

## 치환 옥사졸의 양성자 친화도에 대한 *ab initio* 연구

李賢美 · 李松恩 · 張萬植<sup>†</sup> · 朴柄珏<sup>‡</sup> · 李甲龍

대구효성가톨릭대학교 사범대학 화학교육과

↑ 육군 제 3 사관학교 화학과

‡ 영남대학교 이과대학 화학과

(1995. 1. 21 접수)

## *Ab Initio* Studies on Proton Affinities of Substituted Oxazoles

Hyun-Mee Lee, Song-Eun Lee, Mahn-Sik Chang<sup>†</sup>, Byung-Kak Park<sup>‡</sup>, and Gab-Yong Lee

Department of Chemical Education, Taegu Hyosung Catholic University, Kyongsan 713-702, Korea

<sup>†</sup>Department of Chemistry, The Third Military Academy, Yeongchon 771-849, Korea

<sup>‡</sup>Department of Chemistry, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

(Received January 21, 1995)

**요약.** 옥사졸 고리를 포함하는 lexitropsin에서, DNA minor groove의 염기쌍(G-C sequence)과 결합하는 부분인 옥사졸의 최적화된 기하학적 구조를 MM+ 및 *ab initio*(Hartree-Fock) 계산을 통해 밝혔다. 최적화된 구조에 대해 6-31G 및 6-31G\* basis set를 사용하여 양성자 친화도와 전자적 구조를 계산하였다. 아울러 옥사졸의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과를 알아보기 위해 전자를 주는 기와 전자를 끄는 기를 갖는 여러 치환 옥사졸에 대해 양성자 친화도를 조사하였다. 그 결과 전자를 주는 기는 옥사졸의 양성자 친화도를 증가시키는 반면 전자를 끄는 기는 양성자 친화도를 감소시킴을 알았으며, 이 결과를 치환 옥사졸의 산소의 atomic charge와 전자밀도로 설명할 수 있었다.

**ABSTRACT.** The geometry optimization of oxazole, relevant to the binding of lexitropsin that contains this ring to the base pair (G-C sequence) of minor groove of DNA, is performed with the aid of MM+ and *ab initio* (Hartree-Fock) calculations. The proton affinity and electronic structure are calculated at the 6-31G and 6-31G\* level for the optimized geometry. The proton affinities are also studied for various substituted oxazoles with the electron-donating and -withdrawing groups to estimate the substituent effect on the proton affinities of oxazoles. It is shown that the electron-donating substituents increase the proton affinity of oxazole, while the electron-withdrawing substituents decrease it. This result can be explained with atomic charge and electron density at oxygen of substituted oxazoles.

### 서 론

의약품이 DNA에 결합하는 방법에는 일반적으로 염기쌍 사이의 층간삽입(intercalation), 공유결합의 형성, groove binding으로 알려진 수소결합등을 통한 groove내에 삽입(insertion) 등으로 밝혀져 있다. 이와 같은 방법으로 DNA에 결합하여 약리 활성을 가질 수 있는 신 의약품을 개발하기 위하여 의약품들의 화학적 구조와 활성간의 관계에 관한 연구가 최근에 매우 중요하게 인식되어 왔으며 이는 생체

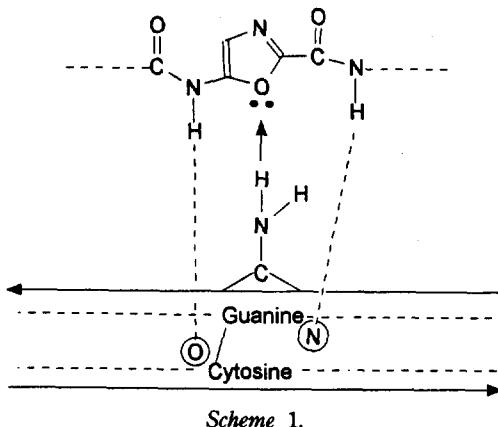
내에서 복잡한 효소적 작용 등의 영향인자를 밝히는 중요한 기초 수단이 된다. 최근에는 컴퓨터의 발달로 인하여 구조-활성간의 관계를 기초로 한 신 의약품 개발을 위한 drug design<sup>①</sup> 많은 진척을 보이고 있다.<sup>①</sup>

한편 DNA와 groove binding을 하는 것 가운데 대표적으로 가장 잘 알려진 천연적으로 얻을 수 있는 항생, 항바이러스, 항암제인 netropsin<sup>②</sup>과 dystamycin<sup>③</sup>의 oligopeptide는 2중 나선 DNA의 minor

groove의 특정 nucleotide sequence에 결합하여 DNA 복제 기능을 차단하므로서 약리 활성을 가진다는 사실이 밝혀져 있다.<sup>4~11</sup> Lown 등<sup>12</sup>은 천연물 netropsin의 A-T(Adenine-Thymine) preference를 G-C(Guanine-Cytosine) preference로 바꾸기 위해 netropsin내의 피를 고리를 이미다졸로 치환시킨 lexitropsin이라는 oligopeptide를 합성하였으며, netropsin을 포함하여 합성된 lexitropsin의 구조는 전 보<sup>13</sup>에 나타내었다. 이들은 합성된 oligopeptide에서 치환된 이미다졸의 수가 증가할수록 모체인 netropsin에 비해 A-T 자리에 대한 preference는 감소하고 G-C 염기쌍의 acceptance가 증가하며 이러한 분자 인식은 guanine의 아미노기와 이미다졸의 질소 사이에 새로운 수소결합이 형성되기 때문이라고 보고하였다.

Pullman 등<sup>14</sup>은 isolexin의 NH 결합을 C=C 이 중결합으로 치환시킨 여러 vinylexins에 대해 DNA 인식도를 조사하기 위해 DNA-Ligand 안정화 에너지를 계산한 결과 guanine과의 수소결합 수용체로서 퓨란 및 이미다졸 고리를 갖는 monocationic vinylexins이 DNA minor groove의 G-C sequence와의 결합에서 우수함을 밝혔다.

한편 Catalan 등<sup>15</sup>은 여러 메틸 치환 이미다졸에 대해 *ab initio* 계산을 통하여 양성자 친화도를 계산한 결과 치환 메틸기의 수가 증가할수록 양성자 친화도가 증가함을 보고하였다. 또한 Kabir 등<sup>16</sup>은 이미다졸, 옥사졸, 티아졸을 포함하는 lexitropsin에서 약리활성 구조를 찾기 위해 이를 헤테로 고리들에 대해, *ab initio* 계산을 통하여 guanine의 아미노 수소와의 수소결합 능력을 나타내는 양성자 친화도를 구하여 티아졸, 옥사졸, 이미다졸 순으로 증가함을 밝히고 이를 순으로 G-C sequence에 대한 결합력이 증가될 것을 예상하였다. 그러나 이상에서 본 바와 같이 이미다졸을 포함하는 lexitropsin의 DNA 결합 능력에 대해서는 많은 연구가 행해졌으나 옥사졸을 포함하는 lexitropsin에 대한 실험적, 이론적 연구는 거의 없다. 더구나 DNA 염기쌍과의 결합에서 양성자 수용체로 작용할수 있는 이미다졸,<sup>12,17</sup> 옥사졸,<sup>18</sup> 티아졸의 헤테로 고리들을 포함하는 lexitropsin에 대해 약리활성을 증가시키는 구조를 찾기 위한, 양성자 친화도에 미치는 치환기의 영향에 대한 연구는 없다.



Scheme 1.

따라서 이들 헤테로 고리를 포함하는 lexitropsin에서 치환기의 영향에 따른 약리활성 관계는 실험적으로나 이론적으로 밝혀져 있지 않다. 다시 말해서 옥사졸을 포함하는 lexitropsin의 경우 옥사졸의 산소가 양성자 수용체로서 작용하고, guanine의 아미노기가 양성자 주체로 작용하여 수소결합이 가능하게 되므로써 결합이 용이하게 된다(Scheme 1). 이때 옥사졸 고리의 활성자리 산소가 guanine의 양성자 수용체로서의 능력의 크기에 따라 항암 및 항생제로서의 약리활성이 달라질 것이 예상된다. 이에 착안하여 본 연구에서는 이미다졸의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과에 대한 전보<sup>13</sup>의 연구에 이어 옥사졸을 포함하는 lexitropsin에서, 수소결합을 통해 DNA 염기쌍과 결합하는 옥사졸 고리에 대해 치환기의 종류에 따른 약리 활성 관계를 알아보기 위하여 여러 치환기를 도입한 치환 옥사졸들에 대해 *ab initio* 방법으로 먼저 분자의 기하학적 구조를 밝히고 각 구조에 대한 에너지를 계산하여 양성자 친화도에 미치는 치환기의 영향을 조사하고자 한다.

## 계 산

옥사졸을 포함하는 lexitropsin에서 guanine과 수소결합을 통하여 groove binding을 하는 옥사졸 고리에 대해 대표적인 전자를 주는 기인 NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>와 전자를 끄는 기인 F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>를 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 C2 위치에 치환시켜 치환기의 종류에 따른 양성자 친화도를 계산하였다.

치환 옥사졸 및 protonate된 치환옥사졸들에 대한

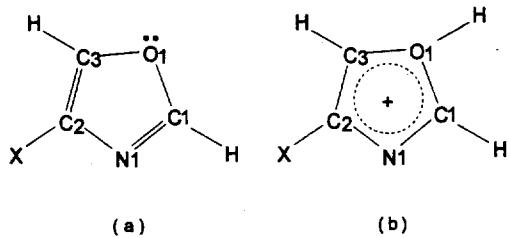


Fig. 1. Structures and numbering of the substituted oxazoles(a) and protonated oxazoles with substituent (b) for calculation.

실험적 구조가 밝혀져 있지 않으므로 옥사졸을 포함한 본 연구에서 택한 18종의 화합물들에 대해, *ab initio* 계산시간을 절약하기 위하여 먼저 Hyper-Chem package<sup>19</sup>의 분자역학적인 MM+ 방법으로 구조를 최적화시켰다. 분자역학적인 방법으로 최적화된 구조 파라미터를 사용하여 *ab initio* 방법으로 다시 최적화시켜 안정한 기하학적 구조를 구하였으며, 각 구조들에 대해 계산된 에너지로부터 양성자 친화도를 계산하였다.

*ab initio* 계산은 Gaussian 92 for windows<sup>20</sup> 프로그램을 사용하여 32MB 개인용 컴퓨터로 계산하였다. 각 화합물들의 기하학적 구조는 HF level에서 6-31G basis set으로 계산하였으며 net charge와 전자밀도는 6-31G basis set에서 최적화된 구조를 사용하여 6-31G\* basis set으로 계산하였다.

### 결과 및 고찰

본 연구에서 택한 치환 옥사졸 및 protonate된 치환 옥사졸에 대해 모든 길이와 각도를 *ab initio* 방법으로 6-31G basis set을 사용하여 최적화시킨 결과 옥사졸 고리는 모두 평면 구조로 나타났으며, 최적화된 결합길이와 결합각 및 치환기들에 관련된 구조 파라미터를 Table 1에 나타내었다.

Table 1에서 먼저 옥사졸 고리내의 결합 길이를 비교해 보면 protonate됨에 따라 옥사졸 고리내 전자들의 재배열로 인하여, 메톡시기를 제외한 모든 치환 옥사졸에서 C3-O1과 O1-C1 사이의 길이는 증가된 반면 C1-N1과 C2-C3 사이의 길이는 대체로 짧아짐을 알 수 있다. 이 결과는 중성 이미다졸 및 옥사졸이 protonate됨에 따라 각각 활성 자리인 질소

및 산소와, 인접한 탄소사이의 길이는 증가되고, C1-N1과 C2-C3 사이의 길이가 감소한다는 Kabir 등<sup>16</sup>의 보고와 일치하며, 치환 옥사졸에서도 같은 경향을 보이는 결과로부터 치환기가 이들 결합길이의 변화에는 거의 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다.

Protonation에 의한 결합각의 변화를 살펴보면 활성자리의 결합각 즉  $\angle C3O1C1$ 은 거의 변하지 않았으나, O1C1N1 사이의 결합각은 메톡시기가 치환된 옥사졸의 경우 약  $1^\circ$  감소된 것을 포함하여 나머지 모든 치환 옥사졸에서 약  $5\sim6^\circ$  정도 크게 감소된 반면, C1N1C2 사이의 각은 대부분 약  $5\sim6^\circ$  정도 증가되었다.

Table 1에는 나타내지 않았으나 옥사졸 및 모든 치환옥사졸에서 protonate될 때 옥사졸 고리면과 proton 사이의 이면각이  $180^\circ$ 로 최적화되어 proton이 옥사졸 고리와 한 평면내에 있음을 알 수 있다. 이 결과 역시 이미다졸, 옥사졸, 티아졸의 protonate된 구조가 평면 구조라는 Kabir 등<sup>16</sup>의 결과와 일치하며 아울러 본 연구에서 사용한 치환기가 protonated 구조에는 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다.

한편 치환기들의 구조를 살펴보면, 먼저 히드록시기가 치환된 옥사졸에서 치환기 OH의 산소 및 수소 원자에 대한 이면각이 중성 옥사졸에서나 protonate된 옥사졸 구조에서 모두  $180^\circ$ 로 나타나 옥사졸 고리와 같은 평면을 이루는 것으로 보아 protonation에 영향을 거의 받지 않는 것으로 나타났다. 또한 메틸기, 시아노기, 니트로기가 치환된 경우에도 역시 치환기내의 원자들의 이면각이 중성 옥사졸에서나 protonate된 옥사졸에서 거의 변함이 없음을 Table 1에서 알 수 있다. 메틸기가 치환된 옥사졸의 경우 세개 수소 중 하나는 이면각이 약  $180^\circ$ 로써 옥사졸 고리와 같은 평면에 위치하고 나머지 두개 수소는 옥사졸 평면으로부터 약  $60^\circ$ 씩 어긋나게 결합되어 있으며, Table 1에는 나타내지 않았으나 메틸기의 두개 수소와 탄소 사이의 결합각이 약  $109^\circ$ 로써 메틸기 탄소가  $sp^3$  형태를 취하고 있다. 이는 메틸 치환이미다졸에 대해 *ab initio* 계산을 통하여 한개의 수소가 이미다졸 고리와 같은 평면에 있음을 보고한 Taft 등<sup>21</sup>의 결과와 비교해 볼 때 메틸 치환옥사졸에서도 같은 경향을 나타냄을 알 수 있

Table 1. Optimized bond lengths ( $\text{\AA}$ ) and angles (degree) for the neutral oxazoles and protonated oxazoles with substituent

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 C3-O1	1.383	1.454	1.394	1.466	1.381	1.492	1.388	1.465	1.395	1.365
r O1-C1	1.364	1.501	1.355	1.477	1.365	1.447	1.360	1.484	1.355	1.367
r C1-N1	1.281	1.241	1.283	1.242	1.279	1.245	1.280	1.241	1.282	1.285
r N1-C2	1.406	1.420	1.389	1.412	1.412	1.424	1.411	1.431	1.392	1.374
r C2-C3	1.339	1.323	1.342	1.333	1.340	1.343	1.341	1.327	1.344	1.338
r C2-O(OH, OCH <sub>3</sub> )			1.351	1.320		1.391	1.334		1.344	1.340
r C2-N(NH <sub>2</sub> )							1.485	1.484		
r C2-C(CH <sub>3</sub> )										
$\angle$ C3O1C1	105.5	105.6	105.6	106.0	105.6	106.3	105.3	105.6	105.6	107.5
$\angle$ O1C1N1	112.7	106.9	113.0	107.7	112.6	108.7	112.8	107.5	113.1	111.5
$\angle$ C1N1C2	105.8	111.5	105.5	111.1	106.0	111.1	106.1	111.7	105.5	104.7
$\angle$ N1C2C3	108.8	111.2	109.9	111.6	108.4	110.9	108.1	110.1	109.8	112.1
$\angle$ C1N1C2 O(OH)			180.0	180.0						
$\angle$ N1C2 OH(OH)			180.0	180.0						
$\angle$ C1N1C2 N(NH <sub>2</sub> )				180.0	180.0					
$\angle$ N1C2 NH(NH <sub>2</sub> )					69.6	0.0				
$\angle$ C1N1C2 C(CH <sub>3</sub> )					-69.5	-179.9				
$\angle$ N1C2 CH(CH <sub>3</sub> )							180.0	180.0		
$\angle$ C1N1C2 O(OCH <sub>3</sub> )							-180.3	180.1		
$\angle$ N1C2 OC(OCH <sub>3</sub> )							-59.2	-59.0		
$\angle$ C2 OCH(OCH <sub>3</sub> )							59.7	59.5		
$\angle$ C1N1C2 O(OCH <sub>3</sub> )									180.0	-180.6
$\angle$ N1C2 OC(OCH <sub>3</sub> )									180.0	-66.7
$\angle$ C2 OCH(OCH <sub>3</sub> )									-60.9	-56.6
									61.0	63.8
									180.1	-175.4

Parameter	F		Cl		CN		NO <sub>2</sub>	
	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated	neutral	protonated
r C3-O1	1.386	1.453	1.381	1.453	1.368	1.441	1.361	1.422
r O1-C1	1.359	1.494	1.363	1.495	1.369	1.507	1.376	1.554
r C1-N1	1.284	1.243	1.283	1.242	1.278	1.239	1.278	1.234
r N1-C2	1.379	1.397	1.391	1.411	1.405	1.419	1.385	1.395
r C2-C3	1.335	1.324	1.336	1.324	1.344	1.330	1.342	1.325
r C2-F	1.343	1.320						
$\angle$ C2-C1			1.757	1.736				
$\angle$ C2-C(CN)					1.415	1.413		
$\angle$ C-N(CN)					1.146	1.144		
$\angle$ C2-N(NO <sub>2</sub> )							1.415	1.429
$\angle$ N-O(NO <sub>2</sub> )							1.215	1.207
$\angle$ C3O1C1	106.1	106.3	105.8	105.8	106.1	105.9	106.4	105.7
$\angle$ O1C1N1	112.5	106.8	112.6	107.0	112.4	106.8	112.0	105.2
$\angle$ C1N1C2	105.0	110.8	105.3	111.2	105.5	111.4	105.1	111.8
$\angle$ N1C2C3	111.2	113.1	110.2	111.7	109.1	111.2	110.7	113.0
$\angle$ C1N1C2 C(CN)					180.0	180.0		
$\angle$ N1C2 CN(CN)					180.0	180.0		
$\angle$ C1N1C2 N(NO <sub>2</sub> )							180.0	180.0
$\angle$ N1C2 NO(NO <sub>2</sub> )							0.0	-0.1
							180.0	179.9

Table 2. Total energies (a.u.)

Substituent	6-31G		6-31G*		
	X	neutral	protonated	neutral	protonated
H	-244.5027	-244.7774	-244.6297	-244.8872	(-244.5003) (-244.7758) (-244.6246) (-244.8867)
OH	-319.3176	-319.5914	-319.4805	-319.7386	
NH <sub>2</sub>	-299.5095	-299.8039	-299.6556	-299.9309	
CH <sub>3</sub>	-283.5305	-283.8135	-283.6722	-283.9377	
OCH <sub>3</sub>	-358.3248	-358.6383	-358.5089	-358.8105	
F	-343.3151	-343.5719	-343.4745	-343.7193	
Cl	-703.3695	-703.6307	-703.5238	-703.7697	
CN	-336.1866	-336.4361	-336.3599	-336.5904	
NO <sub>2</sub>	-447.8410	-448.0777	-448.0880	-448.3107	

\*Values in parenthesis are from ref. 16.

다. 그러나 아미노기가 치환된 경우에는 아미노기의 두개 수소가 중성 옥사졸에서 그 이면각이 각각 69.6°과 -69.5°로 옥사졸 고리면과 어긋나게 N1 방향으로 결합되어 있으나 protonate됨에 따라 각각 0°와 -179.9°로써 옥사졸 고리와 동일면에 나타나 그 구조가 변함을 볼 수 있다. 이는 중성 옥사졸에서는 아미노기의 질소원자가 갖는 고립 전자쌍에 의한 반발 때문에 두개 수소 모두 N1 방향으로 약 70° 어긋나게 기울어져 있으나, protonate됨에 따라 옥사졸 고리가 갖는 양의 전하로 인하여 고립 전자쌍에 의한 반발의 효과가 거의 상쇄되기 때문에 두 수소가 옥사졸 고리와 같은 평면에서 서로 반대 방향으로 결합을 하는 것으로 생각된다. 메톡시기가 치환된 경우에는 protonate됨에 따라 메톡시기의 탄소 원자의 이면각이 180.0°에서 -66.7°로 크게 바뀌며 세개 수소도 약 3~4° 회전된다. 이것은 메톡시기 산소의 고립 전자쌍이 protonation됨에 따른 분자내 양의 전하의 영향을 받기 때문으로 생각된다.

Table 1에 나타낸, 6-31G basis set을 사용하여 최적화된 중성 치환옥사졸 및 protonate된 치환옥사졸에 대한 전 에너지와 6-31G\* basis set을 사용한 single point 에너지를 Table 2에 나타내었다.

Table 2에 Kabir 등<sup>16</sup>이 Gaussian 86 프로그램을 사용하여 계산한 옥사졸 및 protonate된 옥사졸의 전 에너지를 팔호내에 함께 표시하였는데, 6-31G 및 6-31G\* basis set을 사용했을 때 모두 본 연구에서 계산한 전 에너지가 더 낮게 나타나 본 연구에서

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

Substituent	Basis set		
	X	6-31G	6-31G*
H		172.3770	161.5838
OH		171.8122	161.9603
NH <sub>2</sub>		184.7389	172.7535
CH <sub>3</sub>		177.5853	166.6039
OCH <sub>3</sub>		196.7244	189.2570
F		161.1446	153.6144
Cl		163.9056	154.3047
CN		156.5637	144.6411
NO <sub>2</sub>		148.5316	139.7465

계산된 에너지가 구조적으로 최적화된 안정한 에너지임을 알 수 있다.

한편 옥사졸에 치환기가 도입될 때 도입되는 치환기의 성질에 따라 옥사졸 고리내 산소의 전자적 구조의 변화가 달라지게 되므로 양성자 친화도도 달라지게 된다. 치환 옥사졸의 양성자 친화도는 Table 2에서 protonate된 구조와 중성 구조 사이의 에너지 차로 정의되며<sup>15,16,21~23</sup> 계산된 양성자 친화도를 Table 3에 나타내었다.

Table 3에서 polarization basis set인 6-31G\* basis set을 사용했을 때가 6-31G basis set을 사용했을 때보다 양성자 친화도가 약 8~12 kcal/mol 더 낮게 남을 수 있는데 이 결과는 이미다졸, 옥사졸 및 티아졸의 양성자 친화도에 대한 Kabir 등<sup>16</sup>의 계산 결과에서와 같은 경향을 보여주고 있다. 아울러 6-31G\* basis set에서 계산된 양성자 친화도를 보면 전자를 주는 기가 치환된 옥사졸은 옥사졸 모체보다 크고, 전자를 끄는 기가 치환된 옥사졸은 옥사졸 모체보다 적게 나타남을 알 수 있다. 이와같이 치환기의 종류에 따른 양성자 친화도의 경향을 좀더 자세히 알아보기 위해 Table 4에 6-31G\* basis set을 사용하여 Mulliken population analysis로써 계산된 atomic charge를 나타내었다. Atomic charge의 경우 6-31G\* basis set이 minimal basis set 또는 polarization 함수가 없는 split-valence set보다 더 신뢰성이 크므로 Table 4에는 6-31G\*로 계산된 값만 나타내었다.

Table 4에서 전자를 주는 기가 치환된 옥사졸의

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

Atom	Substituent, X								
	H	OH	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F	Cl	CN	NO <sub>2</sub>
O1	-0.5618	-0.5631	-0.5677	-0.5672	-0.5667	-0.5562	-0.5548	-0.5488	-0.5481
C1	0.3510	0.3675	0.3484	0.3556	0.3661	0.3655	0.3603	0.3582	0.3559
N1	-0.5034	-0.5229	-0.5212	-0.5278	-0.5354	-0.5275	-0.4824	-0.4863	-0.4762
C2	-0.0664	0.5152	0.3600	0.1668	0.5530	0.5459	0.0175	0.1326	0.3787
C3	0.0859	0.0082	0.1007	0.0583	0.0020	0.0319	0.1092	0.1567	0.1879

Table 5. Electron densities obtained by the use of the 6-31G\* basis set

Atom	Substituent, X								
	H	OH	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	F	Cl	CN	NO <sub>2</sub>
O1	8.1893	8.1854	8.1933	8.1940	8.1920	8.1797	8.1757	8.1533	8.1575
C1	4.5505	4.5322	4.5516	4.5365	4.5317	4.5403	4.5458	4.5508	4.5668
N1	6.7558	6.7957	6.8538	6.8151	6.8024	6.8134	6.7761	6.7500	6.7390
C2	4.8052	4.3284	4.4835	4.7149	4.3240	4.2943	4.9247	4.8255	4.7678
C3	4.7930	5.0242	4.8438	4.8485	5.0357	4.9744	4.8138	4.7873	4.8200

경우 protonate되는 산소 원자의 음의 전하가 옥사졸보다 더 크며, 반대로 전자를 끄는 기가 치환된 옥사졸의 경우에는 protonate되는 산소 원자의 음의 전하가 옥사졸보다 적음을 볼 수 있다. 따라서 전자를 주는 기가 치환된 옥사졸은 옥사졸에 비해 양하전의 양성자와 더 쉽게 결합하여 안정화되므로서 양성자 친화도가 증가하며, 전자를 끄는 기가 치환된 옥사졸은 반대로 옥사졸보다 산소원자의 음의 전하가 더 적게 나타나 양성자 친화도가 감소하는 경향을 나타낸다고 생각할 수 있으며 이 경향은 Table 3의 결과에서 쉽게 볼 수 있다.

양성자 친화도 값에 영향을 주는 치환기의 성질을 더욱 명확히 알아보기 위해 옥사졸 및 치환 옥사졸에 대해 6-31G\*에서 계산된 옥사졸 고리내 원자들의 전자밀도를 Table 5에 나타내었다.

Table 5에서 히드록시기를 제외한 전자를 주는 기가 치환될 경우 옥사졸 모체에서 보다 옥사졸 고리내 산소, O1의 전자밀도가 증가하며, 전자를 끄는 기가 치환된 옥사졸의 산소의 전자밀도는 반대로 옥사졸 모체보다 감소되므로서 치환기의 특성을 잘 나타낼 수 있으며, 이와 같은 치환기의 특성에 따라 전자를 주는 기를 옥사졸에 치환시킬 경우 양성자 친화도가 증가하게 된다. 다시 말해서 메틸기를

포함한 전자를 주는 기가 치환될 경우 전자주개 효과로 인하여 양성자 수용체인 산소 원자의 전자밀도가 증가되므로서 양성자와 쉽게 수소결합을 이루어 protonated form이 안정하게 된다.<sup>24</sup>

의약품의 약리작용은 인체내의 대부분을 차지하는 물파의 상호작용에 의한 용매효과를 포함하여 여러 인자 등에 영향을 받게 되나, drug design의 첫단계인 의약품의 구조-활성 관계를 알아보기 위해 조사된 이상의 결과를 Scheme 1 및 전보<sup>13</sup>에 나타낸 netropsin의 구조와 종합해 볼 때 피를 고리를 옥사졸 고리로 치환시킨 옥사졸을 포함하는 lexitropsin에서, 기체상의 옥사졸 고리에 대해 전자를 주는 기를 치환시키므로 protonate되는 산소의 음의 전하가 증가되어 groove binding을 하는 중요 부분인 옥사졸의 양성자 친화도가 증가하게 된다. 따라서 DNA G-C 염기쌍에서 guanine의 아미노기와 옥사졸의 산소 사이에 수소결합이 용이하게 되어 약리 활성이 증가될 것으로 예상된다.

## 결 론

DNA와 groove binding을 통하여 약리 작용을 하는 대표적인 항암, 항바이러스 의약품인 천연물

netropsin에서 피를 고리를 DNA 구아닌의 양성자 수용체로서 작용할 수 있는 옥사졸 고리로 바꾼 옥사졸을 포함하는 lexitropsin의 약리활성 구조를 찾기 위해, groove binding을 하는 중요 부분인 옥사졸에 여러 치환기를 도입한 총 18종의 화합물에 대해 *ab initio* 방법으로 최적화된 기하학적 구조를 밝혔다. 아울러 각 화합물에 대해 계산된 에너지로부터 양성자 친화도를 구하여 DNA 염기쌍과의 결합 능력을 조사하였다. 그 결과 전자를 주는 기가 치환될 경우 옥사졸 모체보다 양성자 친화도가 증가되는 반면 전자를 끄는 기가 치환될 경우 그 값이 감소하였으며 이와 같은 결과는 옥사졸 고리내의 산소의 atomic charge 및 전자 밀도와 상관성이 있음을 알았다. 따라서 옥사졸을 포함하는 lexitropsin에서 옥사졸에 전자를 주는 기를 치환시킴으로써 guanine의 아미노 기와 수소결합 능력이 증가되어 DNA 염기쌍과의 결합이 용이하게 되므로 옥사졸을 포함하는 lexitropsin보다 약리 활성이 증가될 것으로 예상된다.

본 연구는 1994년도 대구효성기톨릭대학교 특별 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

### 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; pp. 103~107. (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 Modelling. in New Methods in Drug Research*; Makriyannis, A.; Prous, J. R., Eds.; Barcelona, Spain, 1986; Vol. 2.
- Hahn, F. E. in *Antibiotic III. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*; Corcoran, J. W.; Hahn, F. E., Eds.; Springer-Verlag: New York, U. S. A., 1975; pp. 79~100.
- Arcamonen, F.; Orezzi, P. G.; Barbieri, W.; Nicolai, V.; Penco, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1097.
- Reinert, K. E.; Thorson, H. *Stud. Biophys.* **1970**, *24*, 25, 319.
- Wartell, R. W.; Larson, J. E.; Well, R. D. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6179.
- Zimmer, C. H. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1975**, *15*, 285.
- 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.
- Zimmer, C.; Marck, C.; Schneider, C.; Guselbauer, W. *Nucleic Acid Res.* **1979**, *6*, 2831.
- Patel, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1982**, *79*, 6424.
- Kopka, M. L.; Yoon, C.; Goodsell, D.; Pjurra, P.; Dickerson, R. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 1376.
- 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.
- Lown, J. W.; Krowicki, K.; Bhat, U. G.; Skorobogaty, A.; Ward, B.; Dabrowski, J. C. *Biochemistry* **1986**, *25*, 7408.
- Lee, H. M.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1994**, *38*, 21.
- Pullman, B.; Randrianarivelo, M.; Zakrzewska, K. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1988**, *6*, 2, 331.
- Catalan, J.; Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4379.
- Kabir, S.; Anne-Marie, S. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 9, 1142.
- Kissinger, K.; Krowicki, K.; Dabrowski, J. C.; Lown, J. W. *Biochemistry* **1987**, *26*, 5590.
- Lee, M.; Shea, R. G.; Hartley, J. A.; Kissinger, K.; Vesnauer, G.; Breslauer, K. J.; Pon, R. T.; Dabrowski, J. C.; Lown, J. W. *Mol. Recogn.* **1989**, *2*, 6.
- Ostlund, N. HyperChem, Autodesk, Inc.: Sausalito, CA, 1993.
- 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.

21. Taft, R. W.; Catalan, J.; de Paz, 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.
22. Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 22, 5597.
23. Kollman, P. A.; Hayes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 11, 2955.
24. Del Bene, J. E.; Cohen, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 17, 5285.