

이소옥사졸과 그의 유도체들이 배위된 팔라듐(II)과 백금(II) 치물의 항암활성에 관한 이론적 연구

金靖城* · 宋寧大†

대구대학교 사범대학 화학교육과

†영남대학교 이과대학 화학과

(1998. 2. 16 접수)

Theoretical Study on Antitumor Activity of Palladium(II) and Platinum(II) Complexes with Isoxazole and Its Derivatives

Jung-Sung Kim* and Young-Dae Song†

Department of Chemistry Education, Taegu University, Gyongsan 713-714, Korea

†Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

(Received February 16, 1998)

요 약. 이소옥사졸과 그의 유도체가 배위된 팔라듐(II) 및 백금(II) 치물($[M(L)_2X_2]$, M=Pd(II), Pt(II); L=isoxazole(isox), 3, 5-dimethylisoxazole(3, 5-diMeisox), 3-methyl, 5-phenylisoxazole(3-Me, 5-Phisox), and 4-amino 3, 5-dimethylisoxazole(4-ADI); X=Cl, Br)의 항암활성을 분자역학(MM2)법으로 최소에너지자를 갖는 구조를 구한 후 확장분자궤도함수(EHMO)법으로 조사하였다. 중심금속의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 할로겐 원자의 p_x 궤도함수 사이의 σ MO 에너지준위($E_{\sigma(Pd,Pt,X)}$)가 질소원자의 p_x 궤도함수 사이의 σ MO 에너지준위($E_{\sigma(Pd,Pt-N)}$)보다 예외없이 더 높아서 결합이 약함을 알 수 있었다. 아울러 같은 치물에서 cis- 보다 trans- 치물에서 $E_{\sigma(Pd,Pt-X)}$ 값이 더 높아서 결합이 약함을 알았다. 또한 평면형 리간드가 배위될 경우 cis-, trans- 이성체 모두 백금치물에서 보다 팔라듐치물에서 X^- 이온의 이탈이 더 용이했다. 따라서 X^- 이온으로 떨어져 나가는 용이성이 항암활성과 어떤 관계가 있을 것으로 생각하고 $E_{\sigma(Pd,Pt-N)} - E_{\sigma(Pd,Pt-X)}$ ($\Delta E_{\sigma(N-X)}$)과 저해활성 계수인 $\log IA$ 의 값을 도시하였던 바 실험치와 상관 계수가 0.96인 좋은 직선성이 성립함을 알 수 있었다.

ABSTRACT. The palladium(II) and platinum(II) complexes (where, $[M(L)_2X_2]$, M=Pd(II), Pt(II); L=isoxazole (isox), 3, 5-dimethylisoxazole(3, 5-diMeisox), 3-methyl, 5-phenylisoxazole(3-Me, 5-Ph-isox), and 4-amino-3, 5-dimethylisoxazole (4-ADI); X=Cl, Br) with isoxazole and its derivatives were investigated on antitumor activity by MM2 and EHMO calculation. Because for all the complexes the σ MO energy level ($E_{\sigma(M-X)}$) between $d_{x^2-y^2}$ orbital of central metal and p_x orbital of halogen atom is less than σ MO energy level ($E_{\sigma(M-N)}$) between $d_{x^2-y^2}$ orbital of central metal and p_x orbital of N atom, without exception. And judging, from the lower $E_{\sigma(M-X)}$ value in trans, the bonding strength was found to be weaker in trans isomer than in cis. For the Pd(II) and Pt(II) complexes which have planar ligands, it was shown that for all the complexes dissociation of X-atom in the Pd(II) complexes is easier than that of X-atom in the Pt(II) complexes in both cis- and trans-complexes. Therefore it suggests that the easier dissociation of X^- ion has some relations with antitumor activity, and a linear equation with correlation coefficient of 0.96 was found between $\Delta E_{\sigma(N-X)}$ ($E_{\sigma(M-N)} - E_{\sigma(M-X)}$) and inhibitory activity coefficient, $\log IA$.

서 론

Antineoplastic제로서 cis-[PtCl₂(NH₃)₂](cisplatin)의 발견은 항암제로서 다른 금속치물과 새로운 백금 치

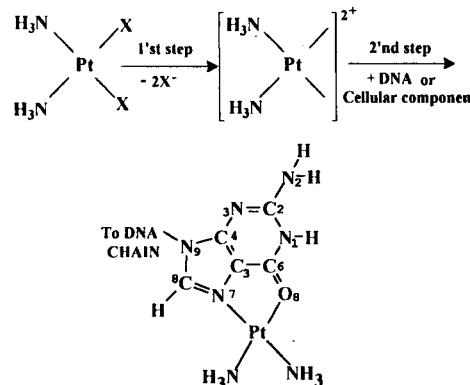
물의 발전에 커다란 흥미를 불러왔다.¹ 최근 수많은 백금(II) 치물은 항중양 활성으로 널리 알려져 오고 있다. 일반적으로 백금치물은 신장종양치료에 활성

이 높고, 위종양에 대해서는 비활성임이 보고 되어 있다.² 백금(II) 치료법과 더불어 팔라듐(II) 치료의 항종양 활성에 대한 관심이 높아지고 있지만, 팔라듐 치료의 낮은 활성은 *in vivo*에서 치료의 수화가 빠르게 일어나기 때문으로 알려져 왔다.³ 그런데 적절한 리간드의 선택에 의하여 합성된 팔라듐 치료제는 암치료법에 널리 사용되어 오고 있는 백금 치료제에 비해 더 좋은 항암제로 드러났다.⁴ 또한 ATPase가 결합된 membrane에 대한 팔라듐(II) 및 백금(II) 치료제들의 저해효과는 산성 리간드의 주개·받개 성질에 의존함을 보여왔다.⁵ 항종양제의 대부분은 유기화합물 또는 alkylating agents, antibiotic alkaloids, enzymes, hormones 등을 포함하는 자연생성물로서 알려졌으나,⁶ 금속을 포함하는 무기화합물에 있어서는 대부분의 금속들을 잡재적인 별암제로 생각했을 뿐 그다지 체계적으로 연구되지는 못했다. 한편 팔라듐(II) 치료제⁷을 동물속에 투입시켜 항암성 정도를 실험하였으나, 같은 구조를 가진 백금(II) 치료제⁸의 항암활성보다 일반적으로 더 낮음이 보고 되어 있음에도 불구하고 많은 팔라듐(II), (IV) 중성 치료제에서 항종양 활성이 나타남이 발견되었다.⁹ 즉, *trans*-[Pd(NH₃)₂Cl₂]가 쥐속의 sarcoma 180과 Land schutz 복수(腹水)에 대해서 활성임이 드러났다.¹⁰ 또한 *trans*-[Pd(TzSH)₂Cl₂](Tz=Thiazole) 치료제는 체외에서 간종양을 억제시키는 강력한 항암제로 밝혀졌다.¹¹ Gill 등¹²은 팔라듐(II) 치료제의 항종양 활성을 치료제의 구조와 활성 관계에서 특정 리간드가 배위될 때, N-고리화합물이 배위된 팔라듐(II) 치료제가 백금(II) 치료제보다 더 강한 항암활성을 가진다고 발표하였다. 1972년 Robert¹³에 의해 cisplatin 치료제가 항암성을 가진다고 보고한 이후 이 치료제의 항암 메카니즘에 대한 조사가 화학자, 생화학자, 생물학자, 약학자 등의 다양한 연구가들에 의해 오늘날까지 연구되어오고 있으나 정확한 메카니즘은 아직까지 알려져 있지 않다. 그러나 *trans*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] 치료제에서는 항종양 활성이 전혀 없다고 보고된 사실이 주목할만하다.¹⁴ 그런데 Farrell 등¹⁵은 쥐과의 종양세포선에 대해서 *trans*-[Pt(py)₂Cl₂](py=pyridine)의 세포유독성이 항암제인 cisplatin과 동일한 효과를 가진다고 주장하였다. 이 효과의 일반성은 평면형 리간드를 가진 *trans*-[Pt(py)₂Cl₂], *trans*-[Pt(NH₃)(quin)Cl₂](quin=quinoline), 치료제에서의 항암활성은 리간드의 입체적 구조

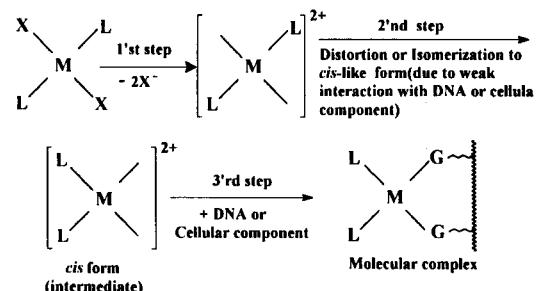
가 항암활성에 영향을 미칠 것이라고 보고되어 있다. 특히 Farrell 등¹⁶은 *trans*-[Pt(Tz)₂Cl₂](Tz=Thiazole) 치료제에 대해 *in vitro*에서의 세포유독성과 *in vivo*에서의 항종양활성이 리간드의 입체효과에 크게 영향을 받는다고 보고하였다.

한편 Tang 등¹⁷은 *cis*-[Pt(am)₂Cl₂](am=amines) 형 치료제에 대해 CNDO/2-SCF법으로 계산한 결과 전자 배치와 항암 활성과의 관계를 Pt-N간의 결합이 강할수록, Cl원자의 알짜전하가 음의 값으로 클 수록 항암활성이 크게 관여하고 있다고 주장하였다. Qu 등¹⁸은 백금(II) 아민 치료제의 항암활성과 구조 사이의 관계에 대해서 CNDO/2-SCF법으로 계산된 양자화학적 양과 관련지어 설명하는데, 그 결과 독성(toxicity)과 치료제의 활성은 아민과 라디칼 리간드에 밀접한 관련이 있다고 보고하였다. 즉, 백금 치료제의 독성은 적절한 고리아민화합물 및 라디칼과 같은 리간드가 배위할 때 감소하고, N원자의 전자밀도가 높을 수록 치료제의 항암활성이 증가한다고 보고하였다. Craciunescu 등¹⁹은 1, 2-diaminocyclohexane을 포함하

A. Model 1



B. Model 2



cis form like intermediate(where, M=Pd(II), Pt(II), L is a large planar ligand : X=Cl, Br)

Scheme 1.

는 백금(II)착물을 EHMO법으로 계산한 결과 디카르복실산의 산소원자의 알짜전하가 음의 값으로 적을 수록 Pt-O 상호작용이 증가하므로 항암활성이 증가한다고 보고하였다. 또한 Park 등²⁰은 백금(II)아민 착물에서 Pt-Cl사이의 σMO에너지가 약할 수록 Cl의 이탈이 용이하여 항암활성을 가진다는 사실을 보고하였다. 따라서 본 연구에서는 적외선 스펙트라, 전자 스펙트라와 전도도 측정으로 이미 구조를 밝힌²¹ [M(L)₂X₂]형의 팔라듐(II) 및 백금(II) 착물의 항암활성을 양자화학적 양인 중심금속과 리간드 사이의 σMO 에너지와 관련지워 [Pd(L)₂X₂] 및 [Pt(L)₂X₂]형

팔라듐(II) 및 백금(II) 착물의 항암활성 정도를 비교 검토하고자한다.

계산 및 모델

계산. 평면형리간드가 배위된 팔라듐(II) 및 백금(II)착물을 분자역학(MM2)법²²으로 최적화시키고 확장분자궤도함수(EHMO)법²³계산은 수정된 Wolfsberg-Helmholtz식²⁴을 사용한 ICON8 프로그램²⁵을 이용하여 계산하였다. 착물의 구조는 이미 밝혀져 있으며, 이들의 X-선 자료²⁶를 이용해서

Table 1. The bond length of Pd, Pt-N and Pd, Pt-X for optimized Pd(II) and Pt(II) complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	Values	LB _(Pd, Pt-N)		σ _(exp-cal)	LB _(Pd, Pt-X)		σ _(exp-cal)
		Cal	Exp ^a		Cal	Exp ^a	
Pd(isox) ₂ Cl ₂	cis	2.025	2.032	+0.007	2.245	2.382	+0.137
	trans	2.130	2.088	-0.042	2.565	2.464	-0.101
Pt(isox) ₂ Cl ₂	cis	2.030	2.069	+0.039	2.274	2.343	+0.069
	trans	2.142	2.098	-0.044	2.602	2.495	-0.107
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	cis	1.998	2.020	+0.022	2.220	2.312	+0.092
	trans	2.035	2.037	+0.002	2.225	2.331	+0.106
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	cis	2.011	2.043	+0.032	2.251	2.303	+0.052
	trans	2.025	2.060	+0.035	2.271	2.320	+0.049
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	cis	2.008	2.001	-0.007	2.236	2.352	+0.006
	trans	2.012	2.035	+0.023	2.250	2.407	+0.157
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	cis	2.021	2.054	+0.033	2.271	2.323	+0.052
	trans	2.021	2.058	+0.037	2.276	2.343	+0.067
Pd(4-ADI) ₂ Cl ₂	cis	2.001	2.005	+0.004	2.218	2.298	+0.080
	trans	2.016	2.026	+0.010	2.242	2.356	+0.114
Pt(4-ADI) ₂ Cl ₂	cis	2.010	2.033	+0.023	2.250	2.297	+0.047
	trans	2.018	2.052	+0.034	2.269	2.306	+0.037
Pd(isox) ₂ Br ₂	cis	2.025	2.020	-0.005	2.495	2.450	-0.045
	trans	2.126	2.089	-0.037	2.813	2.638	-0.175
Pt(isox) ₂ Br ₂	cis	2.030	2.069	+0.039	2.525	2.629	+0.104
	trans	2.130	2.085	-0.045	2.853	2.635	-0.218
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	cis	1.998	2.007	+0.009	2.456	2.424	-0.032
	trans	2.015	2.031	+0.016	2.482	2.433	-0.049
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	cis	2.009	2.032	+0.023	2.497	2.434	-0.063
	trans	2.008	2.017	+0.009	2.511	2.466	-0.045
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	cis	2.006	2.021	+0.015	2.485	2.439	-0.046
	trans	2.010	2.042	+0.032	2.504	2.458	-0.046
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	cis	2.012	2.049	+0.037	2.513	2.503	-0.010
	trans	2.019	2.052	+0.033	2.526	2.629	+0.103
Pd(4-ADI) ₂ Br ₂	cis	1.998	2.014	+0.016	2.465	2.430	-0.035
	trans	2.011	2.038	+0.027	2.482	2.433	-0.045
Pt(4-ADI) ₂ Br ₂	cis	2.009	2.032	+0.023	2.497	2.434	-0.063
	trans	2.015	2.050	+0.035	2.511	2.466	-0.045

^{a)}ref.15

MMX 프로그램²²에 의한 MOPAC으로 다시 최적화 시켰다.

모델설정. *cis*-[Pt(NH₃)Cl₂](cisplatin)의 항암성이 할로겐 원자가 떨어져 나간 후 그 자리위에 암세포와 결합한다는 Rosenberg와 Boudreault 그리고 Lipppard²⁷의 모델을 적용할 것이다. *trans*-착물에서도 첫 단계로 X 원자가 떨어져 나가는 모델을 설정할 것이다. 그러나 떨어져 나간 후 리간드의 성질 때문에 *cis*형에 가까운 형태의 변형된 모델로 진행될 것으로 가정한다. 그 이유는 *trans*형은 거리와 입체 효과 때문에 중첩이 거의 없어서 *trans*형 그 자체로는 생체 성분과 결합하기가 어렵기 때문이다. 따라서 리간드

의 성질 때문에 모델2와 같이 *cis*형과 같은 중간체로 변형이 되는 모델을 설정한다.

결과 및 고찰

분자역학적 방법에 의해 우선 [Pd(L)₂X₂] 및 [Pt(L)₂X₂]형 착물의 최소화된 구조에서 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X의 결합길이를 Table 1에 나타내었다. Table 1에서 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X의 결합길이는 X-선 자료²⁶와 거의 일치하였으며, *cis*-형 보다는 *trans*-형이 예외 없이 길게 나타났다. 확장분자궤도함수법에 의한 [Pd(L)₂X₂] 및 [Pt(L)₂X₂]형 착물의 전체에너지, 각 원

Table 2. The values of net charge of Pd, Pt, N, X, and O-atom and total energy for Pd(II) and Pt(II) complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	Values	Total Energy (eV)	<i>trans</i> E _T (eV)	E _{T-cis}	Net Charge			
		q _{Pd, Pt}	q _N	q _X	q _O			
Pd(isox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-1364.97	0	2.53	-0.36	-1.32	-0.56	
	<i>trans</i>	-1365.06	-0.09	2.09	-0.38	-1.11	-0.50	
Pt(isox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-1377.80	0	1.04	-0.10	-0.92	-0.55	
	<i>trans</i>	-1377.80	0	1.02	-0.14	-0.89	-0.49	
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-1790.42	0	2.63	-0.40	-1.34	-0.54	
	<i>trans</i>	-1790.81	-0.39	2.59	-0.42	-1.37	-0.54	
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-1802.36	0	1.09	-0.14	-0.94	-0.53	
	<i>trans</i>	-1803.06	-0.70	1.07	-0.17	-0.95	-0.53	
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-2567.16	0	2.61	-0.43	-1.35	-0.56	
	<i>trans</i>	-2567.53	-0.37	2.72	-0.42	-1.39	-0.56	
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-2578.86	0	1.07	-0.17	-0.93	-0.55	
	<i>trans</i>	-2579.36	-0.50	1.13	-0.18	-0.95	-0.54	
Pd(4-ADI) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-2018.02	0	2.64	-0.40	-1.34	-0.55	
	<i>trans</i>	-2018.61	-0.59	2.62	-0.41	-1.39	-0.55	
Pt(4-ADI) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-2030.19	0	1.09	-0.14	-0.94	-0.54	
	<i>trans</i>	-2030.85	-0.66	1.08	-0.17	-0.95	-0.54	
Pd(isox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-1310.13	0	1.65	-0.36	-0.85	-0.56	
	<i>trans</i>	-1310.48	-0.35	1.67	-0.37	-0.90	-0.50	
Pt(isox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-1323.81	0	0.46	-0.11	-0.60	-0.56	
	<i>trans</i>	-1323.95	-0.14	0.69	-0.15	-0.71	-0.50	
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-1735.49	0	1.67	-0.41	-0.85	-0.54	
	<i>trans</i>	-1735.66	-0.17	1.67	-0.41	-0.85	-0.54	
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-1748.59	0	0.69	-0.15	-0.61	-0.53	
	<i>trans</i>	-1748.96	-0.37	0.47	-0.17	-0.59	-0.53	
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-2512.40	0	1.72	-0.43	-0.85	-0.55	
	<i>trans</i>	-2512.49	-0.09	1.77	-0.45	-0.85	-0.56	
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-2525.03	0	0.49	-0.18	-0.61	-0.55	
	<i>trans</i>	-2525.59	-0.56	0.51	-0.22	-0.60	-0.55	
Pd(4-ADI) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-1963.31	0	1.68	-0.40	-0.85	-0.55	
	<i>trans</i>	-1963.46	-0.15	1.68	-0.41	-0.85	-0.55	
Pt(4-ADI) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-1976.36	0	0.47	-0.15	-0.61	-0.54	
	<i>trans</i>	-1976.75	-0.39	0.47	-0.17	-0.59	-0.54	

자의 알짜전하 및 $Pd, Pt(d_{x^2-y^2}) \rightarrow X(p_x)$ 사이의 에너지 σMO 에너지 값으로부터 X 원자의 이탈 용이성을 조사하였다. *cis*-, *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 [Pt(L)₂X₂]형 착물의 전체에너지 및 각 원자의 알짜전하를 Table 2에 나타내었다.

Table 2에서 보면 전체에너지가 팔라듐(II) 및 백금(II)착물에서 *trans*-형이 *cis*-형 보다 X=Cl인 경우는 대체로 15 kcal/mol 정도 더 안정하고, X=Br인 경우는 약 10 kcal/mol 정도 더 안정함을 볼 수 있다. 알짜전하를 살펴보면 X=Cl인 팔라듐(II) 및 백

금(II)착물에서 Pd 및 Pt의 알짜전하는 각각 2.60, 1.07 정도이고, N는 각각 -0.40, -0.15, Cl은 -1.30, -0.95 정도로써 Pd, Pt-N보다 Pd, Pt-Cl 사이의 이온성이 강하여 수용액에서 Cl 이온으로 이탈하기 더 쉽다는 것을 알 수 있다. X=Br인 팔라듐(II) 및 백금(II)착물에서도 Pd 및 Pt의 알짜전하는 각각 1.70, 0.47 정도이고, N는 각각 -0.40, -0.15, Br은 -0.85, -0.60 정도로써 Pd, Pt-N보다 Pd, Pt-Br 사이의 이온성이 강하여 수용액에서 Br 이온으로 이탈하기 더 쉽다는 것을 알 수 있다. 또한 백금(II)착물에

Table 3. The calculated values of $E_{\sigma}(Pd, Pt-N)$, $E_{\sigma}(Pd, Pt-X)$ and experimental values of logIA for [Pd(L)₂X₂] and [Pt(L)₂X₂] complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	Values	σMO Energy (eV)		$E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$	$E_{\sigma(Pd, Pt-N)} / E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$	$E_{\sigma(Pd, Pt-N)} - E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$	Inhibitory Activity (IA) ^a (10 ⁻⁴ M)	
		$E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$	$E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$	($\delta E_{\sigma(N-X)}$)	($\Delta E_{\sigma(N-X)}$) (eV)	IA	logIA	
Pd(isox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.64	-0.54	1.19	-0.10	-	-	
	<i>trans</i>	-0.54	-0.16	3.38	-0.38	100	2.00	
Pt(isox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.86	-0.75	1.15	-0.11	-	-	
	<i>trans</i>	-0.73	-0.39	1.87	-0.34	-	-	
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.67	-0.51	1.31	-0.16	-	-	
	<i>trans</i>	-0.62	-0.34	1.82	-0.28	85	1.93	
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.88	-0.72	1.22	-0.16	-	-	
	<i>trans</i>	-0.94	-0.68	1.38	-0.26	-	-	
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.58	-0.52	1.12	-0.06	-	-	
	<i>trans</i>	-0.59	-0.26	2.27	-0.33	100	2.00	
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.79	-0.74	1.07	-0.05	-	-	
	<i>trans</i>	-0.82	-0.72	1.14	-0.10	50	1.70	
Pd(4-ADI) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.67	-0.52	1.29	-0.15	-	-	
	<i>trans</i>	-0.60	-0.42	1.43	-0.18	55	1.74	
Pt(4-ADI) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	-0.87	-0.72	1.21	-0.15	-	-	
	<i>trans</i>	-0.91	-0.71	1.28	-0.21	12	1.08	
Pd(isox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.62	-0.51	1.22	-0.11	-	-	
	<i>trans</i>	-0.43	-0.22	1.95	-0.21	70	1.85	
Pt(isox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.79	-0.77	1.03	-0.02	-	-	
	<i>trans</i>	-0.65	-0.46	1.41	-0.19	-	-	
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.65	-0.50	1.30	-0.15	-	-	
	<i>trans</i>	-0.68	-0.46	1.48	-0.22	79	1.90	
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.83	-0.74	1.12	-0.09	-	-	
	<i>trans</i>	-0.88	-0.67	1.31	-0.21	-	-	
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.57	-0.55	1.04	-0.02	-	-	
	<i>trans</i>	-0.56	-0.48	1.17	-0.08	44	1.64	
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.74	-0.73	1.01	-0.01	-	-	
	<i>trans</i>	-0.67	-0.44	1.52	-0.23	-	-	
Pd(4-ADI) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.65	-0.51	1.27	-0.14	-	-	
	<i>trans</i>	-0.61	-0.45	1.36	-0.16	53	1.72	
Pt(4-ADI) ₂ Br ₂	<i>cis</i>	-0.83	-0.74	1.12	-0.09	-	-	
	<i>trans</i>	-0.71	-0.62	1.15	-0.09	-	-	

^aref 29

서보다는 팔라듐(II)착물에서 X 원자의 이탈이 용이 함을 알 수 있다. *cis*-와 *trans*-착물에 대한 일짜전하를 보면 Pd, Pt-X(X=Cl, Br 모두)사이의 이온성이 Pd, Pt-N 사이의 이온성보다 예외없이 더 큼을 알 수 있다. 따라서 *cis*- 및 *trans*-형에서 X 원자가 떨어져 나가는 용이성이 항암성 정도와 관계가 있다고 볼 수 있다. 이것은 *trans*-팔라듐(II) 및 백금(II)착물의 항암성에 대한 Benesch²⁸와 Zakharova 등²⁹의 X 원자의 이탈 용이성이 항암의 첫 단계라는 실험적 사실과 일치한다. 지금까지는 일짜전하의 차로써 이탈성을 논의하였으나, Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X 사이의 결합강도를 조사해볼 필요가 있을 것이다. 이들 사이의 결합에너지에는 σMO 결합에너지 이외에는 극히 적으므로 무시하고 Pd, Pt의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 N 및 X의 p_x 또는 p_y 궤도함수 사이의 σMO 결합에너지인 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$ 와 $E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ 값에서 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X 사이의 상대적인 결합강도를 알기 위하여 이들 에너지의 비($\delta E_{\sigma(N/X)}$)와 차($\Delta E_{\sigma(N-X)}$) 그리고 항암성의 실험치인 저해활성 값 IA 및 logIA 값을 Table 3에 총괄하였다.

Table 3에서 보면 저해활성이 -인 값은 저해활성이 거의 없는 것으로 실험결과가 보고 되어있다.^{28,29} $E_{\sigma(Pd, Pt-X)} > E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$ 보다 음의 값으로 작아서, 즉 예

너지 준위가 높으므로 결합강도가 더 약함을 알 수 있으며, *trans*-착물이 *cis*-착물보다 $E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ 가 더 높은 에너지 값을 나타내므로 X⁻ 이온으로 이탈하기가 쉽다는 것을 알 수 있다. 또한 팔라듐(II)착물이 백금(II)착물보다 $E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ 가 대체로 더 높은 에너지 값을 나타내므로 X⁻ 이온으로 이탈하기가 쉽다는 것을 알 수 있다. X 원자의 이탈성이 더 용이한 *trans*-팔라듐(II)착물이 *trans*-백금(II)착물보다 항암성에 더 깊게 관계할 것으로 볼 수 있다. 따라서 *trans*-팔라듐(II) 및 *trans*-백금(II)착물의 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$ 와 $E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ 사이의 상대강도와 logIA 값과의 관계를 Table 4에 나타내었다.

Table 4에서 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂]착물의 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}/E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\delta E_{\sigma(N/X)})$ 및 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}-E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\Delta E_{\sigma(N-X)})$ 의 값들과 logIA 사이의 관계를 Fig. 1, 2에 나타내었다.

먼저 Pd, Pt-N 결합강도와 Pd, Pt-X 결합강도의 비인 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}/E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\delta E_{\sigma(N/X)})$ 와 logIA 값 사이의 상관성을 알아보기 위하여 최소자승법으로 얻은 일차식이 $\text{logIA}=0.1546\delta E_{\sigma(N/X)}+1.5563$ 이고 상관계수 값은 0.81인 식을 얻었다(Fig. 1). Fig. 1에 나타난 화합물의 번호는 Table 4의 화합물의 번호와 같다. 이들 사이의 병행성은 보이나 직선성이 약하므로, 이들의

Table 4. Comparison for calculated values of $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$, $E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ and experimental values of logIA for *trans*-[Pd(L)₂X₂] with *trans*-[Pt(L)₂X₂] complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	Values	σMO Energy (eV)		$E_{\sigma(Pd, Pt-N)}/E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ ($\delta E_{\sigma(N/X)}$)	$E_{\sigma(Pd, Pt-N)}-E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$ ($\Delta E_{\sigma(N-X)}$) (eV)	Inhibitory Activity(IA) (10^{-4} M)	
		$E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$	$E_{\sigma(Pd, Pt-X)}$			IA	logIA
Pd(isox) ₂ Cl ₂ (9)	-0.54	-0.16	3.38	-0.38	100	2.00	
Pt(isox) ₂ Cl ₂	-0.73	-0.39	1.87	-0.34	-	-	
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂ (7)	-0.62	-0.34	1.82	-0.28	85	1.93	
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	-0.94	-0.68	1.38	-0.26	-	-	
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂ (8)	0.59	-0.26	2.27	-0.33	100	2.00	
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂ (2)	-0.82	-0.72	1.14	-0.10	50	1.70	
Pd(4-ADI) ₂ Cl ₂ (4)	-0.60	-0.42	1.43	-0.18	55	1.74	
Pt(4-ADI) ₂ Cl ₂	-0.91	-0.71	1.28	-0.21	12	1.08	
Pd(isox) ₂ Br ₂ (5)	-0.43	-0.22	1.95	-0.21	70	1.85	
Pt(isox) ₂ Br ₂	-0.65	-0.46	1.41	-0.19	-	-	
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂ (6)	-0.68	-0.46	1.48	-0.22	79	1.90	
Pt(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	-0.88	-0.67	1.31	-0.21	-	-	
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂ (1)	-0.56	-0.48	1.17	-0.08	44	1.64	
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	-0.67	-0.44	1.52	-0.23	-	-	
Pd(4-ADI) ₂ Br ₂ (3)	-0.61	-0.45	1.36	-0.16	53	1.72	
Pt(4-ADI) ₂ Br ₂	-0.71	-0.62	1.15	-0.09	-	-	

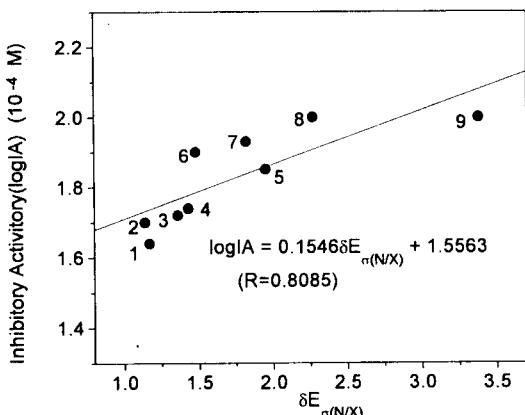


Fig. 1. Plot of $\log A$ against ratio of σ MO energy of $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}/E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(E_{\sigma(N-X)})$ in $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] and $trans$ -[$Pt(L)_2Cl_2$] complexes.

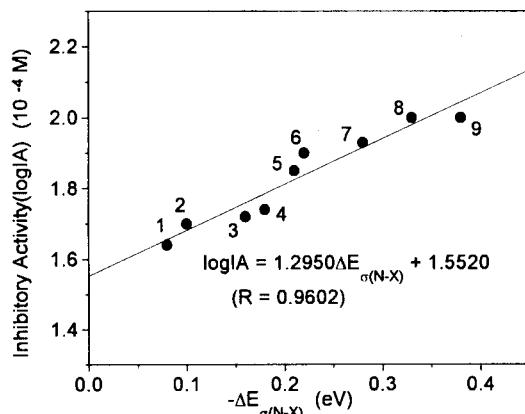


Fig. 2. Relationship between $\log A$ and σ MO energy of $E_{\sigma(Pd, Pt-N)} - E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(E_{\sigma(N-X)})$ in $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] and $trans$ -[$Pt(L)_2Cl_2$] complexes.

차인 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)} - E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\Delta E_{\sigma(N-X)})$ 와 실험치 $\log A$ 값과의 관계에서는 $\log A = 1.2950 \Delta E_{\sigma(N-X)} + 1.5520$ 이 고 상관계수 값이 0.96인 좋은 직선성이 나타남을 볼 수 있다(Fig. 2). 이것은 항암성이 $Pd, Pt-N$ 와 $Pd, Pt-X$ 사이의 σ MO 에너지 차이에 밀접하게 관계한다는 것을 뜻한다.

결론적으로 말하면 $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] 및 $trans$ -[$Pt(L)_2X_2$]형 치물의 저해활성은 중심금속 Pd, Pt 의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 질소 원자의 p_x 궤도함수 사이의 σ MO 에너지와 중심금속의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 할로겐 원자의 p_x 궤도함수 사이의 σ MO 에너지 차이가 클 수록 할로겐 원자의 이탈정도가 크므로 저해활성이

Table 5. Predicted values $\log A$ from that of $E_{\sigma(Pd, Pt-N)} - E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\Delta E_{\sigma(N-X)})$ for $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] and $trans$ -[$Pt(L)_2X_2$] complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	$E_{\sigma(Pd, Pt-N)} - E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\Delta E_{\sigma(N-X)})$ (eV)	logIA	
		Pred. values	Exp. values
Pd(isox) ₂ Cl ₂	-0.38	2.04	2.00
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Cl ₂	-0.28	1.91	1.93
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	-0.33	1.98	2.00
Pd(4-ADI) ₂ Cl ₂	-0.18	1.79	1.74
Pd(isox) ₂ Br ₂	-0.21	1.82	1.85
Pd(3, 5-diMeisox) ₂ Br ₂	-0.22	1.84	1.90
Pd(3-Me, 5-Phisox) ₂ Br ₂	-0.08	1.66	1.64
Pd(4-ADI) ₂ Br ₂	-0.16	1.76	1.72
Pt(3-Me, 5-Phisox) ₂ Cl ₂	-0.10	1.68	1.70
Pt(4-ADI) ₂ Cl ₂	-0.21	1.82	1.08

크게 나타남을 알 수 있었다. 따라서 $\Delta E_{\sigma(N-X)}$ 값으로부터 $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] 및 $trans$ -[$Pt(L)_2X_2$]형 치물을 저해활성을 예측할 수가 있었다. 예측된 값과 실험값을 Table 5에 나타내었다.

결 론

이소옥사졸 및 그의 이소옥사졸 유도체와 같은 평면형 리간드가 배위된 팔라듐(II) 및 백금(II) 치물을 항암의 첫 단계로 분자 치물을 형성한다고 생각됨으로 $Pd, Pt-X$ 의 결합강도와 $Pd, Pt-N$ 의 결합강도를 σ MO 에너지로 조사한 결과 $trans$ -아이성체가 cis -아이성체 보다 할로겐 원자의 이탈이 더 용이하였으며, 또한 Br 원자가 배위된 치물 보다는 Cl 원자가 배위된 치물에서 할로겐 원자의 이탈이 더 용이함이 나타났다. $trans$ -아이성체에서 $Pd, Pt-N$ 와 $Pd, Pt-X$ 사이의 σ MO 에너지 차이로써 백금(II) 치물 보다는 팔라듐(II) 치물에서 할로겐 원자의 이탈이 대체로 더 용이하다는 것을 알 수 있었다. 이는 평면형 리간드의 입체 효과가 백금보다는 팔라듐 치물에 더 크게 작용함을 알 수가 있었다. 따라서 할로겐 원자의 이탈 용이성이 항암활성과 관계가 있다고 볼 때 cis -아이성체 보다 $trans$ -아이성체가, $trans$ -[$Pt(L)_2X_2$] 보다는 $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] 치물에서 항암성이 더 클 것으로 생각되었다. 이는 실험 결과와도 잘 일치하였다. 따라서 $trans$ -[$Pd(L)_2X_2$] 및 $trans$ -[$Pt(L)_2X_2$] 치물에서 이탈 용이성에 관

한 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X의 결합강도 차이인 $E_{\sigma(Pd, Pt-N)}$ $E_{\sigma(Pd, Pt-X)}(\Delta E_{\sigma(N-X)})$ 값과 logIA 값 사이의 관계에서 $\log IA = 1.2950 \Delta E_{\sigma(N-X)} + 1.5520$ 인 이론식을 얻었다. 즉, $\Delta E_{\sigma(N-X)}$ 값으로부터 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂] 형 치물의 저해활성 값을 예측할 수 있었다. 따라서 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂]형 치물에서 X 원자가 떨어져 나간 자리에 암세포의 성분과 결합하여 암세포의 증식을 억제하거나 저항할 것으로 생각된다.

본 연구는 1997년도 대구대학교 학술연구비 지원에 의하여 수행된 바 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

- Rosenberg, B.; van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature (London)*, **1969**, 222, 385.
- Prestayko, A. W.; Crooke, S. T.; Carter, S. K. (eds.), *Cisplatin-Current Status and New Developments*, Academic Press, New York, 1980; p 128.
- (a) Graham, R. D.; Williams, D. R., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1979**, 41, 1245. (b) Connors, T. A.; Cleare, M. J.; Harap, K. R., *Cancer Treat. Rep.* **1979**, 63, 1499.
- Gill, D. S., *Dev Oncol.* **1984**, 17, 267.
- Zakharova, I. A.; Tatjanenko, L. V.; Yu. Sh. Moshkovsky, Y. S.; Raykhman, L. M.; Kondratjeva, T. A. *Biofisika*, **1977**, 22, 418. (b) Benesch, E.; Harley, H. A.; Benesch, R. *J. Biol. Chem.*, **1965**, 216, 663. (c) Zakharova, I. A.; Ashak, J.; Ankovsky, J. A. B.; Tatjanenko, L. V.; Moshkovsky, Y. S. Proc. 7th Conference of Coordination Chemistry, Bratislava, CSSR, 1978; Sept. 11-14, p 275.
- Haiduc, I.; Silverstru, C. *Coordination Chemistry Reviews* **1990**, 99, 253.
- Cleare, M. J.; Hydes, H. C. In *Metal Ions in Biological Systems*; Sigel, H., Ed.; Marcel Dekker, New York, U. S. A., 1980; Vol. 11, p 1.
- Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Bioinorg. Chem.* **1973**, 2, 187.
- Graham, R. D.; Williams, D. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, 41, 1245.
- Cleare, M. J. *Recent Results Cancer Res.* **1974**, 48, 12.
- Dehand, J.; Jordanov, J.; Beck, J. P. *Chem. Biol. Interact.* **1975**, 11, 605.
- (a) Gill, D.; Hacker, M. P.; Douple, E. B. In *Platinum Compounds in Cancer Chemotherapy (Developments in Oncology Series)*; Krakoff, I. M., Ed.; Martinus Nijhoff, Boston, MA, 1984; Vol. 17, p 263. (b) Gill, D. S. *Dev. Oncol.* **1984**, 17, 267.
- Robert, J. J.; Thomson, A. J. *Progr. Nucl. Ac. Res. Mol. Biol.* **1979**, 22, 71.
- Hacker, M. P.; Douple, E. B.; Krakoff, I. H. (eds.); *Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Martinus Nijhoff, Boston, 1984. p 173.
- (a) Farrell, N.; HA, T. T. B.; Souchard, J. P.; Wimmer, F. L.; Cros, S.; Johnson, N. P. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2240. (b) Beusichem, M. V.; Farrell, N. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 634.
- (a) Farrell, N.; Qu, Y.; Hacker, M. P. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2179. (b) Bleomink, M. J.; Dorenbos, J. P.; Heetebrij, R. J.; Keppler, B. K.; Reedijk, J.; Zahn, H. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1127.
- Tang, W. X.; Dong, Y.; Qu, Y.; Dai, A. B. 分子科學與化學研究 第2期 **1985**, 8, 167.
- Qu, Y.; Tang, W. X.; Dai, A. B. *藥學學報*, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **1986**, 21, 586.
- (a) Cracunescu, D.; Ghirvu, C.; Lopez, A. D. *Biological Trace Element Research*, **1983**, 5, 517. (b) Gill, D. S. *Dev. Oncol.* **1984**, 17, 267.
- Park, B. K.; Yeo, H. J. *J. Kor. Chem. Soc.* **1985**, 29, 348.
- (a) Pinna, R.; Ponticelli, G.; Preti, C. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1975**, 37, 1681. (b) Pinna, R.; Ponticelli, G.; Preti, C.; Tosi, G. *Transition Met. Chem.* **1976**, 1, 173.
- MMX Program (a variant of MM2); Serena Software: Bloomington, IN. Used or MMX molecular mechanics calculations.
- (a) Hoffmann, R. *J. Chem. Phys.* **1963**, 39, 1397. (b) Hoffmann, R.; Lipscomb, W. N. *ibid.* **1962**, 36, 2179. (c) Hoffmann, R.; Lipscomb, W. N. *ibid.* **1962**, 37, 2872.
- Ammeter, J. H.; Burg, H. B.; Thibwault, J. C.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3686.
- Hoffmann, R. *QCPE* **1977**, 11, 344.
- (a) Orpen, A. G.; Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1989, S1; (b) Sutton, L. E.: Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions, Special Publ., The Chemical Society, London, 1958, No. 11, *ibid.* 1965, No. 18. (c) Kennard, O. 'International Tables for X-Ray Crystallography', Birmingham, 1962; Vol. 3, pp 275-276.
- (a) Rosenberg, B.; van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., *Nature (London)*, **1969**, 222, 385. (b) Boudreux, E. A.; Carsey, T. P. *Chem. Biol. Interactions* **1980**, 30, 189. (c) Takahara, P. M.;

- Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309.
28. Benesch, E.; Harly, H. A.; Benesch, R. *J. Biol. Chem.* **1965**, *216*, 663.
29. Zakharova, I. A.; Salyn, J. V.; Tatjanenko, L. V.; Mashkovsky, Y. S.; Ponticell, G. *J. Inorg. Biochem.* **1981**, *15*, 89.