

<http://dx.doi.org/10.17703/JCCT.2023.9.4.503>

JCCT 2023-7-60

트립탄 유도체의 구조적 특성에 관한 이론적 연구

Theoretical Study on Structural Properties of Triptan Derivatives

이철재*, 남기영**

Chul Jae Lee*, Ki Young Nam**

요약 트립탄 유도체는 급성 편두통을 치료하는 물질로 크로마토그래피, 전기화학, 분광학 및 모세관 전기영동학 등의 분석법과 관련된 연구가 많이 진행되었다. 최근 분석화학자들의 약물 분석과 생물학적 중요성에 대한 근본적인 문제 해결에 더욱 관심이 깊어지고 있다. 따라서 본 연구에서는 트립탄 유도체의 분자단위 수준의 구조적 특성을 알아보기 위하여 HyperChem8.0의 반경험적 PM3 방법을 이용하여 수마트립탄, 리자트립탄, 나라트립탄 그리고 엘레트립탄의 전체에너지, 밴드갭, 정전포텐셜, 전하량을 계산하여 각 유도체의 분자 구조적 변화에 따른 화학적 특성을 조사하였다. 본 연구의 결과 수마트립탄, 나라트립탄 그리고 엘레트립탄의 경우 황 원자에 결합된 산소와 질소 원자를 중심으로 화학작용이 진행될 것으로 예상된다. 또한, 황원자가 없는 리자트립탄의 경우는 5원해테로 고리화합물의 17, 19번 질소에서 화학작용이 진행될 것으로 나타났다.

주요어 : 수마트립탄, 리자트립탄, 나라트립탄, 엘레트립탄, 하이퍼캠

Abstract Tryptane derivatives are substances that treat acute migraines, and many studies have been conducted on analysis methods such as chromatography, electrochemistry, spectroscopy, and capillary electrophysiology. Recently, analytical chemists have become more interested in drug analysis and solving fundamental problems of biological importance. Therefore, in this study, the chemical properties of each derivative were investigated by calculating the total energy, band gap, electrostatic potential, and charge of Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, and Eletriptan using HyperChem8.0's semi-empirical PM3 method. As a result of this study, in the case of Sumatriptan, Naratriptan, and Eletriptan, chemical reactions are expected to proceed centering on oxygen and nitrogen atoms bonded to sulfur atoms. In addition, in the case of Rizatriptan without a sulfur atom, it was shown that the chemical reaction proceeds at the 17th and 19th nitrogens of the 5-membered heterocyclic compound.

Key words : Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Eletriptan, HyperChem

*정회원, 영남이공대학교 화장품화학계열 교수 (제1저자)
**정회원, 계명대학교 의과대학 치과학교실 교수 (교신저자)
접수일: 2023년 5월 25일, 수정완료일: 2023년 6월 10일
게재확정일: 2023년 7월 2일

Received: May 25, 2023 / Revised: June 10, 2023
Accepted: July 2, 2023

*Division of Cosmetics Chemistry, Yeungnam College of
Science & Technology, Daegu, Republic of Korea

**Corresponding Author: nkyp@dsmc.or.kr
Department of Dentistry, College of Medicine, Keimyung
University, Daegu, Republic of Korea

I. 서 론

트립탄 계열의 유도체는 도파민, 아드레날린, 세로토닌에 선택적으로 작용하는 새로운 종류의 약물로 보고되었고[1,2] 분석법과 관련하여 크로마토그래피법 이용한 많은 선행연구가 진행되었다. [3~6]

또한 생물학적으로 잠재적인 세로토닌의 수용체의 역할과 2세대 트립탄계열인 수마트립탄과 리자트립탄의 새로운 합성법은 Stanislav[7]등의 연구에 의해 발표되었다. 이러한 약물의 효능과 관련해서는 전기화학적 접근을 통하여 전이금속원소를 이용한 방법이 보고되었으며[8], 역상 고성능액체크로마토그래피를 이용한 분석법은 Dunne, Andrew 등에 의하여 연구되었다.[9] 또한 트립탄의 수용체에 대한 생체 반응과 이를 토대로 한 예측 가능한 편두통의 예방과 관련된 내용은 활발히 연구되고 있다.[10~13]

이처럼 트립탄 계열 유도체의 미량 분석법과 합성 방법 및 생체 작용과 관련된 부분은 많은 연구가 이루어졌으나 분자 단위의 연구는 많이 보고되지 않았다.

일반적으로 유기 분자의 이론적인 연구는 Hyper Chem의 PM3 반 경험적 방법에 따른 계산법이 많이 이용되고 있다.[14~16] 이러한 분자 역학적 방법은 주로 유기화합물, 생체고분자 등의 구조-반응성 등을 예측하는데 많은 정보를 제공하고 있다.

따라서 본 연구에서는 트립탄 유도체의 구조에 따른 각각의 정전기적 특성 및 전체 에너지 밴드갭, 등을 조사하여 분자 구조적 특성을 알아보려 한다.

II. 이론적 연구 방법

본 연구에서 페닐기를 이웃한 피롤 화합물을 중심 골격구조로 하여 서로 다른 분자 구조적 특성을 나타내는 수마트립탄, 리자트립탄, 나라트립탄, 그리고 엘레트립탄 화합물 4종에 대한 안정적인 구조와 이때 나타나는 양자역학적 에너지값에 대해서는 우선 MM+법으로 최적화시키고, 다시 반경험적인 PM3 법으로 다시 계산하여 single point 계산을 실행하였다.

PM3 계산은 Hyperchem package(V 8.0)을 이용하여 계산하였고, 최적화 조건의 연산은 Polak-Ribiere법을 이용하여 RMS gradient를 0.001 kcal/Å·mol로 하여 계산하였다.[16]

III. 계산결과 및 고찰

1. 트립탄 유도체의 구조 및 에너지 특성

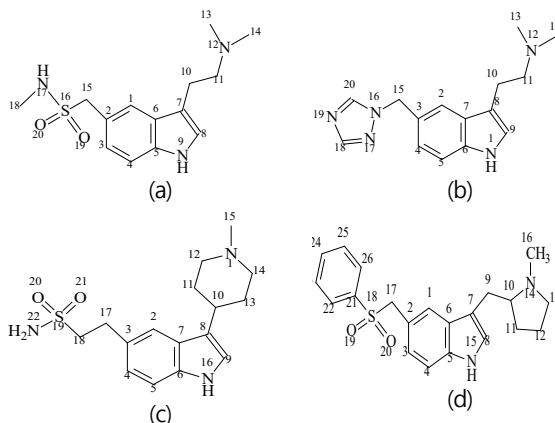


그림 1. 트립탄 유도체의 분자구조 (a)수마트립탄, (b)리자트립탄, (c)나라트립탄 그리고 (d)엘레트립탄.

Figure 1. The structure of Triptan derivatives (a)Sumatriptan, (b)Rizatriptan, (c)Naratriptan and (d)Eletriptan

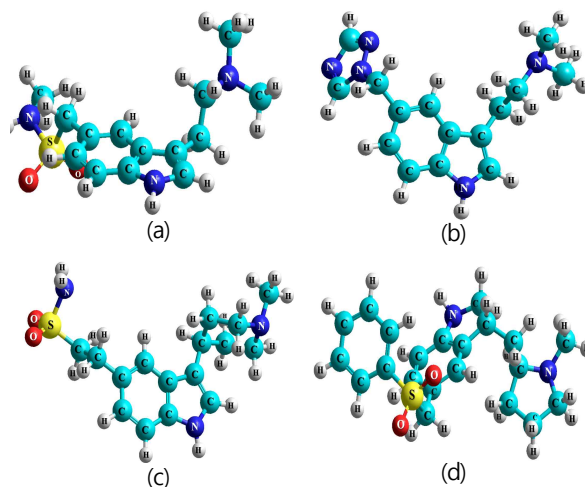


그림 2. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 트립탄 유도체 (a)수마트립탄, (b)리자트립탄, (c)나라트립탄 그리고 (d)엘레트립탄의 3차원 구조.

Figure 2. The three dimensional structure of Triptan derivatives (a)Sumatriptan, (b)Rizatriptan, (c)Naratriptan and (d)Eletriptan calculated by HyperChem PM3 methods.

그림 1 (a)~(d)에 2차원 형태의 트립탄 유도체 4종에 대한 2차원 형태의 분자구조를 나타내었다. 이 분자들의 구조적인 특징을 살펴보면 수마트립탄, 나라트립탄, 그리고 엘레트립탄의 경우 중심의 페닐 그룹에 질소를 포함하는 헤테로 고리화합물과 산소 이중 결합을 포함하는 황의 분자단이 공통으로 포함되어 있다. 이와 반

면에 리자트립탄의 경우 페닐기를 중심으로 질소를 포함하는 헤테로 고리화합물만 존재하는 것을 확인할 수 있다.

그림 1의 트립탄 유도체의 2차원 분자구조를 바탕으로 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 가장 안정한 3차원 ball-cylinder 구조의 그림 2에 각각 나타내었다.

하이퍼캠의 PM3 방법을 이용하여 트립탄의 각 유도체에 대한 주요 에너지를 계산하여 그 결과를 표 1에 나타내었다. 계산 결과에 따르면, 전체 안정화 에너지의 경우 그 값의 크기가 엘레트립탄, 나라트립탄, 수마트립탄, 리자트립탄의 순으로 나타났다. 이러한 결과는 일반적으로 전체 에너지값이 가장 작은 리자트립탄의 경우가 분자 자체의 안정도가 가장 좋다는 것을 나타낸다.[17]

표 1. 하이퍼캠의 PM3방법으로 계산된 트립탄 유도체의 열역학적 파라메타

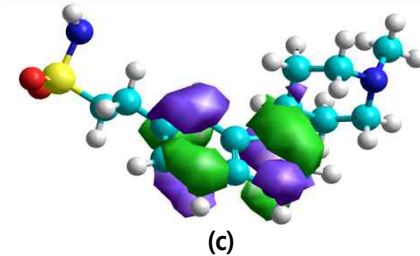
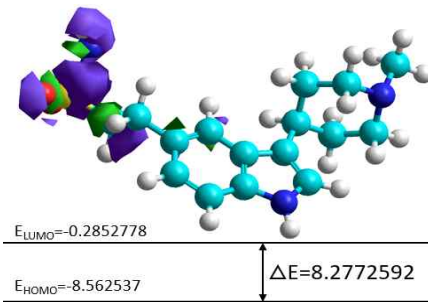
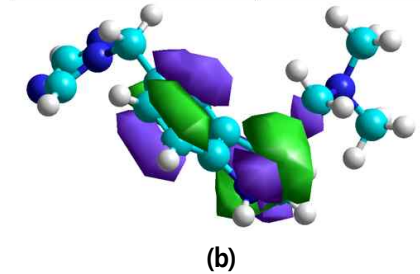
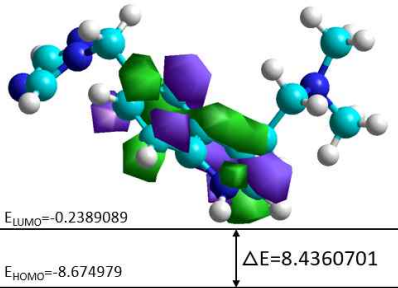
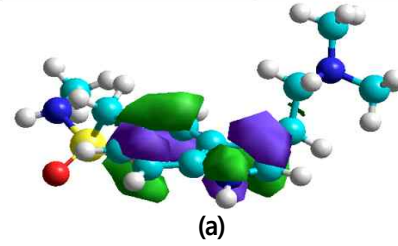
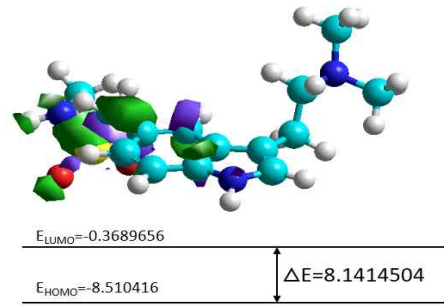
Table 1. Thermodynamic parameter of Triptan derivatives calculated by HyperChem PM3 methods

Derivatives Name	Total Energy (Kcal/mol)	Binding Energy (Kcal/mol)	Heat of Formation (Kcal/mol)
Sumatriptan	-74,774.016	-4,052.086	-40.966
Rizatriptan	-66,412.549	-4,034.689	83.599
Naratriptan	-80,961.661	-4,506.628	-49.524
Eletriptan	-91,927.780	-5,377.679	-22.819

2. 트립탄 유도체의 밴드갭(ΔE) 특성

경계분자궤도함수 (FMO:Frontier Molecular Orbitals) 는 분자의 화학적 안정성과 광학 및 전기특성에서 매우 중요한 역할을 한다.

그림 3과 표 2에 트립탄 유도체의 경계궤도함수모형과 계산 결과를 나타내었다. 전자전이는 HOMO와 LUMO로 전자전이의 에너지 차이가 가장 작을수록 진행 가능성이 크다.



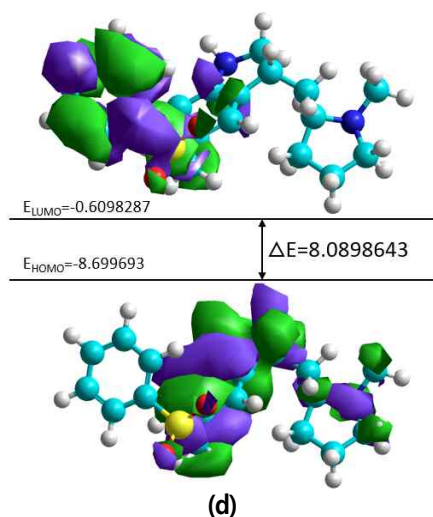


그림 3. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 트립탄 유도체 (a)수마트립탄, (b)리자트립탄, (c)나라트립탄 그리고 (d)엘레트립탄의 경계분자궤함수.

Figure 3. The frontier molecular orbitals for Triptan derivatives (a)Sumatriptan, (b)Rizatriptan, (c)Naratriptan and (d)Eletriptan calculated by HyperChem PM3 methods

표 2. 하이퍼캠의 PM3방법으로 계산된 트립탄 유도체의 경계궤함수 계산 결과

Table 2. The results of Frontier Molecular Orbitals for Triptan derivatives calculated by HyperChem PM3 methods

Derivatives Name	E _{LUMO} (eV)	E _{HOMO} (eV)	ΔE(eV)
Sumatriptan	-0.3689656	-8.510416	8.1414504
Rizatriptan	-0.2389089	-8.674979	8.4360701
Naratriptan	-0.2852778	-8.562537	8.2772592
Eletriptan	-0.6098287	-8.699693	8.0898643

표 2.의 계산 결과는 엘레트립탄의 밴드갭 에너지값이 가장 낮게 나타났으며 이것은 공통적인 골격구조를 고려해 볼 때 비결합 전자쌍을 가지고 있는 산소 및 질소 원자와 6원 고리에 이중 결합이 존재하므로 이 경우 $n-\pi^*$, $\pi-\pi^*$, $n-\sigma^*$ 의 전자전이가 엘레트립탄 분자에서 가장 잘 일어날 것으로 예상할 수 있다.

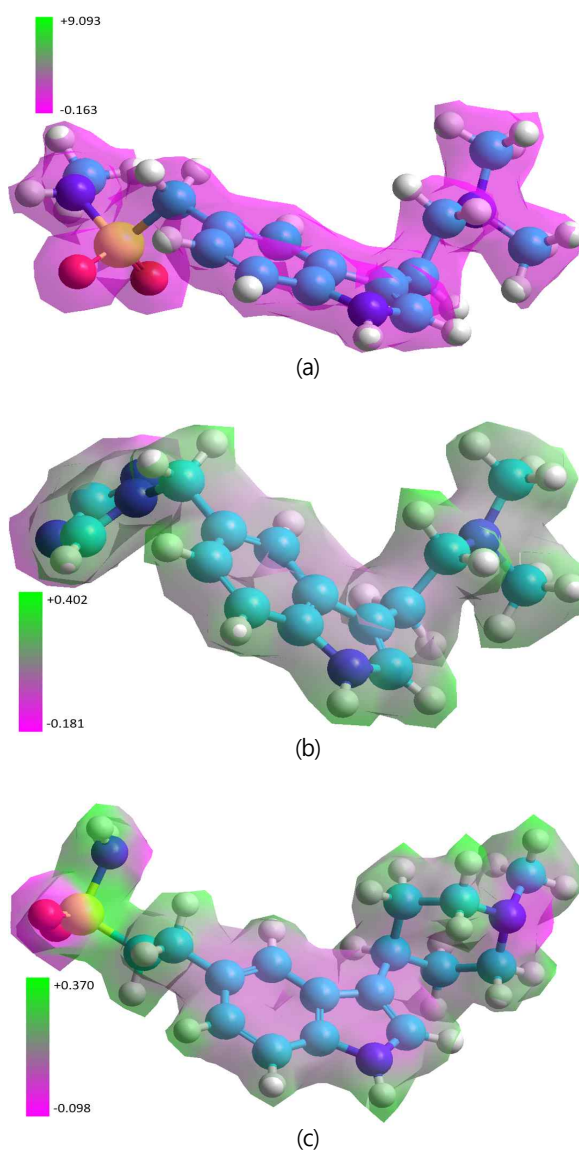
3. 트립탄 유도체의 정전포텐셜 및 전하 특성

트립탄 유도체의 전기적 특성을 알아보기 위하여 그림 4에 수마트립탄, 리자트립탄, 나라트립탄 그리고 엘레트립탄 분자의 정전포텐셜에 대한 표면분포를 각각 나타내었다.

결과에 의하면 분자구조에 황 원자를 포함하는 수마

트립탄, 나라트립탄, 엘레트립탄의 경우 황 원자와 결합하고 있는 산소 원자 및 질소 원자 중심으로 정전포텐셜이 높게 나타났다.

또한, 정전포텐셜의 범위를 살펴보면 수마트립탄이 가장 크게 나타났으며 이러한 결과는 트립탄 유도체의 경우 황 원자와 결합한 산소 원자나 질소 원자가 양전하나 부분 양전하를 띤 분자에 대하여 루이스 염기로 작용하여 반응이 진행될 가능성이 크다는 사실을 뒷받침해 준다. 이러한 결과는 Kailasa[18]등이 연구한 은나노 입자에 대한 트립탄 유도체의 분자인식 실험 결과에서 이와 같은 특성을 잘 확인할 수 있다.



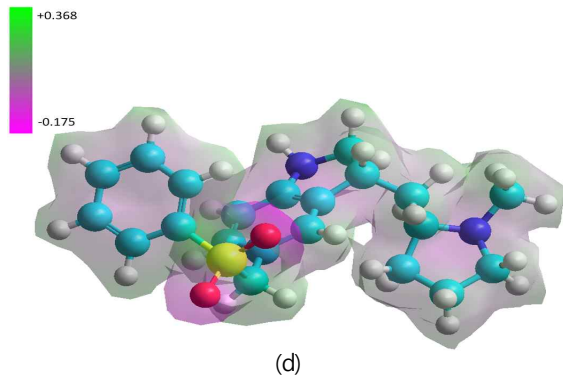


그림 4. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 트립탄 유도체 (a)수마트립탄, (b)리자트립탄, (c)나라트립탄 그리고 (d)엘레트립탄의 정전포텐셜 3차원 분포구조.

Figure 4. The 3D geometry of the distribution electrostatic potential of Triptan derivatives (a)Sumatriptan, (b)Rizatriptan, (c)Naratriptan and (d)Eletriptan calculated by HyperChem PM3 methods.

표3에 나타난 결과에 의하면 원자 전하의 범위가 산소 원자의 경우 -0.8의 범위에서 음의 전하로 나타났으며, 질소 원자의 경우 -0.4~-0.2의 범위에서 음의 전하로 나타났다. 그러나 수마트립탄의 9번 질소, 리자트립탄의 1번 질소와 16번 질소, 나라트립탄의 16번 질소 그리고 엘레트립탄의 15번 질소는 각각 0.25907, 0.26714, 0.24697, 0.26702 그리고 0.03594의 양의 값으로 나타났다. 이것은 그림 1에 나타난 트립탄의 분자구조에서 살펴보면 5원 헤테로 고리 구조에서 양의 원자 전하를 띤 질소 원자 인근에 존재하는 π 전자들의 비편재화 안정성에 기인한 결과라 할 수 있다. 따라서 이러한 트립탄 유도체의 분자 구조적 특성으로 볼 때 생체 반응이나 약물 작용에 있어서 주로 작용하는 곳은 황 원자 주위에 결합한 산소 원자 또는 질소 원자 주변으로 반응이 일어날 가능성이 크다는 사실을 나타낸다.

IV. 결론

본 연구에서는 편두통 치료제로 알려진 트립탄 유도체의 분자구조 및 정전기적 특성을 알아보기 위하여 HyperChem8.0의 PM3의 방법을 이용하여 수마트립탄, 리자트립탄, 나라트립탄 그리고 엘레트립탄의 총에너지, 밴드갭, 정전포텐셜 그리고 전하량을 계산하여 유도체의 분자 구조적 영향에 따른 특성을 각각 조사하였다.

그 결과 첫 번째 총에너지의 경우 -74,774.016, -66,

표 3. 하이퍼캠 PM3 방법으로 계산된 트립탄 유도체 (a)수마트립탄, (b)리자트립탄, (c)나라트립탄 그리고 (d)엘레트립탄의 원자전하

Table 3. The atomic charge of Triptan derivatives (a)Sumatriptan, (b)Rizatriptan, (c)Naratriptan and (d)Eletriptan calculated by HyperChem PM3 methods

Sumatriptan		Rizatriptan		Naratriptan		Eletriptan	
#	Charge	#	Charge	#	Charge	#	Charge
C1	-0.02590	N1	0.26714	N1	-0.075890	C1	-0.05015
C2	-0.10936	C2	-0.01195	C2	-0.048660	C2	-0.09899
C3	-0.07598	C3	-0.16219	C3	-0.119030	C3	-0.07756
C4	-0.09347	C4	-0.07543	C4	-0.080770	C4	-0.11226
C5	-0.15601	C5	-0.09792	C5	-0.094000	C5	-0.06945
C6	-0.07842	C6	-0.15379	C6	-0.162150	C6	-0.12405
C7	-0.12329	C7	-0.0827	C7	-0.077010	C7	-0.01777
C8	-0.22264	C8	-0.1217	C8	-0.129630	C8	-0.11279
N9	0.25907	C9	-0.22363	C9	-0.227490	C9	-0.1275
C10	-0.03346	C10	-0.0341	C10	0.007900	C10	-0.05872
C11	-0.07766	C11	-0.07825	C11	-0.122800	C11	-0.10872
N12	-0.07522	N12	-0.07433	C12	-0.082640	C12	-0.09953
C13	-0.08637	C13	-0.08709	C13	-0.124160	C13	-0.07113
C14	-0.09983	C14	-0.10005	C14	-0.078030	N14	-0.09099
C15	-0.42882	C15	-0.00881	C15	-0.089070	N15	0.03594
S16	2.14607	N16	0.24697	N16	0.267020	C16	-0.08209
N17	-0.49340	N17	-0.25095	C17	-0.016100	C17	-0.45102
C18	-0.02449	C18	-0.19067	S18	-0.504340	S18	2.20316
O19	-0.82900	N19	-0.17517	S19	2.140230	O19	-0.83383
O20	-0.82979	C20	-0.07968	O20	-0.837780	O20	-0.83169
				O21	-0.835950	C21	-0.55342
				N22	-0.457450	C22	0.00306
						C23	-0.13008
						C24	-0.04715
						C25	-0.13025
						C26	-0.00577

412.549, -80,961.661 그리고 -91,927.870 Kcal/mol로 엘레트립탄이 분자 구조적으로 가장 안정한 결과를 나타내었다.

두 번째 밴드갭의 경우 8.1414504, 8.4360701, 8.2772592 그리고 8.0898643eV로 분자 구조적으로. $n-\pi^*$, $\pi-\pi^*$, $n-\sigma^*$ 의 전자전이 일어났다면 엘레트립탄 분자에서 가장 잘 일어날 것으로 나타났다.

세 번째 정전포텐셜의 경우 +9.093~-0163, +0.402~-0.181, +0.370~-0.098 그리고 +0.368~-0.175로 각각 나타났으며 알짜전하 분포를 살펴보면 산소 원자의 경우 -0.8의 범위에서 음의 전하로 나타났으며, 질소 원자의 경우 -0.4~-0.2의 범위에서 음의 전하로 나타났다. 그러나 수마트립탄의 9번 질소, 리자트립탄의 1번 질소와 16번 질소, 나라트립탄의 16번 질소 그리고 엘레트립탄의 15번 질소가 양의 값으로 나타난 것은 5원 헤테로 고리구조에 존재하는 파이전자의 비편재화 안

정성에 기인한다는 것을 알았다.

이처럼 트립탄 유도체 4종을 연구한 결과에서 수마트립탄, 나라트립탄 그리고 엘레트립탄의 경우 분자 구조적으로 공통으로 존재하는 황 원자에 결합된 산소와 질소 원자를 중심으로 화학작용이 진행될 것으로 예상되며 황원자가 없는 리자트립탄의 경우는 16번질소 17번질소 그리고 19번 질소가 있는 5원헤테로 고리화합물이 있는 부근에서 진행될 것으로 나타났다.

References

- [1] Stewart, W. F., Lipton, R. B., Chee, E., Sawyer, J. and Silberstein, S. D., Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology* 55, 1517 - 1523, (2000).
- [2] Hargraves, R. J. and Shepherd, S. L., Pathophysiology of migraine new insights. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 26, 12-19, (1999).
- [3] Bowers, G. D., Clegg, C. P., Hughes, S. C., Harker, A. J. and Lambert, S., Automated SPE and tandem MS without HPLC columns for quantifying drugs at the picogram level. *LC GC* 15, 48 - 53, (1997).
- [4] Kerns, E. H., Rourick, R. A., Volk, K. J. and Lee, M. S., Buspirone metabolite structure profile using a standard liquid chromatographic-mass spectrometric protocol. *Journal of Chromatography B, Biomedical Sciences and Applications*, 698, 133 - 145, (1997).
- [5] Dear, G. J., Harrelson, J.C., Jones, A. E., Johnson, T. E. and S. Pleasance, Identification of the urinary and biliary conjugated metabolites of the neuromuscular blocker 51W89 by liquid chromatography/ mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 9, 1457-1464, (1995).
- [6] Mogili, R., Kanala, K., Challa, B. R., Chandu, B. R. and Bannoth, C. K., *Chromatographia*, 74, 585, (2011).
- [7] Stanislav, R., Ondřej, K., Robert, K and Jaroslav, H. New Synthesis of Rizatriptan Based on Radical Cyclization, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 73, 1, 116 - 126, (2008).
- [8] Muthumariappan, A. Sakthivel, K. Chen, S. M. Chen, T. W. Elgorban, A. M. Elshikh, M. S. and Marraiki, N., Evaluating an effective electrocatalyst for the rapid determination of triptan drug (Maxalt) from (mono and binary) transition metal (Co, Mn, CoMn, MnCo) oxides via electrochemical approaches, *New J. Chem.*, 44, 605~613, (2020). DOI: 10.1039/c9nj04462k
- [9] Dunne, M. and Andrew, P., Fully automated assay for the determination of sumatriptan in human serum using solid-phase extraction and high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 14, 721 - 726, (1996).
- [10] Shields, K.G., Goadsby, P.J., Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventro posteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? *Neurobiol Dis*, 23, 491-501, (2006).
- [11] Bartsch, T., Knight, Y.E., Goadsby, P.J., Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*, 56, 371-81. (2004)
- [12] Silberstein, S.D., Elkind, A.H., Schreiber, C., Keywood, C., A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*, 63, 261-9, (2004).
- [13] Adelman, J.U., Calhoun, A., A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*, 64, 931, (2005).
- [14] Stewart, J.P., *J. Comput. Chem.* 10, (2), 209 (1989).
- [15] HyperChem, Molecular visualization and simulation program package, Hypercube, Gainesville, FL. (1995~2011).
- [16] Lee, C.J., Choi, J.W., Jang, W.G., Theoretical Studies on the Electrical Characteristics of the Anthocyanin Derivatives, *JCCT*, 4, (4), (343~348).
- [17] Lee, C.J., Kim, J.M. Theoretical Study on the Selective Reduction of Chiral [2-(diphenyl hydroxy-methyl)pyrrolidine]-AlH Derivatives and Aromatic Ketone, *JCCT*, 7, (2), (389~394)
- [18] Laliwala, S. K., Mehta, V. N., Rohit, J. V. Kailasa, S. K., Citrate-modified silver nanoparticles as a colorimetric probe for simultaneous detection of four triptan-family drugs, *Sensors and Actuators B* 197, 254~263, (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2014.02.087>