para-위치( $C_4$ )( $R_1$ )로 간주하고 치환기 상수( $\sigma_m$  및  $\sigma_p$ )를 부여하였다. 왜냐하면, ortho-치환기는 장(field) 효과(F)와 유발(inductive) 효과(I)에 따르는 ortho effect로 인하여 자유에너지 직선관계가 성립하지 않기 때문이다.<sup>24</sup> 음의 값으로 가장 높은 에너지를 나타낸 화합물은 nitro-치환체(5;

$\epsilon$ LUMO= -2.2754 e.v. 및  $\epsilon$ HOMO= -11.2288 e.v.)이었다. 그리고 HQSPR(No.3) 모델 및 QSPR(No.5) 모델에 의한 편차(Dev.)값이 계산(Calc.)값의 10% 이내의 값을 나타내므로 모델들의 예측성이 양호한 편이었으며 모델별로 Ave. 및 PRESS 값을 비교한 결과, HQSPR 모델이 QSPR 모델보다 통계적으로 양호하였다.

#### 3.2. 치환기 효과와 FMO 상호작용

Hammett식에 근거한 치환기의 효과를 검토하기 위하여 치환기 상수( $\sigma$ )와 두 에너지와의 관계식( $\epsilon$ HOMO = -1.252( $\sigma$ )( $\pm 0.103$ )-9.943,  $s=0.510$ ,  $F=17.060$ ,  $r=0.730$ , 및  $\epsilon$ LUMO= -0.776( $\sigma$ )( $\pm 0.154$ )-1.180,  $s=0.226$ ,  $F=33.497$ ,  $r=0.831$ )으로부터 두 경우, 모두 치환기가 전자를 끌수록( $\sigma>0$ )  $\epsilon$ HOMO 및  $\epsilon$ LUMO 에너지가 음의 값으로 증가하는 경향을 나타내었다. 한 예로 Fig. 2에는  $\epsilon$ LUMO 에너지와 치환기상수와의 관계를 나타내었다. 상관성( $r$ )은  $\epsilon$ LUMO 에너지의 경우가 더 높은

Table 1. Substituent constants( $\sigma$ ),  $\epsilon$ HOMO,  $\epsilon$ LUMO energy (e.v.) of ninhydrin analogues, predicted  $\epsilon$ LUMO (Pred.) by optimized HQSPR, QSPR models and their deviations (Dev.)

No.	Substituents		$\sigma$	AMI Calculation		HQSPR		QSPR	
	$R_1$ <sup>a)</sup>	$R_2$ <sup>b)</sup>		$\epsilon$ HOMO	$\epsilon$ LUMO	Pred. <sup>c)</sup>	Dev. <sup>e)</sup>	Pred. <sup>d)</sup>	Dev. <sup>e)</sup>
1	H	H	0.00	-10.4202	-1.0358	1.095	-0.059	-1.122	0.087
2	H	CH <sub>3</sub>	-0.17	-10.2163	-1.0408	1.026	0.019	-1.121	0.080
3	H	NH <sub>2</sub>	-0.66	-9.0149	-0.7734	0.810	-0.037	-0.716	-0.058
4	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.83	-8.8822	-0.8352	0.785	0.050	-0.764	-0.071
5	H	NO <sub>2</sub>	0.78	-11.2288	-2.2754	2.189	0.086	-1.983	-0.293
6	H	OH	-0.37	-9.9646	-1.0647	1.134	-0.069	-1.187	0.122
7	H	CH <sub>3</sub> O	-0.27	-10.3052	-1.1346	1.139	-0.004	-1.160	0.026
8	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	-0.03	-9.5523	-1.1147	1.041	0.074	-1.079	-0.036
9	H	Br	0.23	-10.6904	-1.2764	1.250	0.026	-1.375	0.099
10	CH <sub>3</sub>	H	-0.07	-10.0990	-0.9781	0.968	0.010	-0.861	-0.117
11	NH <sub>2</sub>	H	-0.16	-8.8983	-0.8541	0.864	-0.010	-0.614	-0.240
12	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-0.15	-8.8647	-0.9070	0.821	0.086	-1.049	0.142
13	NO <sub>2</sub>	H	0.71	-10.9001	-2.0024	2.057	-0.055	-1.994	-0.008
14	OH	H	0.12	-9.9311	-1.2445	1.236	0.008	-1.188	-0.057
15	CH <sub>3</sub> O	H	0.12	-10.2629	-1.1483	1.240	-0.092	-1.277	0.129
16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	H	0.25	-9.5051	-1.0827	1.096	-0.013	-1.181	0.099
17	Br	H	0.39	-10.1619	-1.2104	1.220	-0.010	-1.263	0.052
Ave <sup>f)</sup> (PRESS) <sup>g)</sup>						0.042 (0.045)		0.101 (0.259)	

<sup>a)</sup>Para-position, <sup>b)</sup>meta-position, <sup>c)</sup>predicted by model No. 3), <sup>d)</sup>predicted by model (No. 5), <sup>e)</sup>different between calculated and predicted values, <sup>f)</sup>average residual of training set, <sup>g)</sup>predictive residual sum of squares of the training set.

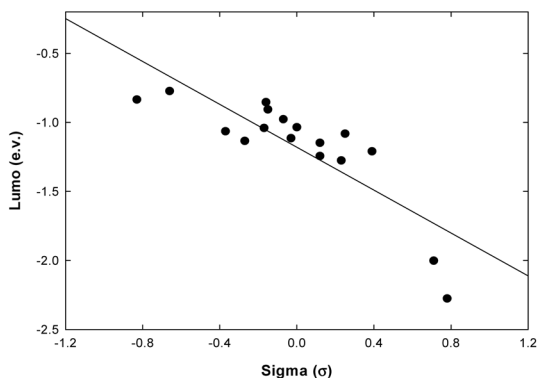


Fig. 2. Correlation between substituent constants ( $\sigma$ ) and Calc. $\epsilon$ LUMO of ninhydrin analogues ( $\epsilon$ LUMO =  $-0.776(\sigma) \pm 0.1537$ ) - 1.180,  $n=17$ ,  $s=0.226$ ,  $F=33.497$  &  $r=0.831$ ).

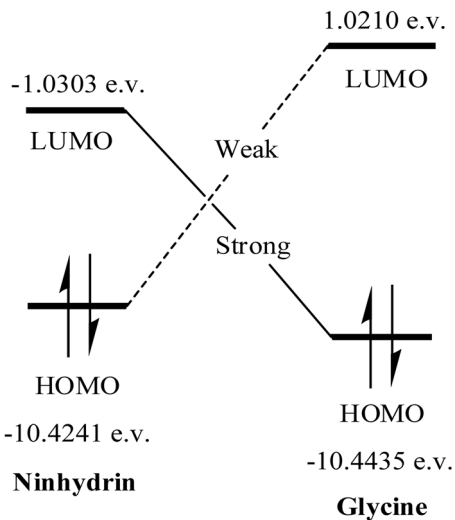


Fig. 3. Frontier molecular orbital (FMO) interaction between ninhydrin and glycine molecule by MOPAC (AM1) calculation method.

( $r=\epsilon$ LUMO $\gg\epsilon$ HOMO) 반면, 치환기에 의한 에너지 변화에 대한 감도( $\rho$ )는  $\epsilon$ HOMO 에너지의 경우가 높았다 ( $\sigma=\epsilon$ HOMO $\gg\epsilon$ LUMO). 섭동이론에 의한<sup>25</sup> ninhydrin 분자와 glycine 분자( $pK_{a1}=2.34$ ) 사이의 경계분자 궤도(FMO: frontier molecular orbital) 상호작용에 관한<sup>26</sup> MO diagram을 Fig. 3에 나타내었다. Ninhydrin 분자의  $\epsilon$ HOMO 에너지와 glycine 분자의  $\epsilon$ LUMO 에너지 사이의 차( $\Delta\epsilon=-11.445$  e.v.)보다 ninhydrin 분자의  $\epsilon$ LUMO 에너지와 glycine 분자의  $\epsilon$ HOMO 에너지 사이의 차이( $\Delta\epsilon=-9.4132$  e.v.)가  $\Delta\epsilon=-2.032$ (e.v.) 정도로 작다. 그러므로 ninhydrin 분자(soft electrophile)의  $\epsilon$ HOMO 에너지와 glycine 분자(soft nucleophile)의

$\epsilon$ LUMO 에너지간 상호작용에 의한 soft-soft 궤도조절 반응으로 친핵성 반응이, glycine 분자의  $\epsilon$ HOMO 에너지와 ninhydrin의  $\epsilon$ LUMO 에너지간에 강한 상호작용(Coulombic interaction)에 의한 hard-hard한 전하조절 반응에 따른 친전자성 반응보다 약간 우세하게 일어남을 시사한다. 따라서 치환기 효과에서 검토한 바와 같이 ninhydrin 분자의 치환기가 전자 끌개( $\sigma>0$ )인 경우에는 음의  $\epsilon$ LUMO 에너지를 증가시켜 glycine 분자의  $\epsilon$ HOMO 에너지와 상호작용이 증가하여 친전자성 반응이 일어나는 반면에 치환기가 전자 밀개( $\sigma<0$ )인 경우에는 음의  $\epsilon$ HOMO 에너지가 감소하여 glycine의  $\epsilon$ LUMO 에너지와 상호작용이 증가하게 되어 친핵성 반응이 일어난다.

### 3.3. Ninhydrin 분자의 반응성

일반적으로 ninhydrin 분자( $pK_a=0.77$ )와 아미노산들과의 반응은 pH 5.0 부근의 약산성 조건에서 이루어지며 치환기( $R_1$  및  $R_2$ )들의 에너지 변화에 대한 상관성은  $\epsilon$ HOMO 에너지보다  $\epsilon$ LUMO 에너지의 경우가 비교적 크다( $r=\epsilon$ LUMO $\gg\epsilon$ HOMO). 그러므로 분자들 사이의 결합생성 반응에서  $\epsilon$ HOMO 에너지는 분자가 전자쌍 주개인 Lewis base로 작용하는 친전자성 반응의 척도이고  $\epsilon$ LUMO 에너지는 전자쌍 받개인 Lewis acid로 작용하는 친핵성 반응의 척도이기 때문에 본 반응은 친핵성이 우세할 것이다. 그러므로 ninhydrin 분자와 아미노산들과의 1단계 반응( $k_1$ )은 ninhydrin의 gem-diol에 대한 산 촉매반응으로 양성자화가 빠르게 일어나 oxonium ion을 형성하는 반응이다. 2단계 반응( $k_2$ )은 oxonium ion 생성후 친핵체로서 아미노산의 amino기가 공격하는 속도결정단계(rds.)가 될 것이다. 이때 oxonium ion이 이탈한 후( $SN_1$  또는  $SN_2$ )에 amino기의 친핵성 반응이 이루어지는 McCaldin 및 Lamothe 메카니즘이 있고 oxonium ion의 이탈로 carbinol기가 carbonyl기로 전환된 후에 carbonyl 탄소원자에 대하여 친핵성 반응이 이루어지는 Friedman 메카니즘이 알려져 있으나 기본적으로는 McCaldin 메카니즘이 합리적인 것으로 인식되고 있다.<sup>27</sup> 앞서의 치환기효과와 FMO 상호작용에 따른 논리에 따라서  $R_1$  및  $R_2$ -치환기들이 강한 전자끌개로 작용하여야  $-\epsilon$ LUMO 에너지가 음의 값으로 증가하여 glycine의  $-\epsilon$ HOMO 에너지와 상호작용이 활발하여 친핵성 반응이 촉진될 것이다. 이때 치환기들이 강한 전자끌개로 작용하였으므로 이 단계의 반응은 전이상태(transition state)를 경유하는  $SN_2$ 반응( $\sigma>0$ )으로 이루어질 것이다.

Table 2. Correlation matrix for variables used to derive QSPR model

	TL	MR	HOMO
TL	1		
MR	0.695	1	
HOMO	-0.264	-0.417	1

Abbreviations: TL, total lipoles; MR, molar refractivity (cm<sup>3</sup>/mol).

### 3.4. QSPR 모델의 분석

Ninhydrin 분자와 glycine 간의 반응성에 관하여 유도된 QSPR 모델에 포함된 설명인자로서 물리화학 파라미터 변수들간의 correlation matrix를 Table 2에 요약하였다. 이로부터 변수간에는 독립적임을 시사하고 있으며 QSPR 모델이 유도되는 과정을 Table 3에 요약하였다. 결과적으로 가장 상관성( $r^2=0.895$ )이 양호한 식은 MR, TL 및  $\epsilon$ HOMO 상수 등, 3개의 변수로 구성되었으며  $\epsilon$ LUMO 에너지의 89.5%를 설명하는 QSPR 모델은 다음식과 같다.

$$\epsilon\text{LUMO}=0.391\epsilon\text{HOMO}(\pm 0.054)+0.129\text{TL}(\pm 0.022)-0.032\text{MR}(\pm 0.007)+3.644(\pm 0.498),$$

( $n=17$ ,  $s=0.736$ ,  $F=36.98$ ,  $r^2=0.895$  및  $r=0.946$ ).

대체로  $\epsilon$ HOMO $\gg$ TL $\gg$ MR 상수의 순서로  $\epsilon$ HOMO 에너지가  $\epsilon$ LUMO 에너지에 가장 크게 영향을 미치는

요인이었으며 그 다음은 분자 전체의 소수성 그리고 MR 상수의 기여정도가 제일 작았다. MR 상수는 분극율(polarizability)에 비례하는 량으로 분산력과 관련 있는 이중성(dual property) 파라미터로서 Lorentz-Lorenz 식에 따라서 온도에 무관한 량이다. 따라서 MR의 계수가 음( $0>$ MR)의 계수값을 나타내므로 ninhydrin이 glycine과 반응시 입체장애로 인한 영향을 미치고 있으나<sup>28</sup> 그 크기는 매우 작음을 암시하였다. Table 1에는 QSPR No.5 모델에 의한 예측값(Pred.)을 정리하였으며 QSPR 모델에 의한 예측값(Pred.)과 계산값(Calc.) 사이의 관계식( $\text{Pred.}\epsilon\text{LUMO}=0.895\text{Calc.}\epsilon\text{LUMO}-0.121$ ,  $s=0.124$ ,  $F=128.036$  및  $r^2=0.895$ )으로부터 QSPR 모델의 예측성과 상관성이 매우 양호하였다.

### 3.5. HQSPR 모델의 분석

Ninhydrin 분자의 조각과 특징의 영향을 알아보기 위하여 Table 4에는  $\epsilon$ LUMO 값에 대한 분자 조각크기의 영향을 조사하여 정리하였다. 그 결과, 3번 모델이 분자 조각의 크기가 4~7 bin이고 best length는 199, 주성분 수는 3이었으며 상관성은  $r^2_{\text{ncv.}}=0.969$  그리고 예측성은  $r^2_{\text{cv.}}=0.761$ 로 매우 양호한 통계값을 나타내었다. Table 5에서는 분자의 조각조건, 4~7 bin에서 분자 조각의 특징과 조건(atom, bonds, chirality 및 connectivity)을 탐색하였다. 분자내 입체중심(chirality)

Table 3. Development of QSPR models<sup>a)</sup>for reactivity of ninhydrin analogues and glycine

No.	Int. <sup>b)</sup>	TL	MR	HOMO	s	F	$r^2$
1	0.601	0.135	-0.049	-	0.580	6.21	0.470
2	3.065	-	-	0.427	1.516	23.93	0.615
3	3.111	-	-0.005	0.403	0.769	11.59	0.623
4	3.207	0.060	-	0.475	0.889	18.07	0.721
5 <sup>c)</sup>	3.644	0.129	-0.032	0.391	0.736	36.98	0.895

<sup>a)</sup>Number of training set compounds,  $n=17$ , <sup>b)</sup>Intercept. <sup>c)</sup>optimized QSPR model.  $s$ =mean square,  $F$ =fraction of explained versus unexplained variance.,  $r^2$ =adjust correlation coefficient.

Table 4. HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters

Models	Fragment size	Best length	$r^2_{\text{cv.}}(q^2)$	$SE_{\text{cv.}}$	$r^2_{\text{ncv.}}$	$SE_{\text{ncv.}}$	NC
1	2~5	151	0.870	0.157	0.962	0.085	3
2	3~6	61	0.849	0.163	0.939	0.104	2
3	4~7	199	0.768	0.210	0.981	0.060	3
4	5~8	151	0.724	0.221	0.938	0.104	2
5	6~9	257	0.644	0.260	0.975	0.069	3
6	7~10	257	0.638	0.262	0.974	0.071	3

$SE_{\text{cv.}}$ : Cross-validated standard error.,  $SE_{\text{ncv.}}$ : Non-cross-validated standard error, NC: number of component.

Table 5. HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using *fragment size* default (4~7)

Models	Fragment distinctions	Best length	$r_{cv}^2(q^2)$	$SE_{cv}$	$r_{ncv}^2$	$SE_{ncv}$	NC
3-1	Atoms/bonds <sup>b)</sup>	61	0.593	0.268	0.823	0.177	2
3 <sup>a)</sup>	Connections	199	0.768	0.210	0.981	0.060	3
3-2	Hydrogen	257	0.761	0.213	0.969	0.077	3
3-3	Connections-Hydrogen	257	0.722	0.230	0.956	0.092	3
3-4	Chirality	257	0.714	0.233	0.955	0.093	3

<sup>a)</sup>Optimized HQSPR model, <sup>b)</sup>In all case, the *atoms* and *bonds* fragment distinction are turned on.,  $SE_{cv}$ : cross-validated standard error,  $SE_{ncv}$ : non-cross-validated standard error, NC: number of component.

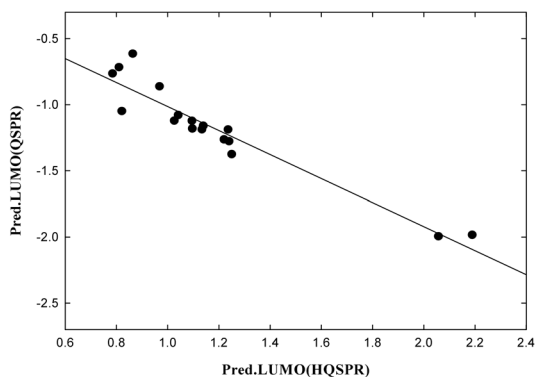


Fig. 4. Relationships between predicted  $\epsilon$ LUMO by HQSPR model and predicted  $\epsilon$ LUMO by QSPR model ( $Pred.\epsilon LUMO(HQSPR) = -0.908Pred.\epsilon LUMO(QSPR) - 0.106$ ,  $n=17$ ,  $s=0.117$ ,  $F=147.313$  &  $r^2=0.908$ ).

이 존재하지 않기 때문에 관련 모델의 상관성이 비교 우위적으로 낮았으며 connections 조건에서 가장 높은 예측성( $q^2=0.768$ )과 상관성( $r^2=0.981$ )을 나타내는 모델 No.3을 최적의 HQSPR 모델로 선정하였다. Table 1에는 HQSPR No.3 모델에 의한 예측값(Pred.)을 정리하였으며 계산값(Calc.)과의 비례 관계식( $Pred.\epsilon LUMO = 0.983Calc.\epsilon LUMO + 0.095$ ,  $s=0.055$ ,  $F=801.3$  및  $r^2=0.982$ )으로부터 예측성과 상관성이 매우 좋은 모델임을 알았다. Fig. 4에는 HQSPR No.3 모델과 QSPR No.5 모델로 예측한 값들(Pred.) 사이의 직선성 비례관계 ( $Pred.\epsilon LUMO(HQSPR) = -0.908Pred.\epsilon LUMO(QSPR) - 0.106$ ,  $n=17$ ,  $s=0.117$ ,  $F=147.313$  및  $r^2=0.908$ )를 나타내었다.

### 3.5.1. Ninhydrin 분자의 기여도

Ninhydrin 유도체의  $\epsilon$ LUMO 에너지에 관한 정보를 나타내는 HQSAR 모델(3)에 의한 기여도를 시각적으로 비교 분석하기 위하여 다루어진 화합물중에서 가장 큰  $\epsilon$ LUMO 에너지를 나타내는 전자밀도가 치환된 4-dimethylamino (3), 5-dimethylamino 치환체(11)와 가

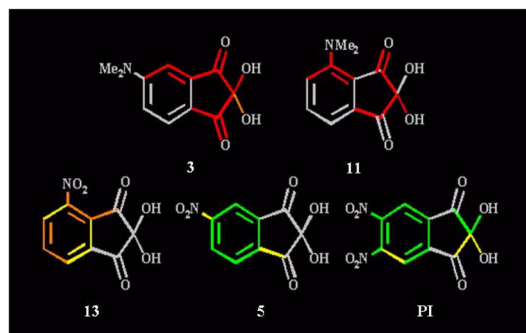


Fig. 5. Atomic contributions to  $\epsilon$ LUMO energy of ninhydrin analogues and predicted molecule (P1): Red color denotes the lowest contributions while Green color denotes the highest contribution and gray color signifies contribution.

장 낮은  $\epsilon$ LUMO 에너지를 나타내는 전자밀도가 치환된 4-nitroamino (5), 5-nitroamino 치환체(13) 그리고 모델들에 의하여 예측된 5,6-dinitro 치환체(P1) 등, 5개 화합물들의  $\epsilon$ LUMO 에너지에 대한 기여도를 Fig. 5에 각각 나타내었다. 기여도에서 녹색은 분자내 구조가  $\epsilon$ LUMO 에너지에 기여하는 부분을 나타내고 반면에 붉은색은  $\epsilon$ LUMO 에너지에 기여하지 않는 부분을 나타낸다. 회색은 중간정도를 그리고 노란색은 약하게 기여하는 정도를 의미한다. 가장 낮은- $\epsilon$ LUMO 에너지를 나타낸 화합물, 5의 경우에 benzo 고리 부분이  $\epsilon$ LUMO 에너지에 기여하는 녹색을 나타냈으며 다른 화합물들에 비교하여 분자내 기여하는 부분이 상당히 많은 것을 확인 할 수 있었다. 가장 높은- $\epsilon$ LUMO 에너지를 나타낸 3은 다른 화합물들에 비하여 분자내 기여하지 않는 붉은색 부분이 많은것을 확인 할 수 있었다. 즉, 치환기의 위치에 따라  $C_4$ 원자( $R_2$ )보다  $C_5$ 원자( $R_1$ ) 위치에 치환되었을 경우에 전자 밀도( $\sigma < 0$ )는 더욱 나쁘게(3>11) 기여하며 그리고 전자밀도( $\sigma > 0$ )는 더욱 좋게(5>13) 기여하는 경향을 나타내었다. 그러므로  $C_5$ 원자 위치의 치환기에 의한 영향이 크게 미치고

있음을 잘 설명하고 있다. 이같은 사실은 방향족 친전자성 치환반응의 지향성에 관한 이론에 의하여 2,2-dihydroxy-1,3-cyclopentadione 고리가 benzo 고리를 비활성화 시키는 센 전자끌개로 작용하므로 meta-위치(C<sub>5</sub> 및 C<sub>6</sub>)의 치환기에 의한 영향이 크게 나타나는 것으로 설명된다. 특히, 모델들에 의하여 예측된 meta-위치에 2개의 센 전자끌개로서 5,6-dinitro 치환체(P1;  $\epsilon$ LUMO = -3.1196)는 분자내 끌개의 대부분이 녹색을 나타내는 높은 기여형태를 보이며 비 치환 ninhydrin (I;  $\epsilon$ LUMO = -1.0358) 분자에 비하여  $\epsilon$ LUMO 값을 기준으로 3배 이상의 큰 반응성을 나타낼것으로 예상되었다.

#### 4. 결 론

잠재지문 검출제로서 ninhydrin 유도체들과 glycine 분자와의 반응성에 관한 분자 홀로그래피적인 HQSPR 모델을 유도하고 정량적으로 검토하였다. Ninhydrin의 반응성은  $\epsilon$ LUMO 에너지가 중요한 요인이었으며 섭동이론에 의한 ninhydrin 분자와 glycine 분자사이의 경계분자궤도(FMO) 상호작용으로부터 ninhydrin 분자의  $\epsilon$ HOMO 에너지와 glycine 분자의  $\epsilon$ LUMO 에너지간 상호작용에 의한 soft-soft 궤도조절 반응으로 친핵성 반응이, glycine 분자의  $\epsilon$ HOMO 에너지와 ninhydrin의  $\epsilon$ LUMO 에너지간에 강한 상호작용에 의한 hard-hard한 전하조절 반응에 따른 친전자성 반응보다 약간 우세하게 일어남을 시사하였다. 최적의 QSPR 모델은 MR, TL 및  $\epsilon$ HOMO 상수 등, 3개의 변수로 구성되었으며  $\epsilon$ LUMO 에너지의 89.5%를 설명하였다. 또한, 최적의 HQSPR 모델(No.3)은 connections 조건에서 가장 높은 예측성( $q^2=0.768$ )과 상관성( $r^2=0.981$ )을 나타내었다. HQSPR 모델(No.3)의 기여도 분석결과, 방향족 친전자성 치환반응의 지향성에 관한 이론에 의하여 benzo 고리상 강한 전자끌개로서 meta-치환체가 ninhydrin 유도체들의 반응성을 증가시켰으며 HQSPR 및 QSPR 모델에 의하여 5,6-dinitroninhydrin 분자는 비 치환체보다 3배 이상의 반응성을 향상시킬것으로 예측되었다.

#### 감사의 글

본 연구는 과학기술부(MOST)와 한국과학재단(KOSEF)의 특정연구개발사업 프로그램 지원연구비(No. M10640010004-06N4001-00410))에 의하여 이루어진 것입니다.

#### 참고문헌

- Oden, S. and B. Von Hofsten, *Nature*, **173**, 499-500 (1954).
- Gaensslen, R. E. and Young, K. R., "In Forensic science: An introduction to scientific and investigative techniques" pp. 341-360 (James, S. H. and Nordby, J. J. ed.) New York, N. Y., CRC Press, 2005.
- Lennard, C. J., Margot, P. A., Sterns, M. and Warrenner, R. N., *J. Forensic Sci.*, **32**, 597-605 (1987).
- Liberti, A., Calabro, G. and Chiarotti, M., *Forensic Sci. Int'l*, **72**, 161-169 (1995).
- Sodhi, G. S. and Kaur, J., *Forensic Sci. Int'l*, **120**, 172-176 (2001).
- Shinichi, M., Akira, K. and Toshinori, H. *Forensic Science International*, **97**, 101-108. (1998).
- Naomi, J., Milutin, S., Chris, L. and Claude, R., *Forensic Science International*, **115**, 73-88 (2001).
- Fushan, Z. L., Wen, F. and Li, W., *Thin Solid Films*, **478**, 265-270 (2005).
- Hann, P. V., *Contemporary Physics*, **47**, 209-230 (2006).
- Anslinger, K., Selbertinger, U., Bayer, B. and Rolf, B., *Int. J. Legal Med.*, **118**, 122-124 (2004).
- Santelli, R. E. and Micelli, A. S., *Spectroscopy Lett.*, **39**, 605-616 (2006).
- Basak, S. C., Gute, B. D. and Grunwald, G. D. "In Topological indices and related descriptors in QSAR and QSPR" (Devillers, J. and Balaban, A. T. Ed.), pp. 675-696 Gordon and Breach Science Publishers, Switzerland. 1999.
- Karelson, M. and Lobanov, V. S., *Chem. Rev.*, **96**, 1027-1043 (1996).
- Lowis, D. R., Tripos Technical Notes, Vol. 1(5), (1997).
- Hark, R. R., Hauze D. B., Petrovskaia O. and Joullie, M. M., *Can. J. Chem.*, **79**, 1632-1654 (2001).
- TSAR (2000) Proprietary Software, Oxford Molecular Ltd.
- Stewart, J. J., *J. Comp. Aided Mol. Design.*, **4**, 1-105 (1990).
- Dewar, M. J. S., Zoebish, E. G., Healy, E. F. and Stewart, J. J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902-3909 (1985).
- Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.
- SAS (1996) SAS Institute. Inc., Cary, NC, U.S.A.

21. Heritage, H. H. and Zacher, H. "In Rational Drug Design; Novel Methodology and Practical Applications, Molecular Hologram QSAR". (Parrill, A. L. and Reddy, M. R., Ed.) ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, D. C. Ch. 4, 1999.
22. Stahle, L. and Wold, S., *Progr. Med. Chem.*, **25**, 292-334 (1988).
23. Cramer, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E., *Quant. Struct. Act. Relat.*, **7**, 18-25 (1988).
24. Ehrenson, S., Brownlee, R. T. C. and Taft, R. W., "In Progress in Physical Organic Chemistry, A Generalized Treatment of Substituent Effects in the Benzene Series. A Statistical Analysis by the Dual Substituent Parameter Equation" (1). Vol. 10. (Streitwieser, A. and Taft, R. W. Ed.), An Interscience Publication. Toronto Canade, pp. 59-64. 1973.
25. Klopman, G. (1974) *Chemical Reactivity and Reaction paths*, John Wiley & Sons, New York. Ch.4., pp.55-165.
26. Fleming, I. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions" John Wiley & Sons, London. Ch.3., 1976.
27. Petraco, N. D. K., Proni, G., Jackiw, J. J. and Sapse, A. M., *J. Forensic Sci.*, **51**, 1267-1275 (2006).
28. Sung N. D., *Kor. J. Pestic. Sci.*, **6**, 231-243 (2002).