

Molecular Connectivity 법에 의하여 발암성 Benzenoid 탄화수소의 "Bay Region"에 관한 이론적 연구 (제 2 보)

金宜洛[†] · 嚴鍾國 · 李明載* · 金相海

계명대학교 자연대학 화학과

*가톨릭대학 의학부 화학과

(1987. 1. 9 접수)

The Theoretical Studies for the "Bay Region" of Certain Carcinogenic Benzenoid Hydrocarbons Using the Molecular Connectivity (II)

Ui Rak Kim[†], Jong Guk Eun, Sang Hae Kim, and Myung-Jae Lee*

Department of Chemistry, Keimyung University, Daegu 634, Korea

*Department of Chemistry, Catholic University Medical College, Seoul 135, Korea

(Received January 9, 1986)

요 약. Benzenoid 탄화수소의 발암성은 분자의 위상학적 성질에 크게 의존하며, 특히 benzenoid 탄화수소가 발암성을 가질려면 그 구조상에 "bay region"이라고 알려진 부분이 존재하여야 한다는 것이 널리 알려져 있다. 81가지 benzenoid 탄화수소에 대하여 발암성 "bay region"을 molecular connectivity index 법으로 계산하여 본 결과 "bay region"의 수와 molecular connectivity index의 크기는 그들 화합물 중에 단일결합을 가지는 화합물을 제외하고는 아주 잘 일치함을 알 수 있었다.

ABSTRACT. The carcinogenicity of benzenoid hydrocarbons apparently depends strongly on the topological nature of the molecule. The existence of certain regions in the structure which are known propensity of benzenoid hydrocarbons to be carcinogenic. We try to identify the correlation between the number of potentially carcinogenic bay region in each of them and the quantity of Molecular Connectivity Index for 81 benzenoid hydrocarbons. Results indicate an excellent linear correlation between the number of bay region and the quantity of molecular connectivity index except the molecular containing single bond in their structure.

서 론

다고리 방향족 탄화수소(PAH)의 발암성에 대한 연구는 오래전 부터 시작하여 이미 반세기가 지났다. 그동안 많은 사람들이 여러가지 방법으로 발암성 기구규명을 시도하였으나 아직까지 완전한 해답을 얻지 못하였다.

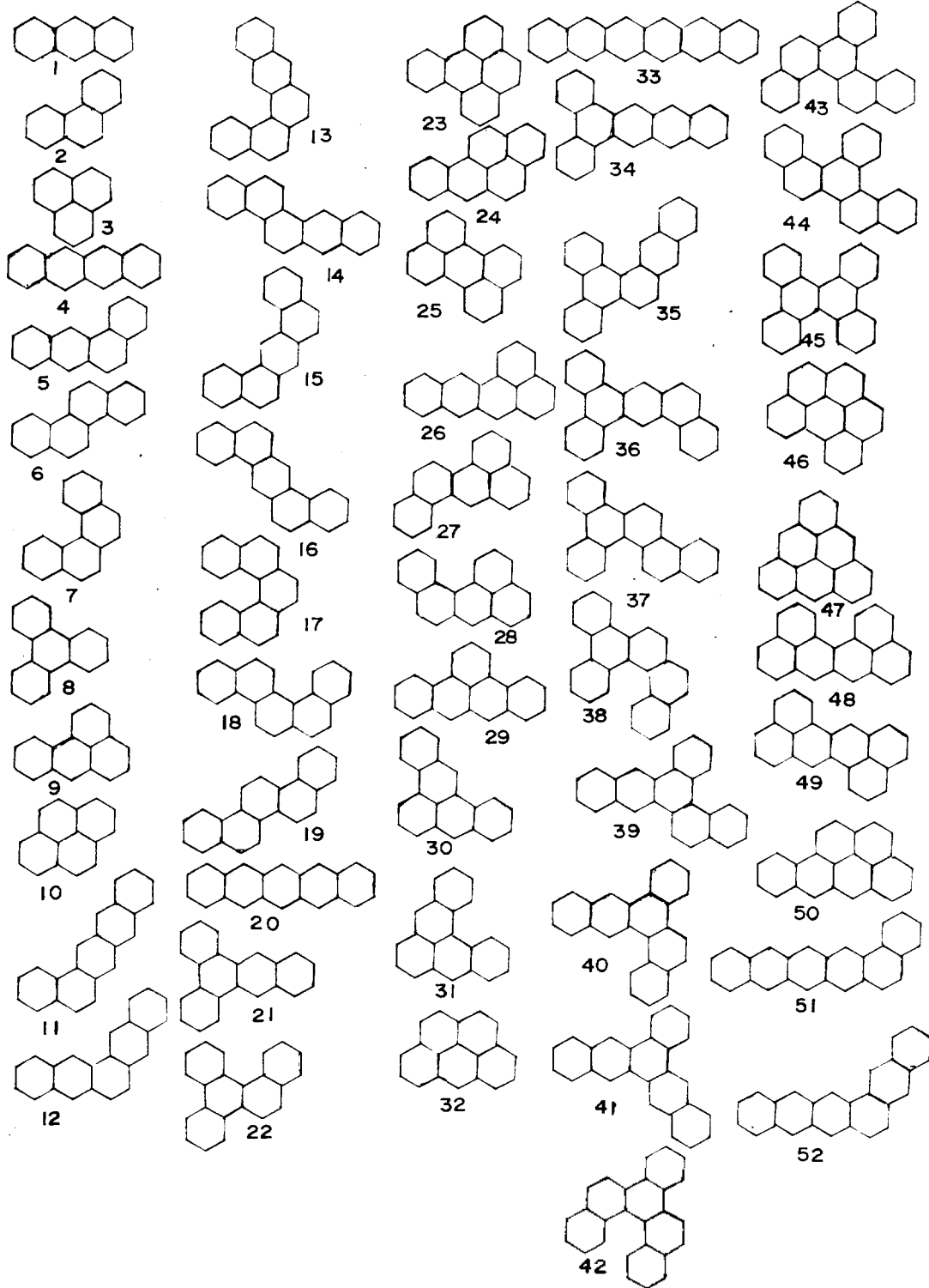
지금까지의 연구방향으로는

(1) 분자구조와 생리활성도와의 상관관계를 연구

(2) 대상물질의 대사중간의 상호 변환기구의 성질에 대한 연구

(3) 발암성 물질과 가능하리다 예상되는 cellular receptor 간의 상호작용에 대한 연구 등으로 진행되고 있다. 분자구조와 생리활성도에 관한 연구가 대사중간 물질변환과 발암물질-수용체 상호작용에 대한 연구보다 일찍 시도된 것은 다른 두 방법은 단편적으로 연구되어 왔지만 분자구조와 생리활성도와의 관계는 실험적으로 얻어진 연구 결과가 많았기 때문에 3가지 방법중

비교적 많이 그리고 일찍 연구되어 왔었다. 의 Jerina^{3,4}에 의하여 제창된 "bay 영역설" 그리고 Pullman의 "K-L 영역설"^{1,2}과 미국 NIH 고 Fukui⁵와 그의 공동연구자에 의한 alkylating



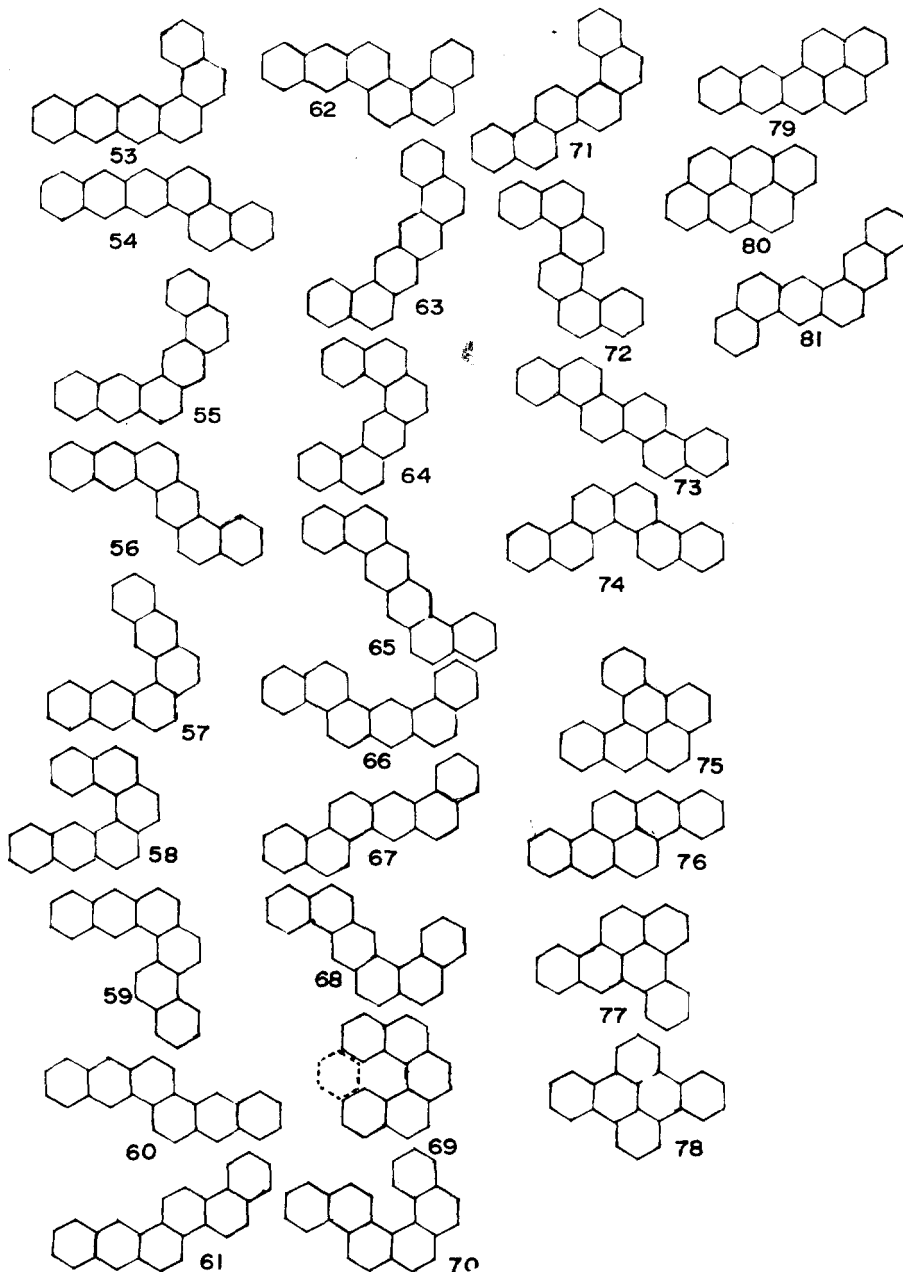


Fig. 1. Polycyclic hydrocarbon compounds calculated the "bay-region". (Although all compounds have the conjugated double bond which have not represented for complexing of structure in figure.).

agent가 세포내에 있는 친핵성 중심에 작용한다는 설이라든가, Herndon⁶, Franke와 Buchner⁷, Franke⁸ 등은 발암성 물질의 partition coefficient로 설명하려고 하였다.

본 연구는 불포화 다고리 화합물(unsaturated

polycyclic compounds)인 benzenoid 탄화수소의 발암성은 그 구조 중에 bay-region^{9~13}으로 알려진 특정한 영역(region)이 존재하여야만 발암성이 생길 수 있다는 반응기구가 밝혀져 있으므로 각 물질의 구조와 bay-region의 수와의 관계를

molecular connectivity로 설명하고자 한다.

계 산

Benzenoid 탄화수소화물은 단일결합과 이중결합으로 이루어져 있으므로 molecular connectivity index 법으로 계산하였으며, 계산한 물질은 Fig. 1과 같다. Fig. 1의 물질들은 원래 콘쥬게이트된 이중결합을 갖고 있으나 편의상 그림의 복잡성을 고려하여 표시하지 않았다.

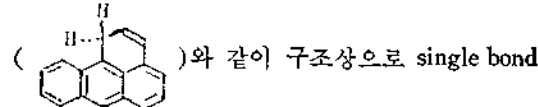
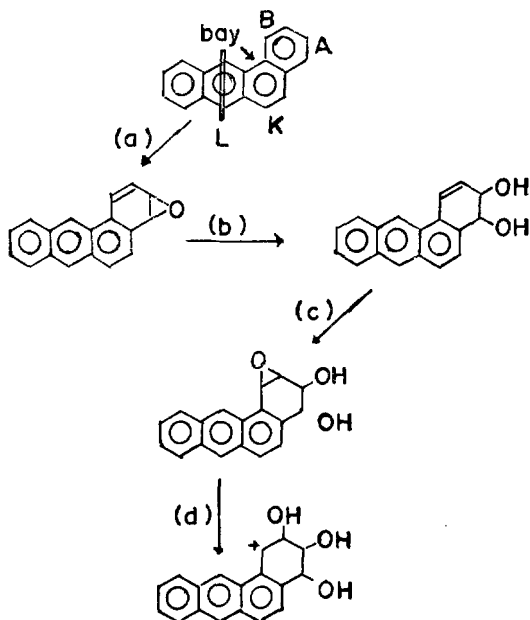
결과 및 고찰

Cyclic polyene 중 cata-condensed benzenoid hydrocarbon의 발암성은 분자의 위상학적 성질(topological nature)에 크게 의존하며, 분자내에 "bay region"이라고 불리는 구조상 특수 부위가 있어야만 발암성을 유발한다는 것이 알려져 있다. 그러나 benzo(α) pyrene 과 같은 화합물은 benzenoid hydrocarbon이지만 발암성이 없는 것이 있는가 하면, "bay region"이 없는 benzenoid hydrocarbon도 발암성을 일으킬 수 있다는 것이 보고되어 있지만, "bay region"을 가지는 대부분의 benzenoid hydrocarbon은 발암성을 가지고 있

다. 이들 화합물이 "bay region" 부근에서 대사과정중 활성화되는 반응기구는 [Fig. 2와 같다. Epoxides와 dihydrodiols 화합물을 만들고, 다시 (c)의 경로로 carcinogens인 dihydrodiol epoxides가 생성된후, (d) 경로를 거쳐 positive charge를 띠는 구조를 형성한 후, 이 positive charge와 DNA가 결합되어 조직에 변형을 주어 발암성을 유발한다는 설⁴이 있고, 실험적으로도 여러가지 입증되어 있다. "bay region"의 존재와 그 수는 탄화수소의 위상학적 성질에 의존하므로 본 연구에서는 구조가 다른 81가지의 benzenoid 탄화수소의 "bay region"의 수와 간단한 수치 계산이 molecular connectivity index와의 관계를 연구 함으로서 항암성 물질 개발을 위한 drug design에 이용하고자 한다.

계산에 의하면 molecular connectivity index 중 χ^6 가 가장 잘 일치성을 가지며, 그 결과는 Table 1과 같다. 이 표에서 benzene 환을 3개 가지는 tricyclic hydrocarbon은 1~3번 중에서 bay region을 하나가지는 2번 화합물의 χ^6 값이 4.815로서, 하나도 가지고 있지 않는 1번과 3번의 4.809와 4.482보다 크다.

또 4개 가지는 tetracyclic hydrocarbon은 3개의 bay region을 가지는 8번의 index가 6.232로서 가장 크고 2개를 가지는 6~7번은 그보다 약간 적은 6.226의 값을, 하나를 가지는 5와 9번에서 5번의 것은 6.220으로 예상과 일치하나 9번은 5.893으로 작은 값을 가지는 것은 그 구조가 다른 것과 다르기 때문이다. 다시말하면



가 하나 존재하여야 되므로, bay region으로 역할할 수가 없다.

5개의 benzene 환을 가지는 heptacyclic hydrocarbon 중 4개의 bay region을 가지고 있는 22번의 값이 7.643으로 가장 크고 3개의 bay region을 가지고 있는 21번의 값이 7.637로서 2번째로 크다.

다시 말하면 precarcinogen인 benzo(α) anthracene을 시발물질로 하여 (a)와 (b) 반응경로를

Fig. 2. The metabolism pathway on the carcinogenicity of benzo(α) anthracene.

통하여 proximate carcinogens인 2개의 bay region을 가지고 있는 15, 16, 17, 18, 19번은 7.631과 7.637의 값을 가지고 있다. 26번 에서 32번

까지 물질의 경우는 다른 물질과 비교해서 그 값이 작은데 이는 9번과 같이 콘쥬게이트된 화합물이 아니기 때문에 값이 다르게 나타난다.

Table 1. Benzenoid hydrocarbon calculated the number of "bay-region" and the values of molecular connectivity index

No.	Structure	No. of Bays	χ^v	No.	Structure	No. of Bays	χ^v
1		0	4.809	13		1	7.631
2		1	4.815	14		1	7.631
3		0	4.482	15		2	7.631
4		0	6.214	16		2	7.631
5		1	6.220	17		2	7.637
6		2	6.226	18		2	7.637
7		2	6.226	19		2	7.637
8		3	6.232	20		0	7.619
9		1	5.893	21		3	7.637
10		0	5.559	22		4	7.643
11		1	7.625				
12		0	7.663				

No.	Structure	No. of Bays	χ^v	No.	Structure	No. of Bays	χ^v
23		2	6.976	36		4	9.047
24		1	6.970	37		4	9.092
25		0	6.976	38		4	9.053
26		0	7.297	39		3	9.047
27		1	7.303	40		3	9.047
28		1	7.303	41		2	9.041
29		2	7.303	42		4	9.053
30		2	7.303	43		4	9.053
31		2	7.303	44		4	9.053
32		0	6.348	45		6	9.056
33		0	6.024				
34		3	9.041				
35		3	9.047				

No.	Structure	No. of Bays	χ^N	No.	Structure	No. of Bays	χ^N
46		0	7.970	57		0	9.035
47		0	7.425	58		1	9.041
48		0	8.381	59		1	9.041
49		0	8.381	60		0	9.035
50		1	8.047	61		1	9.041
51		1	9.029	62		1	9.041
52		0	9.029	63		2	9.035
53		1	9.035	64		2	9.041
54		1	9.035	65		2	9.035
55		1	9.035				
56		1	9.035				

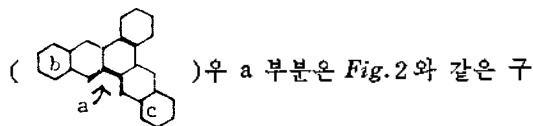
No.	Structure	No. of Bays	χ^*	No.	Structure	No. of Bays	χ^*
66		2	9.041	74		2	9.047
67		2	9.163	75		3	8.386
68		2	9.041	76		2	8.390
69		2	8.714	77		3	8.386
70		2	9.047	78		4	8.392
71		2	9.047	79		0	8.374
72		2	9.047	80		0	7.714
		2	9.047	81		1	8.958

6개의 환을 가지고 있는 hexacyclic hydrocarbon은 33번에서 81번까지의 48개 화합물이 존재한다. 이 중 6개의 bay region을 가지는 45번과 4개를 가지는 36, 37, 38, 42, 43, 44번은 9.053부근이고, 3개를 가지는 34, 35, 39, 40번은 9.047부근이고, 2개를 가지는 41, 63, 64,

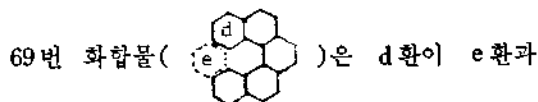
65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74번은 대략 9.035~9.047 부근의 값을 가지며 나머지는 지금까지 언급한 것보다 모두 다 적음을 볼 수 있다. 또 4개를 가지는 78번, 3개를 가지는 75, 77번, 2개를 가지는 76번의 값이 작은 것은 앞에서 언급한 것과 같이 구조상의 차이 때문에

생기는 것이다. 1 개를 가지는 것은 9,041 이하의 값이 대부분이다.

“Bay region”은 Fig.2에 표시되어 있는데, Fig.2와 같은 형태를 갖고 있지만 bay region이 아닌것이 있다. 예를 들면, 41번 물질의 경



조를 하고 있지만 Kink (b환이나 혹은 c환이 없는 형태)가 없기 때문에 산화 반응이 진행되어 DNA와 결합할 수 있는 “cation”의 생성이 어려우므로 “bay region”으로서 역할을 할 수 없다.



붙어 있는 형태가 아니고 떨어져 있는 형태로서 e환이 입체적으로 배열된 형태이다.

이와같이 “bay region”의 수와 connectivity index가 single bond를 가지는 구조상의 차이가 있을 수 있는 분자를 제외하고는 정량적으로 상관관계를 잘 나타냄을 알 수 있다

결 론

1. Molecular connectivity index 중 χ^* 가 가장 타당성이 있는 index이다.

2. 발암성을 가지는 polycyclic hydrocarbon인 benzenoid계 화합물의 bay region 수와 molecular connectivity index 사이에 single bond를 가지는 구조상의 차이가 있는 물질을 제외하고는 정량적인 상관관계를 가지고 있어서 항암성 약물의 drug design에 이용하고자 한다.

인 용 문 헌

1. A. Pullman, *Bull. Soc. Chim. France*, 595

(1954).

2. A. Pullman and B. Pullman, *Adv. Cancer Res.*, **3**, 117 (1955).
3. D. M. Jerina and J. W. Daly, “Oxidation at Carbon.” Ed. by D. V. Parke, R. L. Smith, Taylor, and Francis Ltd., London (1976).
4. D. M. Jerina, R. E. Lehr, H. Yagi, O. Hernandez, P. Dansette, P. G. Wislocki, A. W. Wood, R. L. Chang, W. Levin, and A. H. Conney, “In Vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing,” Elsevier Amsterdam, 1976.
5. Fukui K, Nagata C, Yonezawa T. *et al. Gann* **51**, 67 (1960).
6. W. C. Herndon, *Trans NY Acad. Sci.*, **36**, 200 217 (1979).
7. Franke R. Buchner, *Arch. Geschwulstforsch*, **37**, 45 (1971).
8. R. Franke, *Chem. Biol. Interact.*, **6**, 1 (1973).
9. H. Yagi, O. Hernandez, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6881 (1975).
10. A. M. Jeffrey, K. W. Jennette, S.H. Blobstein, J. B. Weinstein, F. A. Beland, R. G. Harvey, H. Kasai, F. Miura, and K. Nakanishi, *Nature*, **264**, 348 (1977).
11. D. M. Jerina, J. W. Daly, “Oxidation at Carbon,” Ed. by D.V. Parke, R.L. Smith, D.M. Jerina, R. E. Lehr, H. Yagi, O. Hernandez, P. Dansette, P. G. Wislocki, A. W. Wood, R. L. Chang, W. Levin, and A. H. Conney, *In vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing*. Elsevier, Amsterdam. **159**, (1976).
12. M. Croisy-Delcey, Y. Ittah, D. M. Jerina, *Tetrahedron Lett.*, 2849 (1979).
13. M. Schäfer-Ridder, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **27**, 4 (1979).
14. L. B. Kier and L. H. Hall, “Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research,” Academic, New York, N.Y., 1976.