

## Benzenesulfonyl 유도체들의 구조와 *Staphylococcus aureus*에 대한 항균력

김보수·이성희·정우태·강영기\*

충북대학교 약학과, \*충북대학교 자연과학대학 화학과  
(Received November 21, 1989)

### Conformation and Antibacterial Activity on *Staphylococcus aureus* of Some Benzenesulfonyl Analogues

Bo Soo Kim, Sung Hee Lee, Uoo Tae Chung and Young Kee Kang\*

Department of Pharmacy, \*Department of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea

**Abstract**—The conformation and activity of the four benzenesulfonyl analogues of 4-aminobenzenesulfonamide, 4-aminobenzenesulfonic acid, 4-methylbenzenesulfonamide, and 4-methylbenzenesulfonic acid with antibacterial activity on *Staphylococcus aureus* were studied using an empirical potential function (ECEPP/2) and the hydration shell model. The conformational energies were minimized from the starting conformations which included possible combinations of torsion angles in each molecule. To understand the hydration effect on the conformation of the molecule in aqueous solution, the hydration free energy of each group was calculated and compared each other. The conformational entropies of low-free-energy conformation of benzenesulfonyl analogues were computed by a harmonic approximation. From the correlation of lowest-free-energy conformation of each compound and its antibacterial activity, it was found that the hydration of sulfonyl groups and the substituents are the decisive factors to show antibacterial activities.

**Keywords** □ Conformation, antibacterial activity, benzenesulfonyl analogues

생체에 작용하는 분자의 구조와 기능과의 관계를 규명하기 위하여 여러 생체분자들에 대한 구조분석 연구가 다양한 방법으로 진행되어 왔다.<sup>1-6)</sup> 최근들어 생체에 작용하는 분자에 대한 구조분석 결과와 생물학적 또는 생리학적 특성들 간의 상관관계가 SAR (Structure-Activity Relationship)이라 하는 이론적 방법들을 사용해 연구되어져 왔으며, 이 방법은 짧은 기간내에 많은 분자의 활성을 예측할 수 있다는 장점을 갖고 있다.<sup>5,7,8)</sup> 따라서, 기존의 SAR 방법들을 이용하여 생체분자의 활성과 구조와의 관계를 규명하고자 하였지만, 그 결과는 일반적으로 별로 좋지 않았다.<sup>7,9)</sup> 그 이유는 생체에 작용하는 물질의 기능이 분자의 삼차원적 구조, 즉 conformation과 밀접하게 관련되어 있는데, 기존의 SAR 방

법들은 단순히 분자의 화학구조 (chemical structure)만을 고려했기 때문이다.<sup>1,2)</sup>

생체계에서 용매로서 작용하는 물이 분자의 conformation에 많은 영향을 주지만 기존의 SAR 방법들은 용매로서의 물의 효과를 고려하지 않았는데 그것은 용질로서의 생체분자와 용매로서의 물과의 상호작용에 대한 효율적인 이론이 없었기 때문이다. 이와 같은 기존의 SAR 방법들이 갖고 있는 문제점들은 "hydration shell model"<sup>10-13)</sup> 방법을 사용하여 극복할 수 있었고, 수화자유에너지와 생체분자의 conformation 변화에 대한 분자간 상호작용 에너지를 계산하여 수용액에서 생체분자의 가장 안정한 삼차원적 구조를 얻을 수 있다.

Benzenesulfonyl 유도체들은 1935년 이후

antibacterial agent로 잘 알려져 있고,<sup>14,15)</sup> 자세한 반응기전이 밝혀졌으며,<sup>16-18)</sup> 여러 가지 SAR 방법으로 연구되어져 왔다.<sup>19-23)</sup> 그러나 요로결석, 수종의 allergy 반응 등의 부작용과 체내에서의 짧은 반감기 등<sup>14,15,24)</sup>의 문제점 등이 아직도 남아있다. 본 연구에서는 Morizo와 Sadasuke<sup>25)</sup>가 *Staphylococcus aureus*에 대하여 실험한 benzenesulfonyl 유도체들의 antibacterial activity와 empirical potential function인 "ECEPP/2"<sup>26)</sup>와 "hydration shell model"<sup>10-13)</sup>을 이용하여 얻어진 최저 자유에너지 conformation들과의 상관관계를 규명하였다.

### 이론적 방법

본 연구에 사용한 분자의 geometry는 benzenesulfonyl 유도체들과 비슷한 구조를 갖는 분자들의 X-ray diffraction 결과의 값들을 사용하였으며,<sup>27)</sup> 분자내 원자들의 Cartesian coordinates는 Thompson 방법<sup>28)</sup>으로 구하였고, 분자의 dipole moment와 각 원자의 partial atomic charge는 반경험 분자궤도 계산방법인 CNDO/2(ON) method<sup>29)</sup>를 사용하여 계산하였다.

본 연구에서 분자내 상호작용에너지는 ECEPP/2 potential<sup>26)</sup>을 사용하여 계산하였는데, 이 potential의 계수들은 여러 작용기를 갖는 유기분자들의 물리적 성질과 열역학적 성질들을 재현할 수 있도록 최적화 된 것이다. 그리고 단지 분자의 torsion angle들만을 변화시키면서 분자의 구조변화에너지를 계산하였다.

이 때 분자내 전체에너지( $E_{tot}$ )는 정전기에너지( $E_{es}$ ), 비결합에너지( $E_{nb}$ ) 그리고, 비틀림에너지( $E_{tor}$ ) 항들의 합으로써 구해진다.

$$E_{tot} = E_{es} + E_{nb} + E_{tor} \quad (1)$$

정전기에너지(electrostatic energy)는 다음과 같이 주어진다.

$$E_{es} = \sum_{i < j} q_i q_j / \epsilon r_{ij} \quad (2)$$

식 (2)에서  $r_{ij}$ 는 상호작용하는 원자  $i$ 와  $j$ 간의 거리,  $q_i$ 와  $q_j$ 는 원자  $i$ 와  $j$ 에 대한 partial atomic charge 그리고  $\epsilon$ 는 투전상수로서 2를 사용했다.

비결합에너지(nonbonded energy)는 다음과 같이 주어진다.

$$E_{nb} = \sum_{i < j} (FA_{ij}/r_{ij}^{12} - C_{ij}/r_{ij}^6) \quad (3)$$

식 (3)에서  $A_{ij}$ 는 반발계수, 그리고  $C_{ij}$ 는 Slater-Kirkwood 식을 사용하여 계산되는 인력계수이다.  $F$ 는 반발력 보정인자로서 1-4 상호작용에 대해서는 0.5, 그리고 1-5와 그 이외의 상호작용에 대해서는 1을 사용하였다.<sup>26)</sup> 만일 원자  $i$ 와  $j$ 가 수소결합을 하는 경우에는, 비결합 상호작용에너지는 다음 potential을 사용하여 계산하였다.

$$E_{nb} = \sum_{i < j} (A'_{ij}/r_{ij}^{12} - B_{ij}/r_{ij}^{10}) \quad (4)$$

비틀림에너지(torsional energy)는 다음과 같은 주기함수로서 주어진다.

$$E_{tor} = \sum_{\phi} (V_0/2) (1 \pm \cos n\phi) \quad (5)$$

식 (5)에서  $\phi$ 는 torsion angle,  $V_0$ 는 potential 장벽높이, 그리고  $n$ 은 주기성을 나타낸다. 이 때 부호  $\pm$ 는 torsion angle의 종류에 따라 선택된다. 자세한 potential 함수들의 계수들은 ref. 30에 수록되어 있다.

수화자유에너지는 "hydration shell model"<sup>10-13)</sup>을 사용하여 계산하였는데, 원자들 혹은 원자단들에 대한 수화자유에너지 변화의 합으로 계산하였다.

$$\Delta G_{hyd}^{(k)} = \sum_i \Delta G_{hyd,i}^{(k)} \quad (6)$$

식 (6)에서  $k$ 는  $k$ 번째 conformation이고,  $i$ 는 수용액내 원자 또는 원자단을 나타낸다. 그리고  $\Delta G_{hyd,i}$ 는 다음과 같이 정의된다.

$$\Delta G_{hyd,i} = (\Delta g_{h,i} + \Delta g_{p,i}) V_{wa,i} \quad (7)$$

식 (7)에서  $\Delta g_{h,i}$ 는 원자나 원자단에 대한 수화자유에너지 밀도이고,  $\Delta g_{p,i}$ 는 극성원자나 원자단  $i$ 의 물분자들이 주위의 다른 극성원자나 원자단에 의하여 극성화되는 극성자유에너지 밀도이다. 그리고  $V_{wa,i}$ 는 원자나 원자단  $i$ 의 water-accessible 부피를 나타낸다.

각 conformation의 상호작용에너지( $E_{tot}$ )는 분자내 모든 torsion angle들을 변화시키면서 "variable metric" method인 SUMSL<sup>31)</sup>을 사용하여 최소화하였다. 이 때 절대함수, 상대함수와 각

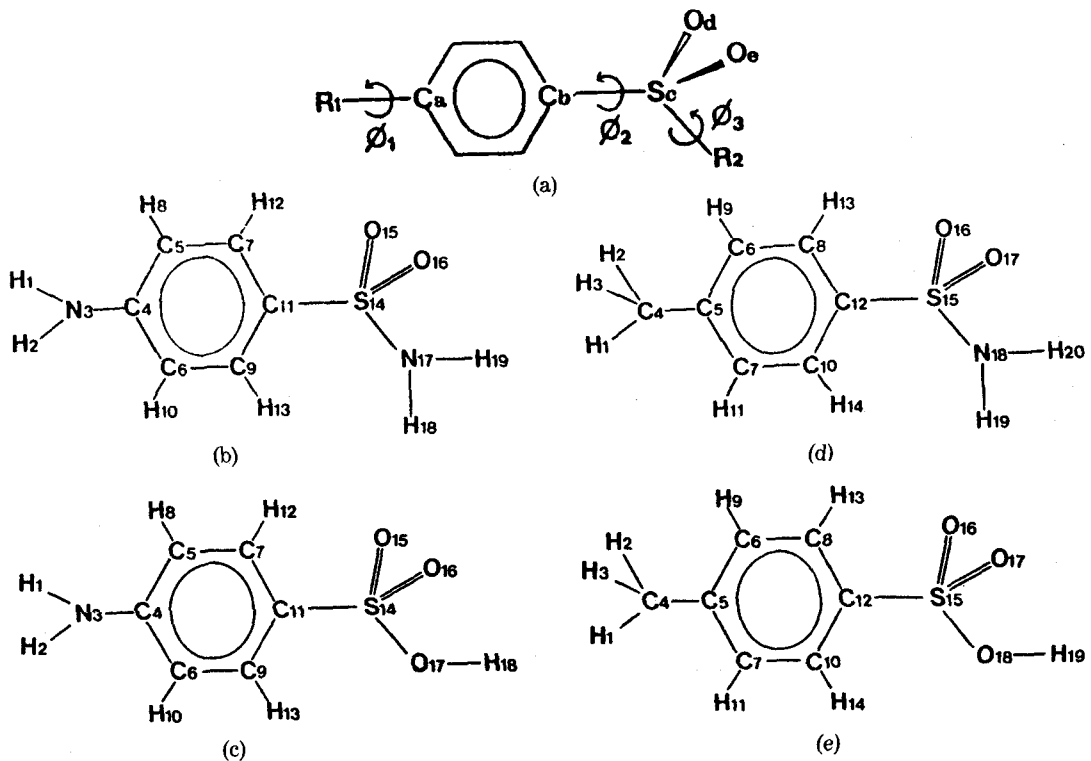


Fig. 1—(a) Definition of functional groups and torsion angles. Chemical structure of (b) 4-aminobenzensulfonamide (ABS), (c) 4-aminobenzensulfonic acid (ABSA), (d) 4-methylbenzensulfonamide (MBS), and (e) 4-methylbenzensulfonic acid (MBSA).

변수들의 수렴한계는  $1.0 \times 10^{-8}$  kcal/mol,  $1.0 \times 10^{-5}$  kcal/mol 과  $1.0 \times 10^{-4}$  degree 를 사용하였다.

그리고 각 최소 에너지 상태의 conformational entropy 는 harmonic method<sup>32)</sup>에 근거하여, 수치 해석으로 계산된 hessian matrix 의 원소들을 사용하여 얻어졌다. 이 때 off-diagonal 과 diagonal 원소들은 각각 seven-point 식과 five-point 식을 사용하였고,<sup>33)</sup> 각 변수의 step size 는 1°로 하였다.

또한 각 conformation 의 규격화된 statistical weight 는 다음 식을 이용해 계산하였다.

$$\omega_k = Q^{-1} \exp(-\Delta G_{tot}^{(k)} / RT) \quad (8)$$

식 (8)에서  $\Delta G_{tot}^{(k)}$  는 수화된 상태에서  $k$  번째 conformation 의 전체 자유에너지로서 분자내 상호작용에너지, 수화자유에너지와 conformational entropy 기여의 합으로 계산하였고,  $R$  은 기체상수이고,  $T$  는 실온(298°K)이다. 이 때  $Q$  는 다음과 같이 주어진다.

$$Q = \sum_k \exp(-\Delta G_{tot}^{(k)} / RT) \quad (9)$$

### 계산

4개의 benzenesulfonyl 유도체들에 대한 수용액에서의 안정한 구조를 결정하기 위하여 앞에서 설명한 이론을 토대로 만들어진 computer program 인 CONBIO<sup>34)</sup>를 이용하여 계산을 수행하였다.

본 연구에 사용된 benzenesulfonyl 유도체들의 구조와 torsion angle 변수들을 Fig. 1에 나타내었으며, 그리고 torsion angle 의 정의를 Table I에 수록하였다. 이 유도체들을 선정한 이유는 sulfa 제의 작용요인이 특정 화합물의 화학적 성질보다는 오히려 물리적 성질, 즉 분자의 구조에 많이 의존하고 있으므로,<sup>5,35)</sup> 서로 다른 치환체를 도입시켰을 때 나타나는 구조변화와 antibacterial activity 를 비교해 봄으로써, antibacterial agent 로서 가장 적합한 구조를 결정하고자 하였다. 본 연구에 사용

**Table I**—Definition of Torsion Angles of Four Benzenesulfonyl Analogues.<sup>a</sup>

Compound	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$
ABS	H <sub>1</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub> -S <sub>14</sub> -O <sub>15</sub>	C <sub>11</sub> -S <sub>14</sub> -N <sub>17</sub> -H <sub>18</sub>
ABSA	H <sub>1</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub> -S <sub>14</sub> -O <sub>15</sub>	C <sub>11</sub> -S <sub>14</sub> -O <sub>17</sub> -H <sub>18</sub>
MBS	H <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	C <sub>10</sub> -C <sub>12</sub> -S <sub>15</sub> -O <sub>16</sub>	C <sub>12</sub> -S <sub>15</sub> -N <sub>18</sub> -H <sub>19</sub>
MBSA	H <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	C <sub>10</sub> -C <sub>12</sub> -S <sub>15</sub> -O <sub>16</sub>	C <sub>12</sub> -S <sub>15</sub> -O <sub>18</sub> -H <sub>19</sub>

a Each torsion angle corresponds a rotational angle around middle two atoms. See the Fig. 1b-e for details.

한 4-aminobenzenesulfonamide (ABS), 4-aminobenzenesulfonic acid (ABSA), 4-methylbenzenesulfonamide (MBS), 그리고 4-methylbenzenesulfonic acid (MBSA)들에 대하여 각각 3개의 torsion angle을 변수들로 정의하였다.

이 정의된 torsion angle들을 변화시키면서 앞절의 식 (1)-(7)들을 이용하여 수용액에서 각 분자의 자유에너지, 즉 ECEPP/2 에너지와 수화자유에너지의 합을 계산하였다. 최소화하는 과정에서 자유에너지를 최소화하지 않고 단지 분자내 상호작용에너지만을 최소화하였는데, 그 이유는 자유에너지를 최소화하기 위해서는 computer 계산에 많은 시간이 요구되고 실제로 여러 생체분자에 대한 계산결과들<sup>36)</sup>이 수화에 의해 분자의 구조가 크게 변하지 않는다는 사실을 보여주기 때문이다.

모든 가능성 있는 구조에 대한 결과를 얻기 위해서는 최소화하는 과정에서 모든 torsion angle들이 가질 수 있는 가능한 값들을 모두 초기변수들로 사용하여야 하는데, 본 연구에서는 유도체들의 초기변수들은 가장 가능한 torsion angle들만을 초기 torsion angle들로 선택하였다. 따라서 ABS, ABSA, MBS 그리고 MBSA의 torsion angle인  $\phi_1$ ,  $\phi_2$  그리고  $\phi_3$ 에 대하여 모두 0°, ±90° 그리고 180°를 초기값들로 택하고, 각각의 분자에 대하여 4<sup>3</sup>, 즉 64개씩의 초기 conformation의 상호작용에너지를 최소화하였다.

### 결과 및 고찰

본 연구는 항균력을 나타내는 benzenesulfonyl 유도체들이 receptor site와 상호작용을 할 때 수

용액에서 갖는 낮은 자유에너지 conformation을 그대로 유지할 것이라는 가정하에서 구조와 항균력을 비교하였다.

### 1. Conformation analysis

4-Aminobenzenesulfonamide (ABS) - 64개 초기 conformation들에 대하여 최소화하여 얻은 낮은 에너지 상태 중에서 최저 전체 자유에너지를 갖는 conformation  $eg^-g^+$ 에 대한 상대 전체 자유에너지값이 3.0 kcal/mol 이하인 conformation들의 각 torsion angle과 각 에너지성분들을 Table II에 수록하였다.

각 conformation은 conformational letter code인  $t$ ,  $e$ ,  $g^+$ 와  $g^-$ 는 각각  $120^\circ < t \leq 180^\circ$  또는  $-180^\circ \leq t < -120^\circ$ ,  $30^\circ < g^+ \leq 120^\circ$ ,  $-120^\circ \leq g^- < -30^\circ$  그리고  $-30^\circ \leq e \leq 30^\circ$ 로 나타내었다. Table II에서 최소화된 torsion angle들을 보면  $\phi_1$  (H<sub>1</sub>-N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)은 주어진 초기값에서 변하지 않았으나,  $\phi_2$  (C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>-S<sub>14</sub>-O<sub>15</sub>)와  $\phi_3$  (C<sub>11</sub>-S<sub>14</sub>-N<sub>17</sub>-H<sub>18</sub>)는 많이 변했음을 알 수 있다. 즉  $\phi_2$ 는 낮은 에너지 conformation에서는 별로 변하지 않았고, 높은 에너지 conformation에서는 많은 변화가 있음을 보여준다. 이 13개의 낮은 에너지 conformation들 중에서,  $eg^-g^+$ ,  $eg^+g^+$ ,  $tg^+g^+$ ,  $tg^-g^+$ ,  $etg^+$  그리고  $ttg^+$  즉 6개가 가장 가능한 구조(즉, 상대 전체 자유에너지  $\Delta G_{tot} < 1.0$  kcal/mol)임을 알 수 있다. 그리고 최저 자유에너지 conformation  $eg^-g^+$ 의 입체구조를 Fig. 2(a)에 나타내었다. Table II로부터 6개의 가능한 conformation들에 있어서  $\Delta G_{tot}$ 의 차이는 주로  $\Delta E_{nb}$ 와  $\Delta E_{es}$ 의 기여에 의한 것이고,  $\Delta \Delta G_{hyd}$ 도 약하게 기여해 주고 있음을 알 수 있었으며, 그리고  $\Delta \Delta G_{hyd}$ ,  $\Delta E_{es}$ , 그리고  $-T\Delta S$ 가 커짐으로서 에너지가 높은 불안한 conformation이 되는 사실로부터 이들이 ABS의 낮은 자유에너지 conformation을 유지하는데 중요한 요인임을 알 수 있었다.

가장 가능한 구조(상대 전체 자유에너지  $\Delta G_{tot} < 1.0$  kcal/mol)로 나타난 6개의 conformation이 갖는 torsion angle을 보면,  $\phi_1$ 은 *eclipse*와 *trans*,  $\phi_2$ 는 *gauche*와 *trans* 그리고  $\phi_3$ 는 *gauche* 형태를 갖는 것을 알 수 있었다. 이 때  $\phi_3$ 의 *gauche* 형태는 강한 분자내 수소결합은 형성하지 않으나 SO<sub>2</sub>의 O와 NH<sub>2</sub>의 H와의 정전기적 상호

**Table II**—Energetics and Torsion Angles of Low-Free-Energy Conformations of 4-Aminobenzenesulfonamide (ABS).<sup>a,b</sup>

Conf.	Torsional Angle <sup>d</sup>			$\Delta G_{tot}^e$	$\omega^f$	$\Delta \Delta G_{hyd}^g$	$\Delta G^h$	$-T\Delta S^i$	$\Delta E_{tor}^j$	$\Delta E_{es}^k$	$\Delta E_{nb}^l$	$\Delta E_{tor}^m$
	Letter code <sup>c</sup>	$\phi_1$	$\phi_2$									
e g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	0	-61	56	.000	.201	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
e g <sup>+</sup> g <sup>+</sup>	0	60	59	.035	.189	-.001	.024	-.011	.035	.026	.009	.000
t g <sup>+</sup> g <sup>+</sup>	-180	60	59	.104	.168	-.001	.087	-.019	.106	.021	.085	-.001
t g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	-180	-60	55	.140	.158	.001	.139	.000	.139	.065	.075	-.001
e t g <sup>+</sup>	0	-180	56	.343	.113	.005	.199	-.139	.338	.043	.296	-.001
t t g <sup>+</sup>	-180	180	58	.470	.091	.005	.327	-.138	.465	.094	.372	-.001
e g <sup>-</sup> g <sup>-</sup>	0	-62	-83	1.435	.018	.788	.670	.023	.647	.798	-.157	.006
t g <sup>-</sup> g <sup>-</sup>	-180	-62	-83	1.584	.014	.786	.819	.021	.798	.872	-.078	.004
e g <sup>+</sup> t	0	62	-150	1.622	.013	.860	.800	.038	.762	.932	-.174	.004
t g <sup>+</sup> t	-180	62	-150	1.661	.012	.858	.844	.041	.803	.897	-.098	.004
e g <sup>+</sup> g <sup>-</sup>	0	67	-95	1.707	.011	.790	1.077	.160	.916	.884	-.040	.072
t g <sup>+</sup> g <sup>-</sup>	-180	67	-96	1.751	.010	.792	1.112	.154	.958	.854	.033	.071
e t t	0	-160	-135	2.927	.001	.858	2.919	.849	2.070	1.048	.538	.484

a Energies are in Kcal/mol, and free energies and entropic contributions are calculated at 298 °K.

b Only the conformations with the relative total free energy to that of conformation eg<sup>-</sup>g<sup>+</sup>  $\Delta G_{tot} < 3.0$  Kcal/mol are listed.

c Each conformation is defined by three torsion angles of  $\phi_1$ ,  $\phi_2$ , and  $\phi_3$  defined in Fig. 1a and Table I;  $-30^\circ \leq e \leq 30^\circ$ ,  $-120^\circ \leq g < -30^\circ$ ,  $30^\circ < g^+ \leq 120^\circ$   $120^\circ < t \leq 180^\circ$  or  $-180^\circ \leq t < -120^\circ$ .

d Units are in degree.

e The total free energy of each conformation in the hydrated state;  $\Delta G_{tot} = G_{tot} - G_{tot}^\circ$ ,  $G_{tot}^\circ = -43.733$  Kcal/mol.

f Normalized statistical weight.

g Intramolecular interaction energy change;  $\Delta E = E - E^\circ$ ;  $E^\circ = E_{es}^\circ + E_{nb}^\circ + E_{tor}^\circ = -21.000$  Kcal/mol.

h Free energy change;  $\Delta G = \Delta E - T\Delta S$ ,  $G^\circ = 1.091$  Kcal/mol.

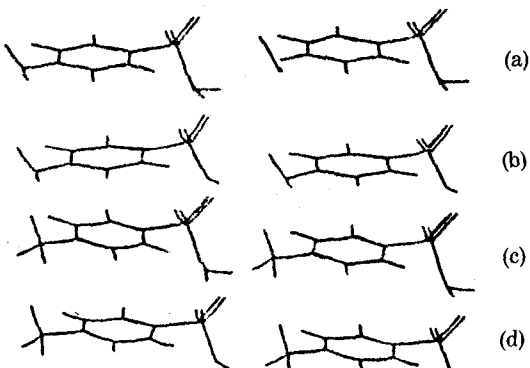
i Conformational entropic contribution.

j Hydration free energy of each conformation;  $\Delta \Delta G_{hyd} = \Delta G_{hyd} - \Delta G_{hyd}^\circ$ ,  $\Delta G_{hyd}^\circ = -22.733$  Kcal/mol.

k Electrostatic energy change;  $\Delta E_{es} = E_{es} - E_{es}^\circ$ ,  $E_{es}^\circ = -17.862$  Kcal/mol.

l Nobonded energy change;  $\Delta E_{nb} = E_{nb} - E_{nb}^\circ$ ,  $E_{nb}^\circ = -3.139$  Kcal/mol.

m Torsional energy change;  $\Delta E_{tor} = E_{tor} - E_{tor}^\circ$ ,  $E_{tor}^\circ = 0.001$  Kcal/mol.



**Fig. 2**—Stereoview of the lowest-free-energy conformation of

- (a) ABS, eg<sup>-</sup>g<sup>+</sup>; (b) ABSA, eg<sup>-</sup>g<sup>+</sup>;  
(c) MBS, tg<sup>+</sup>g<sup>+</sup>; (d) MBSA, g<sup>-</sup>g<sup>-</sup>g<sup>+</sup>

작용에 기인함을 알 수 있다.

**4-Aminobenzenesulfonic acid(ABSA)**—최저 전체 자유에너지를 갖는 conformation eg<sup>-</sup>g<sup>+</sup>에 대한 상대 전체 자유에너지값이 3.0 kcal/mol 이한 conformation들의 각 torsion angle과 각 에너지성분들을 Table III에 수록하였다.

최소화된 conformation들의 torsion angle들을 보면 ABS와 마찬가지로  $\phi_1$  ( $H_1-N_3-C_4-C_5$ )과  $\phi_2$  ( $C_9-C_{11}-S_{14}-O_{15}$ )는 초기값으로부터 별로 변하지 않았으나,  $\phi_3$  ( $C_{11}-S_{14}-O_{17}-H_{18}$ )는 많이 변했음을 알 수 있다. 이는 치환체인 -OH기의 H와 SO<sub>2</sub>의 O와의 정전기적 상호작용에 기인하는 것으로 생각되어진다. 이 16개의 낮은 에너지 conformation들

**Table III**—Energetics and Torsion Angles of Low-Free-Energy Conformations of 4-Aminobenzenesulfonic acid (ABSA).<sup>a,b</sup>

Conf.	Torsional Angle <sup>d</sup>			$\Delta G_{tot}^e$	$\omega^f$	$\Delta \Delta G_{hyd}^g$	$\Delta G^h$	$-T\Delta S^i$	$\Delta E_{tot}^j$	$\Delta E_{es}^k$	$\Delta E_{nb}^l$	$\Delta E_{tor}^m$		
	Letter	code <sup>c</sup>	$\phi_1$										$\phi_2$	$\phi_3$
e	g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	0	-61	45	.000	.084	.000	.000	.000	.000	.000	.000	
e	g <sup>+</sup>	g <sup>-</sup>	0	61	-44	.038	.079	.001	.011	-.026	.037	.020	.017	.000
e	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	0	61	44	.040	.079	.018	.018	-.004	.022	.038	-.016	.000
e	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	0	-61	-43	.051	.077	.022	.010	-.019	.029	.041	-.012	.000
t	g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	-180	-61	43	.126	.068	-.006	.112	-.020	.132	.050	.082	.000
t	g <sup>+</sup>	g <sup>-</sup>	-180	61	-44	.133	.067	.003	.107	-.023	.130	.040	.090	.000
t	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	-180	61	44	.138	.067	.020	.117	-.001	.118	.061	.056	.000
e	t	g <sup>+</sup>	0	180	43	.148	.066	.003	.083	-.063	.146	.012	.134	-.001
e	t	g <sup>-</sup>	0	-180	-44	.158	.065	.012	.084	-.062	.146	.009	.138	-.001
t	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	-180	-61	-44	.160	.064	.024	.126	-.010	.136	.074	.062	.000
t	g <sup>-</sup>	e	-180	-61	0	.172	.063	-.063	.067	-.168	.235	-.002	.237	.000
e	t	e	0	-180	0	.183	.062	-.064	.032	-.215	.247	-.054	.302	-.001
t	t	g <sup>+</sup>	-180	180	44	.253	.055	.006	.195	-.053	.247	.042	.206	-.001
t	t	g <sup>-</sup>	-180	-180	-43	.282	.052	.006	.192	-.083	.275	.057	.220	-.001
t	t	e	-180	180	-1	.298	.051	-.064	.139	-.222	.361	-.015	.377	-.001
t	e	e	-180	0	0	2.856	.000	-.055	2.870	-.040	2.910	-.044	.956	1.999

a, b, c, d, f, i See the footnotes of Table II.

e  $G_{tot}^\circ = -44.672$  Kcal/mol.g  $E^\circ = -20.458$  Kcal/mol.h  $g^\circ = 1.522$  Kcal/mol.j  $\Delta G_{hyd}^\circ = -24.214$  Kcal/mol.k  $E_{es}^\circ = -17.279$  Kcal/mol.l  $E_{nb}^\circ = -3.180$  Kcal/mol.m  $E_{tor}^\circ = 0.001$  Kcal/mol.

은 *tee*를 제외하고는 모두 가능한 구조(즉, 상대 전체 자유에너지  $\Delta G_{tot} < 1.0$  kcal/mol)임을 알 수 있다. 그리고 최저 자유에너지 conformation *eg<sup>-</sup>g<sup>+</sup>*의 입체구조를 Fig. 2(b)에 나타내었다. Table III으로부터 이 가능한 conformation들에 있어서  $\Delta G_{tot}$ 의 차이는 ABS와 마찬가지로 주로  $\Delta E_{nb}$ 와  $\Delta E_{es}$  그리고  $-T\Delta S$ 의 기여에 의한 것임을 알 수 있었다. 그러나 ABSA는 ABS에 비하여 낮은 자유에너지 conformation을 유지하는데 수화( $\Delta \Delta G_{hyd}$ )가 큰 영향을 주지않았다.

가장 가능한 구조로 나타난 conformation들이 갖는 torsion angle을 보면,  $\phi_1$ 과  $\phi_2$ 는 ABS와 마찬가지로 *eclipse*와 *trans* 그리고 *gauche*와 *trans* 형태로 나타났지만,  $\phi_3$ 는 *gauche*와 *eclipse* 형태를 갖는 것을 알 수 있었으며, ABSA와 ABS의  $\phi_3$ 가 다르게 나타나는 것으로 볼 때 이들의 항균력이 다를 것임을 예측할 수 있었다.

#### 4-Methylbenzenesulfonamide(MBS)—최저

전체 자유에너지를 갖는 conformation *tg<sup>+</sup>g<sup>+</sup>*에 대한 상대 전체 자유에너지값이 3.0 kcal/mol 이하인 conformation들의 각 torsion angle과 각 에너지 성분들을 Table IV에 수록하였다. 이 20개의 낮은 에너지 conformation들 중에서, 13개만이 가장 가능한 구조(즉, 상대 전체 자유에너지  $\Delta G_{tot} < 1.0$  kcal/mol)임을 알 수 있다. 그리고 MBS의 최저 자유에너지 conformation *tg<sup>+</sup>g<sup>+</sup>*의 입체구조를 Fig. 2(c)에 나타내었다.

Table IV로부터 MBS는 낮은 자유에너지 conformation을 유지하는데  $\Delta E_{es}$ 와  $\Delta \Delta G_{hyd}$ 가 중요한 기여를 해주고 있으며, MBS의 가능한 conformation들에 대한 모든 에너지 경향성이 ABS와 유사하게 나타남을 알 수 있었다. 그리고 가장 가능한 conformation이 갖는 torsion angle을 보면,  $\phi_1$ (H<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)은 주로 *gauche*와 *trans*,  $\phi_2$ (C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>-S<sub>15</sub>-O<sub>16</sub>)는 *gauche*와 *trans* 그리고  $\phi_3$ (C<sub>12</sub>-S<sub>15</sub>-N<sub>18</sub>-H<sub>19</sub>)는 *gauche* 형태를 갖는

Table IV—Energetics and torsion angles of low free energy conformations of 4-Methylbenzenesulfonamide (MBS).<sup>a,b</sup>

Conf.	Torsional Angle <sup>d</sup>												
	Letter code <sup>c</sup>	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\Delta G_{tot}^e$	$\omega^f$	$\Delta \Delta G_{hyd}^g$	$\Delta G^h$	$-T\Delta S^i$	$\Delta E_{tot}^j$	$\Delta E_{es}^k$	$\Delta E_{nb}^l$	$\Delta E_{tor}^m$
t	g <sup>+</sup> g <sup>+</sup>	160	60	59	.000	.090	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup> g <sup>+</sup>	40	60	59	.000	.090	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup> g <sup>+</sup>	80	60	59	.000	.090	.000	-.031	-.032	.001	.001	.000	.000
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	-40	-60	54	.007	.089	.003	.044	.039	.005	.019	-.014	.000
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	-81	-60	54	.007	.089	.003	.002	-.003	.005	.019	-.014	.000
t	g <sup>+</sup> g <sup>+</sup>	178	60	59	.008	.089	.000	-.152	-.160	.008	.001	.007	.000
t	g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	160	-60	54	.009	.089	.003	-.052	-.058	.006	.020	-.015	.000
t	g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	-179	-60	54	.015	.088	.003	-.179	-.191	.012	.019	-.007	.000
e	g <sup>-</sup> g <sup>+</sup>	0	-60	54	.071	.080	.003	.291	.223	.068	.020	.049	.000
g <sup>+</sup>	t g <sup>+</sup>	39	-180	57	.481	.040	.006	.306	-.170	.475	.087	.388	.000
g <sup>+</sup>	t g <sup>+</sup>	80	-180	57	.483	.040	.006	.287	-.191	.478	.090	.388	.000
t	t g <sup>+</sup>	160	-180	57	.485	.040	.006	.335	-.145	.480	.092	.388	.000
t	t g <sup>+</sup>	-179	-180	57	.492	.039	.006	.226	-.261	.487	.092	.395	.000
t	g <sup>-</sup> g <sup>-</sup>	-159	-61	-82	1.452	.008	.794	.606	-.052	.658	.831	-.175	.002
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup> g <sup>-</sup>	-80	-61	-82	1.452	.008	.794	.621	-.037	.658	.831	-.175	.003
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup> g <sup>-</sup>	-40	-61	-82	1.453	.008	.794	.581	-.078	.659	.832	-.176	.003
t	g <sup>-</sup> g <sup>-</sup>	-179	-61	-82	1.459	.008	.794	.497	-.169	.666	.831	-.168	.003
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup> t	80	61	-148	1.599	.006	.875	.718	-.006	.724	.924	-.201	.001
t	g <sup>+</sup> t	160	61	-147	1.600	.006	.876	.711	-.013	.724	.924	-.202	.002
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup> g <sup>-</sup>	80	66	-93	1.633	.006	.788	.972	.127	.843	.861	-.069	.053

a, b, c, d, f, i See the footnotes of Table II.

g  $E^\circ = -23.282$  Kcal/mol.

h  $G^\circ = 1.568$  Kcal/mol.

j  $\Delta G_{hyd}^\circ = -16.481$  Kcal/mol.

e  $G_{tot}^\circ = -39.762$  Kcal/mol.

k  $E_{es}^\circ = -19.914$  Kcal/mol.

l  $E_{nb}^\circ = -3.368$  Kcal/mol.

m  $E_{tor}^\circ = 0.000$  Kcal/mol.

것을 알 수 있었다. 즉 ABS와 비교해 볼 때 단지  $\phi_1$ 만이 다르게 나타남을 알 수 있는데 이것은  $-NH_2$ 가 대신  $-CH_3$ 가 치환되어진 결과로 생각되어진다. 이와 같은 결과로 볼 때 만일 receptor와 의 binding site가  $\phi_2$ 와  $\phi_3$  주위라면 ABS와 MBS의 항균력이 유사할 것으로 예측되어진다.

**4-Methylbenzenesulfonic acid(MBSA)**—최저 전체 자유에너지를 갖는 conformation  $g^-g^-g^+$ 에 대한 상대 전체 자유에너지값이 3.0 kcal/mol 이하인 conformation들만의 각 torsion angle과 각 에너지성분들을 Table V에 수록하였다. 최소화된 conformation들의 torsion angle들을 보면  $\phi_1$  ( $H_1-C_4-C_5-C_6$ )은 MBS의  $\phi_1$ 과 유사하게, 그리고  $\phi_2$  ( $C_{10}-C_{12}-S_{15}-O_{16}$ )와  $\phi_3$  ( $C_{12}-S_{15}-O_{18}-H_{19}$ )는

ABSA의  $\phi_2$ ,  $\phi_3$ 와 유사하게 나타났으며, 이 24개의 낮은 자유에너지 conformation들은 모두 가능한 구조(즉, 상대 전체 자유에너지  $\Delta G_{tot} < 1.0$  kcal/mol)임을 알 수 있었다. 그리고 최저 자유에너지 conformation  $g^-g^-g^+$ 의 입체구조를 Fig. 2(d)에 나타내었다.

Table V로부터 MBSA의 가능한 conformation들의 모든 에너지 경향성이 MBS의 경우와 유사하게 나타났으며, MBSA도 ABSA와 마찬가지로 수화( $\Delta \Delta G_{hyd}$ )가 낮은 자유에너지 conformation을 유지하게 하는데 별 영향을 주지않음을 알 수 있었다. 이와 같은 결과로 볼 때 MBSA는 MBS, ABSA의 유사한 성질을 가질 것으로 예측되므로 항균력도 유사하게 나타날 것으로 예측되어

**Table V**—Energetics and torsion angles of Low-Free-Energy conformations of 4-Methylbenzenesulfonic acid (MBSA).<sup>a,b</sup>

Conf.	Torsional Angles <sup>d</sup>			$\Delta G_{\text{tot}}^e$	$\omega^f$	$\Delta \Delta G_{\text{hyd}}^g$	$\Delta G^h$	$-T\Delta S^i$	$\Delta E_{\text{tot}}^j$	$\Delta E_{\text{es}}^k$	$\Delta E_{\text{nb}}^l$	$\Delta E_{\text{tor}}^m$		
	Letter code <sup>c</sup>	$\phi_1$	$\phi_2$										$\phi_3$	
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	-39	-61	44	.000	.047	.000	-.027	-.032	.000	.000	.000	.000
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	-80	61	44	.001	.047	.001	-.048	-.054	.001	.001	.000	.000
t	g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	-160	-61	44	.002	.047	.001	-.048	-.055	.002	.002	.000	.000
t	g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	-179	-61	44	.009	.046	.000	-.196	-.210	.009	.002	.008	.000
t	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	-160	61	44	.022	.045	.028	.000	.000	-.005	.015	-.019	.001
g <sup>-</sup>	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	-39	61	44	.022	.045	.026	-.032	-.033	-.004	.015	-.019	.001
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	81	61	44	.022	.045	.026	-.032	-.033	-.004	.015	-.018	.001
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	g <sup>-</sup>	39	61	-43	.024	.045	.004	-.048	-.073	.020	.004	.017	.000
g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	g <sup>-</sup>	80	61	-44	.026	.045	.005	-.041	-.067	.021	.005	.017	.000
t	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	178	61	44	.029	.045	.027	-.291	-.298	.002	.015	-.012	.001
t	g <sup>+</sup>	g <sup>-</sup>	178	61	-44	.034	.045	.005	-.140	-.174	.029	.006	.024	.001
t	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	-160	-61	-44	.034	.045	.029	-.087	-.096	.004	.021	-.016	.001
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	-40	-61	-44	.035	.044	.031	-.092	-.102	.005	.023	-.018	.001
g <sup>+</sup>	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	80	-61	-44	.037	.044	.031	-.021	-.032	.006	.024	-.018	.001
g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	-59	-61	-44	.045	.044	.033	-.107	-.124	.012	.026	-.013	.001
t	g <sup>-</sup>	e	-180	-61	0	.052	.043	-.059	-.182	-.297	.110	-.054	.165	.001
e	g <sup>+</sup>	g <sup>+</sup>	0	61	44	.084	.041	.026	.232	.168	.059	.014	.044	.001
e	g <sup>-</sup>	g <sup>-</sup>	1	-61	-44	.098	.040	.031	.216	.143	.068	.023	.045	.001
g <sup>+</sup>	t	g <sup>+</sup>	39	180	43	.206	.033	.000	.063	-.148	.205	-.011	.217	.001
g <sup>+</sup>	t	g <sup>+</sup>	80	180	43	.208	.033	.001	.089	-.123	.207	-.008	.216	.000
t	t	g <sup>+</sup>	-178	180	43	.218	.033	.003	-.070	-.290	.215	-.005	.221	.000
g <sup>-</sup>	t	g <sup>-</sup>	-40	-180	-43	.227	.032	.007	.038	-.187	.220	-.002	.223	.000
g <sup>+</sup>	t	g <sup>-</sup>	80	-180	-43	.228	.032	.005	.098	-.130	.223	-.002	.226	.000
t	t	g <sup>-</sup>	-179	-180	-43	.234	.032	.005	-.002	-.237	.230	-.002	.233	.000

a, b, c, d, f, i, See the footnotes of Table II.

e  $G_{\text{tot}}^\circ = -41.507$  Kcal/mol.g  $E^\circ = -23.553$  Kcal/mol.h  $G^\circ = 1.898$  Kcal/mol.j  $\Delta G_{\text{hyd}}^\circ = -17.954$  Kcal/mol.k  $E_{\text{es}}^\circ = -20.136$  Kcal/mol.l  $E_{\text{nb}}^\circ = -3.418$  Kcal/mol.m  $E_{\text{tor}}^\circ = 0.000$  Kcal/mol.

진다.

이미 알려진 반응기전<sup>17,18)</sup>에 의하면 sulfa 제의 항균작용은 bacteria의 내부에서 folic acid가 합성될 때 p-aminobenzoic acid와 sulfa 제가 상호 경쟁적으로 반응하여 folic acid의 합성이 억제되기 때문이며, 이 때 C<sub>a</sub> 위치(Fig. 1(a) 참조)의 -NH<sub>2</sub>기가 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이들에 대한 항균력은 MBSA < MBS < ABSA < ABS (Table VI) 순으로 나타나 있다. 따라서 구조 분석 결과와 항균력과의 관계로부터  $\phi_1$  위치가 주 반응부위가 되며  $\phi_3$  위치가 2차적인 반응부위가 됩

을 알 수 있었다. 이와 같은 사실로부터 이 유도체들은  $\phi_1$ 이 *eclipse*, *trans* 형태이고  $\phi_3$ 는 *gauche* 형태일 때 항균력이 가장 커짐을 알 수 있었다.

Benzenesulfonyl 유도체들에 대한 항균력과 구조 분석 결과와 알려져 있는 반응기전과의 관계로부터 이 유도체들의 항균력은 R<sub>1</sub> 위치(Fig. 1(a) 참조)에 동일 치환체를 가질 때는 낮은 자유에너지 conformation에 대한 수화의 영향이 클 때 항균력이 증대되었으나, R<sub>1</sub> 위치에 서로 다른 치환체를 가질 때는 항균력이 수화의 영향보다는 치환체에 의한 상호작용에너지에 영향을 받는다는 것을 알 수



**Table VI**—The free energy of hydration for groups or atoms in the Lowest-Free-Energy conformation and antibacterial activity of four benzenesulfonyl analogues.

Compound	C <sub>a</sub> <sup>a</sup>	C <sub>b</sub> <sup>a</sup>	S <sub>c</sub> <sup>a</sup>	O <sub>d</sub> <sup>a</sup>	O <sub>e</sub> <sup>a</sup>	Activity <sup>b</sup>
ABS	-0.996	-0.910	-1.826	-3.053	-3.037	2×10 <sup>-4</sup>
ABSA	-0.993	-0.926	-1.842	-2.982	-3.549	5×10 <sup>-3</sup>
MBS	-0.981	-0.928	-1.885	-3.072	-3.035	2×10 <sup>-2</sup>
MBSA	-0.978	-0.944	-1.915	-2.984	-3.540	5×10 <sup>-2</sup>

a Refer to the Fig. 1a and units in Kcal/mol.

b Denotes the minimum inhibitory concentration (MIC) of benzenesulfonyl analogues on *Staphylococcus aureus*; units in mol/ml.<sup>25)</sup>

있었다.

## 2. Partial atomic charges and dipole moments

구조분석 연구에서 결정된 유도체들의 최저 전체 자유에너지 conformation의 각 원자의 partial atomic charge와 항균력과 관계, 그리고 dipole moment와의 관계를 살펴보았지만 이들과 항균력간의 명확한 상관관계는 없는 것으로 나타났으므로 이들에 대한 별도의 Table은 생략하였다. 따라서 drug dipole-receptor dipole 간의 정전기 상호작용은 항균력에 크게 기여하지 않음을 알 수 있다.

## 3. Hydration effect

앞의 conformation 분석에서 ABS와 MBS는 수화가 낮은 에너지 conformation을 유지하는데 큰 기여를 하였지만 ABSA와 MBSA는 별 영향을 주지 않음을 알았다. 그리고 구조분석 결과에 따라 얻어진 최저 자유에너지 상태의 conformation 내 각 원자단이나 원자들에 대한 수화자유에너지

( $\Delta G_{hyd}$ )와 water-accessible 부피( $V_{wa}$ )와 항균력간의 관계를 각각 Table VI와 VII에 나타내었다.

구조분석 결과에 따라 최저 자유에너지 conformation의 각 원자단이나 원자들 중에서 Table VI에 나타낸 것과 같이 C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub>, S<sub>c</sub>, O<sub>d</sub>와 O<sub>e</sub>(Fig. 1(a) 참조)의  $\Delta G_{hyd}$ 값만을 선택하였다. 이 중 C<sub>b</sub>와 S<sub>c</sub>는  $\Delta G_{hyd}$ 가 큰 값을 가질수록 항균력이 커지는 상관관계를 나타냈지만, C<sub>a</sub>는  $\Delta G_{hyd}$ 가 작아질수록 항균력이 커지는 상관관계를 나타냈다. 그러나 O<sub>d</sub>와 O<sub>e</sub>는 상관성이 없는 것으로 나타났다. 이와 같은 수화자유에너지에 대한 결과를 볼 때,  $\Delta G_{hyd}$ 값이 증가할수록 hydrophobicity가 커지는 사실에 근거하여 이 유도체들이 큰 항균력을 갖기 위해서는 C<sub>b</sub>와 S<sub>c</sub>는 hydrophobicity가 커져야 하고 C<sub>a</sub>의 hydrophobicity는 작아져야 함을 알 수 있었다.

Table VII에서 보는 바와 같이 water-accessible 부피( $V_{wa}$ )와 항균력과의 관계를 보면 C<sub>a</sub>는  $V_{wa}$ 이 커질수록 그리고 C<sub>b</sub>와 S<sub>c</sub>는  $V_{wa}$ 이 작아질수록 항균력이 증가하였다. 이 water-accessible 부피( $V_{wa}$ )의 변화와  $\Delta G_{hyd}$  변화가 서로 비례하는 사실로부터 C<sub>a</sub>, C<sub>b</sub>와 S<sub>c</sub>의 각  $\Delta G_{hyd}$ 에 분극화 자유에너지가 별로 기여하지 않는다는 것을 알 수 있다(앞의 식 (7) 참조).

## 결 론

Benzenesulfonyl 유도체들의 conformation과 *Staphylococcus aureus*에 대한 항균력의 상관관계를 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 내릴 수 있다.

Benzenesulfonyl 유도체들의 C<sub>a</sub> 위치에 결합된 NH<sub>2</sub>와 CH<sub>3</sub> 치환기들이 *trans*와 *eclipse* 형태이고, 그리고 S<sub>c</sub> 위치에 결합된 NH<sub>2</sub>와 OH 치환기들

**Table VII**—The water-accessible volume for groups or atoms in the Lowest-Free-Energy conformation and antibacterial activity of four benzenesulfonyl analogues.

Compound	C <sub>a</sub> <sup>a</sup>	C <sub>b</sub> <sup>a</sup>	S <sub>c</sub> <sup>a</sup>	O <sub>d</sub> <sup>a</sup>	O <sub>e</sub> <sup>a</sup>	Activity <sup>b</sup>
ABS	500.122	457.268	500.523	385.667	386.273	2×10 <sup>-4</sup>
ABSA	498.661	465.291	501.224	393.692	394.296	5×10 <sup>-3</sup>
MBS	492.670	465.990	508.537	385.619	384.988	2×10 <sup>-2</sup>
MBSA	491.025	474.003	509.247	392.853	393.767	5×10 <sup>-2</sup>

a Refer to the Fig. 1a and units in Å<sup>3</sup>.

b See the footnotes of Table VI.

이 SO<sub>2</sub>와의 정전기적 상호작용에 의하여 *gauche* 형태를 갖는 conformation 일 때 강한 항균력을 나타내는 것을 알 수 있었으며, partial atomic charge 와 dipole moment 를 항균력과 비교해 본 결과 이 유도체들과 receptor 간의 상호작용은 정전기 상호작용에 의존하지 않는 것 같았다.

그리고 Benzenesulfonyl 유도체들의 구조분석 결과, 항균력과 이미 알려져 있는 반응기전과의 관계로부터 이 유도체들의 항균력은 R<sub>1</sub> 위치에 동일 치환체를 가질 때는 낮은 자유에너지 conformation 에 대한 수화의 영향이 클 때 항균력이 증대되었으나, R<sub>1</sub> 위치에 서로 다른 치환체를 가질 때는 항균력이 수화의 영향보다는 치환체에 따른 분자내 상호작용에너지에 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다.

또한 항균력과 반응부위로 예측되는 유도체내 원자단이나 원자들의  $\Delta G_{hyd}$ ,  $V_{wa}$ 값간의 고찰결과 benzenesulfonyl 유도체들의 항균력이 증대되기 위해서는 C<sub>6</sub>와 S<sub>C</sub>는 hydrophobicity 가 커져야 하고, C<sub>a</sub>의 hydrophobicity 는 작아져야 함을 알 수 있었다.

## 문 헌

- 1) Cantor, C.R. and Schimmel, P.R.: *Biophysical Chemistry*, Freeman, W.H., San Francisco (1980).
- 2) Hopfinger, A.J.: *Conformational Properties of Macromolecules*, Academic, New York (1973).
- 3) Weinstein, H. and Green, J.P., Eds.: *Quantum Chemistry in Biomedical Sciences, Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **367**, (1981).
- 4) Venkataraghavan, B. and Feldmann, R.J.: *Macromolecular Structure and Specificity: Computer-Assisted Modeling and Applications, Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **439** (1985).
- 5) Hirotsuke, Y. and Kouichi, S., Eds.: *Design of Bioactive Molecules*, Soft Science Pub., Tokyo (1986).
- 6) Kang, Y.K.: *Korean Biochem. News.*, **7**(4), 41 (1988).
- 7) Jolles, G. and Wooldridge, K.R.H., Eds.: *Drug Design: Fact or Fantasy?*, Academic, London (1984).
- 8) Burger, A.: *A Guide to the Chemical Basis of Drug Design*, John Wiley & Sons, New York (1983).
- 9) McGowan, J.C. and Mellors, A.: *Molecular Volumes in Chemistry and Biology: Applications Including Partitioning and Toxicity*, Ellis Horwood, Chichester (1986).
- 10) Kang, Y.K., Némethy, G., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **91**, 4105 (1987); *Erratum, ibid.*, **92**, 1382 (1988).
- 11) Kang, Y.K., Némethy, G., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **91**, 4109 (1987).
- 12) Kang, Y.K., Némethy, G., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **91**, 4118 (1987).
- 13) Kang, Y.K., Gibson, K.D., Némethy, G., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **92**, 4739 (1988).
- 14) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Company, New York, (1985).
- 15) Clark, W.G., Brater, D.C., and Johnson, A.R.: *Goth's Medical Pharmacology*, The C.V. Mosby Company (1988).
- 16) Rubbo, S.D. and Gillespie, J.M.: *Nature (London)*, **146**, 838 (1940).
- 17) Ortiz, P.J. and Hotchkiss, R.D.: *Biochemistry*, **5**, 67 (1966).
- 18) Hansch, C. and Clayton, J.M.: *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1 (1973).
- 19) Seydel, J.K., Trettin, D., Cordes, H.P., Wassermann, O., and Malysz, M.: *J. Med. Chem.*, **23**, 607 (1980).
- 20) De Benedetti, P.G., Menziani, M.C., and Frassinetti, C.: *Quant. Struct-Act. Relat. Pharmacol. Chem. Biol.*, **4**, 23 (1985).
- 21) Hoeltje, H.D. and Alder, P.: *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **320**, 234 (1987).
- 22) Wiese, M., Seydel, J.k., Pieper, H., Krueger, G., Noll, K.R., and Keck, J.: *Quant. Struct-Act. Relat.*, **6**, 164 (1987).
- 23) De Benedetti, P.G., Menziani, M.C., Cocchi, M., and Frassinetti, C.: *Quant. Struct-Act. Relat.*, **6**, 51 (1987).
- 24) James, E.F.R.: *Martindale*, The Pharmaceutical Press, London, 1982.
- 25) Morizo, I. and Sadasuke, O.: *J. Pharm. Soc. Japan*, **69**, 33 (1949).
- 26) Némethy, G., Pottle, M.S., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **87**, 1883 (1983).

- 27) Shutton, L.E. Ed.: *Table of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions*, The Chemical Society London, Special Publication No. 11, 1958 and 18 (1965).
- 28) Thompson, H.P.: *J. Chem. Phys.*, **47**, 3407 (1967).
- 29) Momany, F.A., McGuire, R.F., Yan, J.F., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **75**, 2286 (1971).
- 30) Momany, F.A., McGuire, R.F., Burgess, A.W., and Scheraga, H.A.: *J. Phys. Chem.*, **79**, 2361 (1975).
- 31) Gay, D.M.: *ACM Trans. Math. Software*, **9**, 503 (1983).
- 32) Go, N. and Scheraga, H.A.: *J. Chem. Phys.*, **51**, 4751 (1969); *Macromolecules*, **9**, 535 (1976).
- 33) Abramowitz, M. and Stegun, I.A., Eds.: *Handbook of Mathematical Functions*, Dover, New York (1972).
- 34) Kang, Y.K.: *Conformational Analysis Programs for Biological Molecules (CONBIO)*, KRICT Research Report (1988).
- 35) Seydel, J.K.: *Int. J. Quantum Chem.*, **20**, 131 (1981).
- 36) Gibson, K.D. and Scheraga, H.A.: *J. Comput. Chem.*, **8**, 826 (1987).