

치환 퓨란의 양성자 친화도에 대한 *Ab Initio* 연구

李甲龍* · 李賢美

대구효성가톨릭대학교 화학과
(1998. 4. 15 접수)

Ab Initio Studies on Proton Affinities of Substituted Furans

Gab-Yong Lee* and Hyun-Mee Lee

Department of Chemistry, Catholic University of Taegu-Hyosung, Kyongsan 712-702, Korea
(Received April 15, 1998)

요 약. 퓨란 고리를 포함하는 bis-furan lexitropsin에서, DNA minor groove의 염기쌍과 결합하는 중요 부분인 퓨란의 기하학적 구조를 반경험적 방법(MNDO)과 *ab initio*(Hartree-Fock) 방법으로 최적화 시켰다. 최적화된 구조에 대해 6-31G와 6-31G* basis set을 사용하여 전자적 구조와 양성자 친화도를 구하였다. 아울러 퓨란의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과를 알아보기 위해 전자를 주는 기와 전자를 끄는 기를 갖는 여러 치환 퓨란에 대해 양성자 친화도를 조사하였다. 그 결과 전자를 주는 기는 퓨란의 양성자 친화도를 증가시키는 반면 전자를 끄는 기는 양성자 친화도를 감소시켰으며, 이 결과는 치환 퓨란의 산소 원자의 atomic charge와 전자밀도로 설명할 수 있었다.

ABSTRACT. The geometry of furan, relevant to the binding of bis-furan lexitropsin that contains this ring to the base pair of minor groove of DNA, is optimized by semiempirical (MNDO) and *ab initio* (Hartree-Fock) methods. The proton affinity and electronic structure are evaluated at the 6-31G and 6-31G* level of theory for the optimized geometry. The proton affinities are also studied for various substituted furans with the electron-donating and -withdrawing groups to estimate the substituent effect on the proton affinity of furans. It has been found that the electron-donating substituents increase the proton affinity of furan, whereas the electron-withdrawing substituents decrease it. This result can be explained with atomic charge and electron density at oxygen of substituted furans.

서 론

신 의약품 개발을 위한 drug design이 컴퓨터의 발달로 인하여 최근에 많은 진척을 보이고 있다.¹

의약품이 DNA와 결합하는 방법은 일반적으로 double helix의 염기쌍 사이에 의약품이 들어가는 층간삽입(intercalation), 의약품과 DNA사이의 공유결합(covalent bond), 그리고 정전기적 인력, van der Waals 결합, 수소성 결합, 수소결합 등을 통해 groove내에 삽입(insertion)되는 groove binding 등으로 알려져 있다.

항생, 항바이러스, 항암제로서 DNA와 groove binding하는 것으로 알려진 netropsin²과 distamycin³ 등의 천연물 oligopeptide는 DNA minor groove의 특

정 nucleotide sequence에 결합하여 DNA 복제 기능을 차단하므로써 약리활성을 가진다고 밝혀져 있다.⁴

Lown 등⁵은 netropsin의 A-T(Adenine-Thymine) preference를 G-C(Guanine-Cytosine) preference로 바꾸기 위해 netropsin내의 피롤 고리를 이미다졸 고리 등으로 치환시켜 lexitropsin이라는 oligopeptide를 합성하였으며 그 구조는 전보⁶에 나타내었다. 합성된 lexitropsin은 모체인 netropsin에 비해 guanine 아미노기와 이미다졸의 질소 원자 고립 전자쌍 사이에 새로운 수소결합이 가능하게 됨으로서 DNA의 G-C 염기쌍에 대한 결합 능력이 커지게 된다. 이와 같이 피롤과 이미다졸 고리는 생물학적으로 중요하며 이들의 특성을 조사하는 것은 수소결합을 통한 그들의

상호작용을 이해하는 첫 단계가 된다.⁷

Kabir 등⁸은 이미다졸, 옥사졸, 티아졸을 포함하는 lexitropsin에서 약리활성 구조를 찾기 위해 이들 헤테로 고리에 대한 양성자 친화도를 *ab initio* 계산으로부터 구한 결과 티아졸, 옥사졸, 이미다졸 순으로 guanine의 아미노 수소의 수소결합 능력이 증가함을 밝혔으며, G-C sequence에 대한 결합력은 이들 순서와 같이 증가될 것으로 예상하였다.

한편 Lee 등⁹은 이미다졸을 포함하는 lexitropsin에서 bis-2,4-disubstituted imidazole이 수소결합 수용체 역할을 하는 것과 마찬가지로 bis-2,5-disubstituted furan을 포함하는 bis-furan lexitropsin은 Fig. 1과 같이 DNA의 분자인식 과정에서 퓨란의 산소 원자 고립 전자쌍과 DNA minor groove에 있는 guanine-2-NH₂사이의 수소결합으로 인해 G-C 염기쌍 인식이 이루어지고 있음을 footprinting과 ¹H-NMR로 밝혔다.

Zakrzewska 등¹⁰은 퓨란-피롤-퓨란서열로 구성된 isolexin의 NH결합을 탄소 이중결합으로 치환시킨 여러 vinylexins에 대해 DNA-Ligand 안정화 에너지를 계산한 결과 -guanine과의 수소결합 수용체로서 퓨란 및 이미다졸 고리를 갖는 -monocationic vinylexins가 DNA minor groove의 G-C sequence와 더 잘 결합한다고 보고하였다. 이와같이 헤테로고리를 포함하는 lexitropsin은 헤테로고리가 양성자 받개로 작용하고 guanine의 아미노기가 양성자 주개로 작용하여 수소결합이 가능하게 됨으로써 G-C preference가 증가된

다. 이때 guanine의 양성자 받개로써 헤테로고리의 능력에 따라 항암 및 항생제로서의 약리활성이 달라질 것으로 예상된다.

이상에서 본 바와 같이 헤테로고리를 포함하는 여러 lexitropsin의 DNA 결합능력에 대한 연구는 많이 이루어져 왔다. 그러나 DNA 염기쌍과의 결합에서 양성자 받개로 작용하는 헤테로고리 화합물을 포함하는 lexitropsin에 대해 약리활성을 증가시킬 수 있는 구조를 찾기 위한 치환기 효과에 대한 연구는 별로 보고되어 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 전보^{6, 11, 12}의 이미다졸, 옥사졸, 티아졸을 포함하는 lexitropsin의 양성자 친화도에 미치는 치환기 효과에 대한 연구에 이어 퓨란을 포함하는 lexitropsin에서 DNA염기쌍에 결합하여 약리작용을 하는 중요 부분인 퓨란에 대해 치환기의 종류에 따른 약리 활성 관계를 알아 보고자 한다. 이를 위해 퓨란에 여러 치환기를 도입하여 기하학적 및 전자적 구조를 계산하고, 양성자 친화도를 구하여 치환기 종류에 따른 수소결합능력을 조사하므로써 보다 큰 약리활성을 가진 furan-lexitropsin의 구조를 예상하는데 도움을 주고자 한다.

계 산

퓨란고리가 포함된 bis-furan lexitropsin G-C preference능력을 알아보기 위해, guanine의 아미노기와 수소결합을 통해 groove binding하므로써 약리작용을 하는 중요부분인 퓨란 고리의 C₁위치에 전자를 주는 기인 NH₂, OH, OCH₃, CH₃와 전자를 끄는 기인 F, Cl, CN, NO₂를 Fig. 2에 나타낸 바와 같이 치환시켰다. 그리하여 치환기 종류에 따른 최적화된 기하학적 구조와 에너지, atomic charge, 전자밀도 그리고 양성자 친화도를 계산하였다.

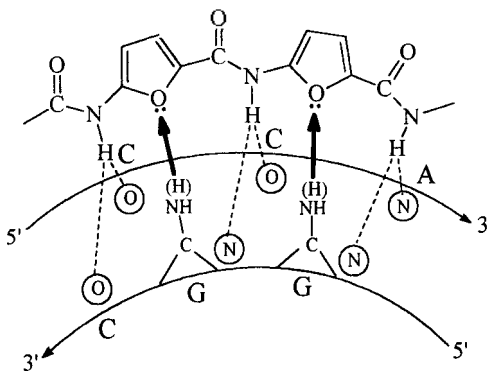


Fig. 1. Binding of bis-furan lexitropsin to the minor groove of B-DNA. Dotted lines represent hydrogen bonds between the lexitropsin and DNA. The heavy black arrows represent the new hydrogen bonds between the guanine-2-NH₂ and the lone pairs of electrons on the furan-oxygen.

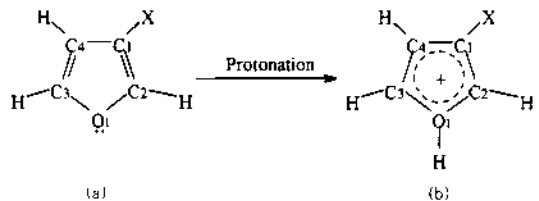


Fig. 2. Structure and numbering of the substituted furans (a) and protonated furans with substituent (b) for calculation.

치환 퓨란 및 양성자화된 치환 퓨란에 대한 실험적 구조가 밝혀져 있지 않으므로 퓨란을 포함한 본 연구에서 택한 18종의 화합물들에 대해, HyperChem Package¹³의 MNDO방법으로 구조를 최적화 시켰다. 반경험적인 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 windows용 Gaussian 92 프로그램¹⁴을 사용하여 32MB 개인용 컴퓨터로 계산하였으며, 전보^{11,12}의 옥사졸 및 티아졸의 연구결과와 관련하여 본 연구에서도 전보와 유사하게 lexitropsin내 퓨란 고리를 계산 모델로 선택하였다.

각 화합물들의 기하학적 구조는 HF level에서 6-31G basis set으로 최적화 시켰으며, 치환기 종류에 따른 양성자 친화도의 경향성을 좀더 자세히 알아보기 위해 6-31G basis set에서 최적화된 구조에 대해 6-31G* basis set을 사용하여 Mulliken population analysis로써 atomic charge와 전자밀도를 계산하였다.

본 연구에서 택한 모든 화합물에 대한 frequency 계산에서 Hessian eigen value가 모두 양수이고 frequency가 역시 모두 양의 값을 가짐으로써 true minimum임을 확인하였다.

결과 및 고찰

본 연구에서 택한 치환 퓨란 및 양성자화된 치환 퓨란에 대한 기하학적 구조를 6-31G basis set을 사용하여 *ab initio*방법으로 최적화 시킨 결과 퓨란 고리는 전보^{11,12}의 옥사졸 및 티아졸 고리와 같이 모두 평면 구조로 나타났으며, 이는 문헌¹⁵의 결과와도 일치한다.

최적화된 결합길이와 결합각 및 치환기들에 관련된 구조 파라미터를 Table 1에 요약하였다.

Table 1에서 퓨란은 O₁과 C₂ 사이의 결합길이가 1.373 Å, C₁과 C₂사이의 결합길이가 1.344 Å, C₁과 C₄사이의 결합길이가 1.445 Å으로 나타나 각각 문헌값¹⁵의 길이 1.371~1.41 Å, 1.35 Å, 1.44~1.46 Å과 비교할 때 거의 일치하며, C₂O₁C₃사이의 결합각은 107.7°로서 역시 문헌값¹⁵ 107°와 거의 일치한다.

한편 Table 1에서 먼저 퓨란 고리내의 결합길이를

비교해보면 양성자화 됨에 따라 퓨란 고리내 전자들의 재배열로 인하여 모든 치환 퓨란에서 C₁-C₄, O₁-C₂, O₁-C₃ 사이의 길이는 증가된 반면 C₁-C₂, C₃-C₄ 사이의 길이가 대체로 짧아짐을 알 수 있다. 이와 같은 경향성은 퓨란 모체가 양성자화될 때에도 동일하게 나타나는데 이것으로 보아 치환기가 이들 결합길이의 변화에는 거의 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있다.

양성자첨가에 의한 결합각의 변화를 살펴보면 활성자리의 결합각 즉 $\angle C_2O_1C_3$ 는 약 1°, C₄C₁C₂는 약 3° 정도 증가 된 반면, $\angle C_1C_2O_1$ 과 $\angle O_1C_3C_4$ 는 약 4° 정도 감소되었다.

Table 1에는 나타내지 않았으나 퓨란 및 모든 치환 퓨란에서 양성자화될 때 퓨란 고리면과 양성자 사이의 이면각이 180°로 최적화되어 양성자가 퓨란 고리와 한 평면내에 있음을 알 수 있다. 이 결과는 이미 다졸, 옥사졸, 티아졸의 양성자화된 구조가 평면 구조라는 Kabir 등⁸의 결과와 비교할 때 퓨란에서도 같은 경향을 보임을 알 수 있다. 아울러 본 연구에서 사용한 치환기가 양성자화된 구조에는 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다.

다음으로 치환기들의 구조를 살펴보면, 히드록시기 치환되었을 때 치환기 OH의 산소와 수소의 이면각이 중성 퓨란에서나 양성자화된 퓨란에서 모두 180°로 퓨란 고리와 같은 평면을 이루는 것으로 보아 양성자첨가의 영향을 거의 받지 않는 것으로 나타났다. 또한 메틸기가 치환된 퓨란의 경우에도 중성분자 및 양성자화된 구조에서 모두 치환기 CH₃ 세 개 수소 중 하나는 이면각이 약 180°로써 퓨란 고리와 같은 평면에 위치하고 나머지 두 개 수소는 퓨란 평면으로부터 약 60°씩 어긋나게 결합되어 있으며, Table 1에는 나타내지 않았으나 메틸기의 두 개 수소와 탄소 사이의 결합각이 약 109°로써 전보의 메틸기가 치환된 옥사졸¹¹ 및 티아졸¹²에서와 같이 메틸기 탄소가 sp³형태를 취하고 있다.

한편 본 연구에서 택한 치환 퓨란의 구조에서 특이한 것은 전보의 치환 옥사졸¹¹ 및 치환 티아졸¹²과는 달리 양성자첨가에 따른 치환기들의 구조가 거의 변함이 없음을 Table 1에서 알 수 있다. 이는 치환 옥사졸의 경우, 치환기가 결합된 탄소에 바로 인접한 원자가 고립전자쌍을 갖는 질소 원자이며 치환 티아졸의 경우에도 티아졸 고리내 황 원자가 치환기와

에 인접한 위치에 고립전자쌍을 갖는 원자가 퓨란 고리내에는 존재하지 않기 때문으로 생각된다.

최적화된 치환 퓨란 및 양성자화된 치환 퓨란에 대해 6-31G basis set을 사용하여 계산된 전 에너지와, 6-31G* basis set을 사용하여 single point에서 계산된 전 에너지를 Table 2에 나타내었다.

치환기를 도입함으로써 치환 퓨란 및 양성자화된 치환 퓨란은 퓨란 모체보다 전체적으로 에너지가 낮아졌다.

한편 퓨란에 치환기가 도입될 때 도입되는 치환기의 성질에 따라 퓨란 고리내 산소의 전자적 구조의 변화가 달라지게 되므로 양성자 친화도도 달라지게 된다. Table 2에 나타난 양성자화된 구조와 중성 구조 사이의 에너지 차로 계산된 치환 퓨란의 양성자 친화도를 Table 3에 나타내었다.

Table 3에서 6-31G basis set을 사용했을 때가 polarization basis set인 6-31G* basis set을 사용했을 때보다 양성자 친화도가 약 8~12 kcal/mol 만큼 더 높게 나타나 kabir 등⁸이 계산한 이미다졸, 옥사졸 및

티아졸의 양성자 친화도의 결과와 같은 경향을 나타낼 수 있다. 또한 이미다졸이 Methylation될 때 열기도가 약 5 kcal/mol 상승된다¹⁶는 실험값을 고려해 볼 때 본 연구에서 6-31G 및 6-31G* basis set으로 계산한 퓨란의 경우 메틸기가 치환됨에 따라 양성자 친화도가 모두 약 4.3 kcal/mol 증가됨을 보이므로 퓨란의 경우에도 이미다졸과 같은 경향을 보임을 알 수 있다. 아울러 치환기 성질에 따른 양성자 친화도를 살펴보면 전자를 주는 기가 치환된 퓨란은 퓨란 모체보다 양성자 친화도가 크고, 전자를 끄는 기가 치환된 퓨란은 퓨란 모체보다 양성자 친화도가 적게 나타남을 알 수 있다.

치환기 종류에 따른 양성자 친화도의 경향을 분자내 원자의 charge로 비교해 보기 위해 Table 4에 6-31G* basis set을 사용하여 Mulliken population analysis로써 계산된 결과를 나타내었다.

Table 4에 나타난 atomic charge를 살펴보면 전자를 주는 기가 치환된 퓨란의 경우 양성자화되는 산소 원자의 음 전하가 퓨란 모체 보다 더 크며, 반대로 전자를 끄는 기가 치환된 퓨란의 경우에는 양성자화되는 산소의 음 전하가 퓨란 모체 보다 적게 나타남을 알 수 있다. 따라서 전자를 주는 기가 치환된 퓨란은 퓨란 모체에 비해 양하전의 양성자와 더 쉽게 결합하여 안정화되므로 양성자 친화도가 증가되며, 전자를 끄는 기가 치환된 퓨란은 반대로 퓨란 모체 보다 산소 원자의 음 전하가 더 적게 나타나 양성자 친화도가 감소하는 경향을 나타낸다고 볼 수 있다.

Table 5에 퓨란 및 치환 퓨란에 대해 6-31G* basis set에서 계산된 퓨란 고리내 원자들의 전자밀도를 나

Table 2. Total energies (a.u.) of the substituted furans

| Substituent X | 6-31G | | 6-31G* | |
|------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | neutral | protonated | neutral | protonated |
| H | -228.5253 | -228.8229 | -228.6233 | -228.9034 |
| OH | -303.3396 | -303.6364 | -303.4699 | -303.7519 |
| NH ₂ | -283.5281 | -283.8394 | -283.6416 | -283.9371 |
| CH ₃ | -267.5487 | -267.8532 | -267.6624 | -267.9492 |
| OCH ₃ | -342.3462 | -342.6487 | -342.4979 | -342.7846 |
| F | -327.3381 | -327.6186 | -327.4637 | -342.7319 |
| Cl | -687.3962 | -687.6789 | -687.5184 | -687.7858 |
| CN | -320.2134 | -320.4834 | -320.3584 | -320.6100 |
| NO ₂ | -431.8733 | -432.1304 | -432.0884 | -432.3328 |

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

| Substituent X | Basis set | |
|------------------|-----------|----------|
| | 6-31G | 6-31G* |
| H | 186.7470 | 175.7656 |
| OH | 186.2450 | 176.9578 |
| NH ₂ | 195.3439 | 185.4292 |
| CH ₃ | 191.0768 | 179.9699 |
| OCH ₃ | 192.4573 | 183.1702 |
| F | 176.0166 | 168.2982 |
| Cl | 177.3971 | 167.8589 |
| CN | 169.4277 | 157.8815 |
| NO ₂ | 161.3328 | 153.3634 |

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

| Substituent X | Atom | | | | |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | C ₁ | C ₂ | O ₁ | C ₃ | C ₄ |
| H | -0.2722 | 0.1218 | -0.5652 | 0.1218 | -0.2723 |
| OH | 0.3204 | 0.0446 | -0.5728 | 0.1399 | -0.2892 |
| NH ₂ | 0.2906 | 0.0313 | -0.5775 | 0.1507 | -0.3086 |
| CH ₃ | -0.0283 | 0.0852 | -0.5723 | 0.1287 | -0.2867 |
| OCH ₃ | 0.3544 | 0.0399 | -0.5780 | 0.1424 | -0.2998 |
| F | 0.3505 | 0.0705 | -0.5645 | 0.1398 | -0.3174 |
| Cl | -0.1889 | 0.1430 | -0.5609 | 0.1328 | -0.2524 |
| CN | -0.0975 | 0.1789 | -0.5520 | 0.1217 | -0.2338 |
| NO ₂ | 0.1331 | 0.2145 | -0.5537 | 0.1148 | -0.2254 |

Table 5. Electron densities of substituted furans obtained by the use of the 6-31G⁺ basis set

| Substituent | Atom | | | | |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | C ₁ | C ₂ | O ₁ | C ₃ | C ₄ |
| H | 4.9537 | 4.7235 | 8.1696 | 4.7234 | 4.9538 |
| OH | 4.4786 | 4.9275 | 8.1835 | 4.7042 | 5.0041 |
| NH ₂ | 4.5062 | 4.8813 | 8.1847 | 4.6780 | 5.0244 |
| CH ₃ | 4.8492 | 4.7758 | 8.1804 | 4.7184 | 4.9799 |
| OCH ₃ | 4.4771 | 4.9422 | 8.1917 | 4.7082 | 4.9989 |
| F | 4.4524 | 4.8982 | 8.1724 | 4.7305 | 5.1002 |
| Cl | 5.0890 | 4.7519 | 8.1595 | 4.7141 | 4.9745 |
| CN | 4.9843 | 4.6911 | 8.1401 | 4.7352 | 4.9140 |
| NO ₂ | 4.9344 | 4.7124 | 8.1480 | 4.7593 | 4.9403 |

타내었다. Table 5에서 전자를 주는 기가 치환된 퓨란은 퓨란 모체보다 퓨란 고리내 산소의 전자밀도가 증가되며, 플루오르 기를 제외한 전자를 끄는 기가 치환된 퓨란은 반대로 퓨란 모체보다 전자밀도가 감소되므로서 치환기의 특성을 잘 나타냄을 알 수 있다. 이와 같이 아미노기를 포함한 전자 주는 기가 치환될 경우 전자 주개 효과로 인하여 양성자 수용체인 산소 원자의 전자밀도가 증가되므로서 양성자와 쉽게 수소결합을 이루게 된다.¹⁷

이상의 결과로부터 퓨란 고리를 포함하는 lexitropsin의 경우, 퓨란 고리에 전자를 주는 기를 치환시키므로 양성자화되는 산소 원자의 음 전하 및 전자밀도가 증가되어 양성자 친화도가 증가됨을 알 수 있다. 따라서 DNA guanine의 아미노기와 퓨란의 산소 원자 사이의 수소결합으로 인한 bis-furan lexitropsin의 groove binding이 용이하게 되어 약리활성이 보다 증가될것으로 예상된다.

결 론

항생, 항바이러스, 항암제로서 DNA와 groove binding하는 것으로 알려진 천연물 netropsin에서 피롤 고리를 DNA guanine의 양성자 수용체로 작용할 수 있는 퓨란 고리로 바꾼 bis-furan lexitropsin의 약리활성 구조를 찾기 위해, groove binding하는 중요부분인 퓨란에 여러 치환기를 도입하여 치환기 종류에 따른 DNA와의 결합능력 변화를 조사하였다. 그리하여 먼저 퓨란 및 퓨란에 여러 치환기를 도입한 총 18종의 화합물에 대해 *ab initio* 방법으로 최적화된 기하학적 구조를 밝히고 각 화합물에 대해 계산

된 에너지로부터 양성자 친화도를 계산하였다. 그 결과 퓨란 고리 화합물의 기하학적 구조는 양성자첨가가 퓨란고리에 크게 영향을 미치지 못함을 알 수 있었고, 퓨란 고리 화합물들은 전자를 주는 기가 치환될 경우 퓨란 모체보다 양성자 친화도가 증가한 반면 전자를 끄는 기가 치환될 경우 그 값이 감소되었으며 이와 같은 결과는 퓨란 고리내 산소 원자의 atomic charge 및 전자밀도와 상관성이 있음을 알았다. 따라서 퓨란을 포함하는 lexitropsin에서 퓨란에 전자를 주는 기를 치환시킴으로써 guanine의 아미노기와 수소결합 능력이 증가되어 DNA 염기쌍과의 결합이 용이하게 되므로 보다 약리 활성이 증가될 것으로 예상된다.

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; p 103. (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**, *6*, 1. (f) O'Donnell, T. J.; Chabalowski, C. F. In *Computer Graphics Applied to Molecular Modeling. in New Methods in Drug Research*; Makriyannis, A. Prous, R., Ed.: Barcelona, Spain, 1986; Vol. 2.
- Hahn, F. E. in *Antibiotic III. Mechanism of Action of Antibiotic and Antitumor Agents*; Corcoran, J. W.; Hahn, F. E., Eds.; Springer-Verlag: New York, U.S.A., 1975; p 79.
- Arcamonen, F.; Orezzi, P. G.; Barbieri, W.; Niccollella, V.; Penco, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1097.
- (a) Reinert, K. E.; Thorson, H. *Stud. Biophys.* **1970**, *24*, 319. (b) Wartell, R. W.; Larson, J. E.; Well, R. D. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6179. (c) Zimmer, C. H. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1975**, *15*, 285. (d) 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 (e) Zimmer, C.; Marck, C.; Schneider, C.; Guschlbauer, W. *Nucl. Acids Res.* **1979**, *7*, 2831. (f) Patel, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1982**, *79*, 6424. (g) Kopka, M. L.; Yoon, C.; Good-

- sell, D.; Pjurra, P.; Dickerson, R. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 1376.
5. (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. *Organic preparations and procedures INT.* 1989; Vol. 21 p 1. (d) Lown, J. W. *Anti-Cancer Drug Design*, **1988**, *3*, 25.
6. Lee, H. M.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1994**, *38*, 21.
7. Del Bene, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3617.
8. Kabir, S.; Anne-Marie, S. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1142.
9. (a) Lee, M.; Shea, R. G.; Hartley, J. A.; Lown, J. W. *Journal of molecular recognition* **1989**, *2*, 6. (b) Lee, M.; Krowicki, K.; Shea, R. G.; Lown, J. W., *Journal of molecular recognition* **1989**, *2*, 84.
10. (a) Zakrzewska, K.; Lavery, R.; Pullman, B. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1987**, *4*, 833. (b) Zakrzewska, K.; Lavery, R.; Pullman, B. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1988**, *5*, 1043. (c) Zakrzewska, K.; Lavery, R.; Pullman, B. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1988**, *6*, 331.
11. Lee, H. M.; Lee, S. E.; Chang, M. S.; Park, B. K.; Lee, G. Y. *J. Kor. Chem. Soc.* **1995**, *39*, 7, 493.
12. Lee, G. Y.; Lee, H. M. *J. Kor. Chem. Soc.* **1998**, *42*, 1, 1.
13. Ostlund, N. HyperChem, Autodesk, Inc., Sausalito, CA, 1993.
14. 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.
15. Sutton, L. E. *Interatomic distance*; Chemical Society London, U. K., 1958; M162.
16. Catalan, J. Mo. O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4379.
17. Del Bene, J. E.; Cohen, I. *J. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5285.