

백금착물(II)의 항암성에 관한 분자궤도론적 해석(제 1 보)

朴柄珏 · 呂煥鎭*†

영남대학교 이과대학 화학과

*경북대학교 사범대학 화학과

(1984. 9. 5 접수)

MO Interpretation for Anticancer Activity of Pt-complexes

Byung-Kak Park and Hwhan-Jin Yeo*†

Department of Chemistry, Yeungnam University, Kyongsan 632, Korea

*Department of Chemistry, Kyungpook University, Deagu 635, Korea

(Received September 15, 1984)

요 약. 본 연구에서는 백금착물, $[PtA_2Cl_2]$ (A: NH_3 및 en 과 그 유도체)형의 항암성 메카니즘의 첫 단계에서 두 개의 염소 원자가 분리된다고 가정하고 이 분리의 용이성을 Extended Hückel 법에 의해서 양자화학적 양을 조사하였다. 백금착물의 전체에너지가 높을수록, Pt의 d -전자의 전이 용이할수록, Cl의 net charge의 (-)값이 클수록, Pt-Cl 사이의 Cl의 이탈이 용이하여진다고 생각된다. 그리고 실험적으로 항암성이 있다고 보고된 Pt(II)착물에서 Cl의 이탈용이도가 컸다. 따라서 $PtLCl_2$ 형 항암제(L: NH_3 , en)에서 항암작용의 첫 단계로서 Cl의 해리과정이 중요하다고 예측된다.

ABSTRACT. Extended Hückel Calculation of *cis*- and *trans*-dichloro diammine platinum(II), dichloroethylene diamine platinum(II) and their N-mono, di, tri and *tetra*-methylated or ethylated ones were carried out to investigate their anticancer activity. It was found that the net charge of two chlorine atoms in *cis*-isomers are greater than those in *trans*-ones and Pt-Cl bond energies of the former are less than that of the latter, indicating that Pt-Cl bond in *cis*-isomers has greater ionic character than that in *trans*-ones and Cl atoms in the former are easier to dissociated as Cl^- than those in the latter. Also, the values of $b_{2g}-b_{1g}$ energy difference, Δ_1 were found to be greater in *cis*-isomers than in *trans*-one without exceptions. For the substitution of methyl for H atom in ammine and ethylenediamine Pt-Cl bond strength shows the tendency to increase with increasing in number of methyl group. Accordingly, We believe that two Cl atoms in $PtLCl_2$ -complexes (L: NH_3 , en) are dissociated in the first step of the action of anticancer.

1. 서 론

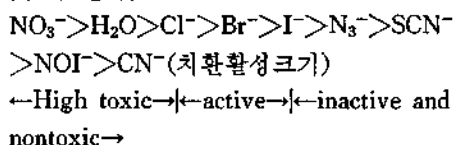
금속착물의 항암성에 대해서는 오래전부터 생체실험으로 연구되고 있다.

특히 Rosenberg 에 의해서 *cis*- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ (Dichlorodiammine Platinum, DDP)의 항암성이 발견된¹ 이래 이에 자극을 받아서 많은 금속착물

이 합성되어 항암성을 연구하게 되었다. 그 중 Rh(II)착물의 항암성에 대해서는 Rainen 등에 의해 밝혀지고² *trans*-DDP의 항암불성에 대해서는 Cleare 에 의해서 확인되었다.³

여러가지 백금착물의 항암활성을 착물화학적 성질과 관련지우려고 여러사람이 시도하였으나 뚜렷한 관련성을 얻지 못하고 다만 배위자의 성

질과 항암활성과의 관계만을 알게되었다.^{4,5} 즉 치환활성인 이탈기의 성질과 항암활성과의 관계는 다음과 같다.



치환 활성이 큰 이탈기를 가진 백금착물은 큰 독성을 나타내는데 비해서 치환 불활성인 이탈기를 가진 백금착물은 독성은 없으나 항암 불활성이며 치환활성이 중간 정도인 이탈기 Cl^- 을 가진 백금착물의 항암활성이 가장 효과적임을 지적하였다. 그리고 치환 불활성인 운반기(Canier group)로서 N 원자를 가진 백금착물의 항암성의 크기는 아민의 유도체에 따라서 $\text{NH}_3 \leq \text{R}-\text{NH}_2 < \text{R}_2-\text{NH} > \text{R}_3-\text{N}$ 순으로 나타난다고 보고 하였다. 또한 두 자리 리간드의 이탈기, 옥살라토, 말로나토, 술파토를 가진 백금착물에서 항암활성이 더 크게 나타나고 있음을 밝혔으며 에틸렌디아민과 그 유도체에 따라서도 항암활성이 다름을 지적하였으나 리간드의 화학적 성질만으로는 백금착물의 항암활성을 설명할 수 없음을 보고하였다.

백금착물의 항암메카니즘에 대해서는 아직 확실치 않으나, Rosenberg 는 백금착물이 생체성분과 분자착물을 형성하므로써 항암성이 나타날 것이라고 제안하였다.⁶ 그리고 Macquet 등은 DNA 와 백금착물이 생체내에서의 상호작용 유무를 밝히기 위해서 Salmon sperm 에서 추출한 DNA 의 나트륨염의 $\text{NaClO}_4(10^{-2}\text{M})$, $\text{NaCl}(10^{-4}\text{M})$ 의 혼합용액에 백금착물을 가하여 potentiometric chloride determination 에 의하여 Cl^- 이온의 농도를 측정된 결과를 바탕으로 Guanine 의 N-7, N-6, 위치에서 *cis*-DDP 가 결합하고 있음을 밝혔다.⁷ 그리고 Theophanid 등은 DNA 에 DDP 를 소량 가해서 라만스펙트럼을 조사한 결과 Pt 원자가 Guanine 의 N-7 위치에 선택적으로 결합하고 있음을 밝혔다.⁸ 또한 Lippard 등은 전기영동법에 의하여 Macquet 의 실험결과를 확인하였으며 그는 X-선결정분석에 의하여 α -pyridone 과 *cis*-DDP 로된 이량체의 결정체에서 pyridone

의 N, O 에 *cis*-DDP 가 결합하고 있음을 보고하였다.¹⁰

Boudreaux 는 Guanine 과 *cis*-DDP 가 여러가지 기하학적 모양으로 결합한다는 모형을 채택하여 원자들의 하전량의 변화, Orbital overlap population densities 를 계산하여 Guanine 의 N-7, O-6, 위치에서 DDP 가 강하게 결합하고 있음을 확인하였다.^{11,12}

따라서 본 연구에서는 선행연구 결과를 바탕으로 백금착물의 두 이탈기가 첫번째 단계에서 해리하고 두번째 단계에서 생체성분과 분자착물을 형성한다는 가정하에서 운반기로서 NH_3 및 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2(\text{en})$ 와 그 유도체로된 $[\text{PtA}_2\text{Cl}_2]$ 형 착물에서 기하학적 구조의 차이, 치환기효과 컬레이트에서 치환기효과와 항암 활성과의 관계를 양자화학적 양과 관련지워 이탈기의 이탈 용이성을 조사하였다.

2. 이론 및 모형

(1) 계 산

본 논문에서 필요한 양자화학적 양은 확장분자궤도법으로 계산하였으며 그 양의 정의는 다음과 같이 표시할 수 있다.

착물의 여러 원자의 net charge $Q_i (i=\text{Pt}, \text{N}, \text{Cl}\dots)$ 는

$$Q_{ia} = \sum_{\alpha} 2 C_{ia} \sum_j C_{ja} S_{ij} \quad (1)$$

와 같다.

여기서 \sum_{α} 는 전 점유궤도에 대해서 총합한다는 뜻이며 \sum_j 는 i 원자와 상호작용을 하고 있는 원자 궤도에 대해 모두 총합한다는 뜻이다.

그리고 Pt 의 다섯개의 d 궤도의 에너지분할은

$$\epsilon_{ii} = \sum_{\alpha} n_{\alpha} C_{ia} \sum_j C_{ja} S_{ij} H_{ii} \quad (2)$$

이다.

여기서 $i = d_{x^2-y^2}, d_{x^2}, d_{xy}, d_{zx}, d_{yz}$ 를 뜻하며 ϵ_{ii} 값은 결정장이론에서의 Energy Splitting 값에 해당한다.

또한 Pt-Cl 사이의 에너지 분할은

$$\epsilon_{ij} = 2 \sum_{\alpha} n_{\alpha} C_{ia} C_{ja} \left[H_{ij} - \frac{1}{2} S_{ij} (H_{ii} + H_{jj}) \right] \quad (3)$$

Table 1. Parameters adopted in calculation

Orbital Atom	S		P		d		Contracted d		
	Electron Exponent	Electron H(I. I)	Electron Exponent	Electron H(I. I)	Electron 1st. Exponent	Electron H(I. I)	Coefficient of Exp D ₁	Coefficient of Exp D ₂	Electron 2nd Exponent
H	1.3	-13.6							
C	1.625	-21.4	1.625	-11.4					
N	1.95	-26.0	1.95	-13.4					
O	2.275	-32.3	2.275	-14.8					
S	1.817	-20.0	1.817	-13.3	1.5	-8.0			
Cl	2.033	-30.0	2.033	-15.0	2.033	-9.0			
Pt	2.55	-9.077	2.55	-5.475	6.01	-12.6	0.633	0.551	2.696

이다.

여기서 $i = \text{Pt}$, $j = \text{Cl}$ 를 뜻하며 ϵ_{ij} 는 Pt-Cl 간의 결합에너지에 해당한다.

계산에 필요한 각종 parameter는 Table 1과 같다.¹³⁻¹⁸

그리고 이때 사용한 Contracted d -orbital 함수는

$$\phi = N^{(ND-1)} (C_1^{-\exp D_1 r} + C_2^{-\exp D_2 r}) \quad (4)$$

이다.

여기서 ND는 d -electron principle quantum number이며

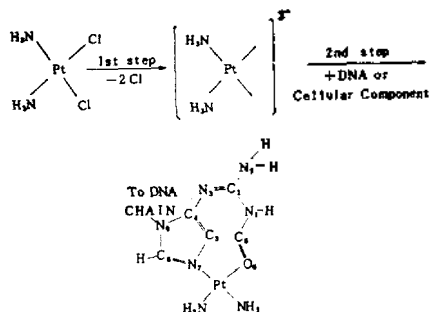
C_1 는 $\exp D_1$ 의 Coefficient이다. 그리고

C_2 는 $\exp D_2$ 의 Coefficient이고 $\exp D_1$ 는

d -electron의 first exponent이며 $\exp D_2$ 는 d -electron의 second exponent이다.

(2) 모형의 설정

서론에서 여러 연구자들의 제안을 종합하여 보면 $(\text{PtA}_2\text{Cl}_2)$ ($A: \text{NH}_3$ 및 en 과 그 유도체)형 착물이 생체내에 들어가서 일부 배위자가 분리된 후 생체성분과 분자착물을 형성한다는 것이다.



본 연구에서는 앞의 반응식과 같은 모형을 설정하여 Cl의 이탈용이성을 조사하고자 한다.

3. 결과 및 고찰

전술한 모형과 이론에 의하여 $(\text{PtA}_2\text{Cl}_2)$ ($A: \text{NH}_3$ 및 en 와 그 유도체)형 착물의 전체 에너지, 각 원자의 net charge, Pt의 다섯개의 d -궤도와 Pt-Cl 사이 및 $\text{Pt}(d_{x^2-y^2})-\text{Cl}(P_x)$ 사이의 에너지 분할값으로 Cl의 이탈용이성을 조사하고자 한다.

(1) 시스형 및 트란스형 백금착물의 전체에너지와 각 원자의 net charge

시스형과 트란스형의 착물의 항암성을 비교하기 위하여 착물의 전체 에너지값, 질소 및 염소 원자의 Net charge 값을 Fig. 1에 표시하였다.

Fig. 1에서 염소원자의 Net charge 값(음의 값)이 질소원자의 값에 비해서 훨씬 크며 또한 시스 이성체에서 염소원자의 net charge 값이 트란스 이성체에서의 값보다 더 큰 음의 값을 갖는 경향이다. 이것은 염소원자의 이온성의 크기와 관계될 것으로 생각되며 따라서 이온성이 더 큰 염소원자의 이탈이 용이하다고 생각할 수 있다. 그리고 시스 이성체에서 염소원자의 이탈이 더욱 용이할 것으로 생각되며 이는 시스착물의 항암성에 대한 실험결과와 일치된다 (Table 2). 그리고 시스 이성체의 전체 에너지가 트란스 이성체의 전체에너지보다 더 높은 경향이며 이는 시스 이성체의 불안정성을 뜻하며 착물의 기하학적 구조에 따른 착물의 안정성 원리와 일치된다고 볼수 있다.

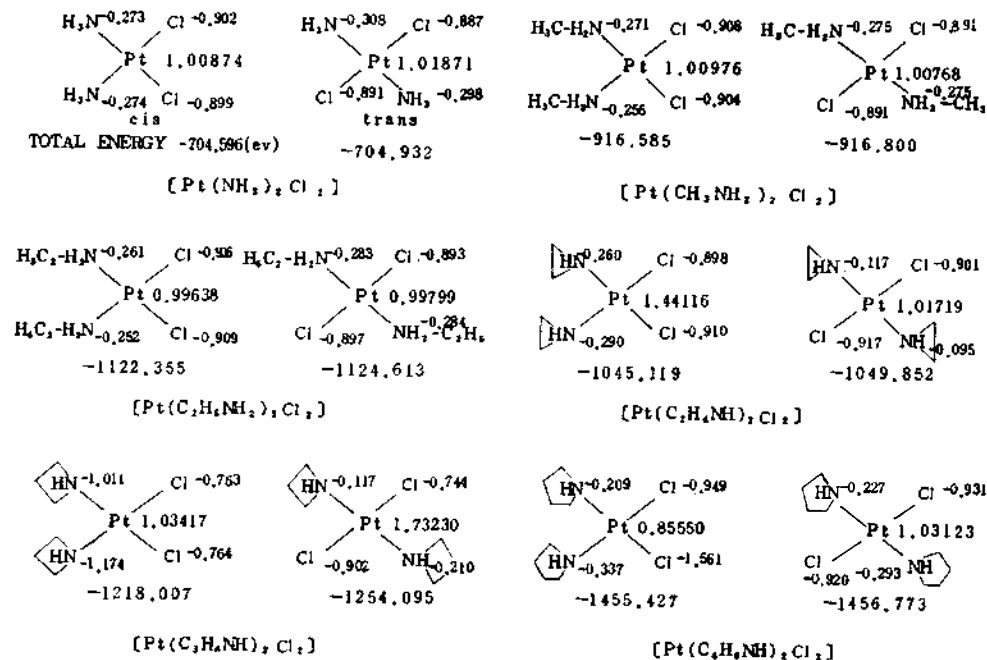


Fig. 1 Net charge of Pt-, N-, and Cl-atoms and total energy for *cis*- and *trans*-Pt(II) complexes.

Table 2. The calculated values of *cis*- and *trans*-Pt-complexes

Complex	Data	Observe. anti- cancer activity	$d_1(b_2g \leftrightarrow b_3g)$ (eV)	Bond energy of Pt and Cl atoms (eV)	σ MO energy of Pt(dx^2-y^2)-Cl (Px) (eV)
Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	+ ^b	14.73	-3.24	-0.66
	<i>trans</i>	-	14.77	-3.45	-0.68
Pt(CH ₃ NH ₂) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	+	14.51	-3.24	-0.32
	<i>trans</i>	-	14.59	-3.38	-0.65
Pt(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	+	14.32	-3.25	-0.63
	<i>trans</i>	-	14.68	-3.38	-0.64
Pt(C ₂ H ₅ NH) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>		12.56	-3.23	-0.63
	<i>trans</i>		13.01	-3.34	-0.56
Pt(C ₃ H ₇ NH) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	+	8.10	-3.22	-0.07
	<i>trans</i>	-	10.19	-2.93	-0.59
Pt(C ₄ H ₉ NH) ₂ Cl ₂	<i>cis</i>	+	12.33	-3.31	-0.51
	<i>trans</i>	-	14.37	-3.37	-0.64

^aFrom Reference 19. ^b+ & - indicated anticancer activity and nonanticancer activity respectively.

(2) *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]와 그 유도체의 전체에너지와 각 원자의 Net charge.

시스 이성체에서 암민기의 유도체에 따른 치환기효과와 착물의 항암활성을 비교하기 위하여 착물의 전체 에너지, 각 원자의 Net charge 값을 Fig. 2에 나타내었다.

Fig. 2에서 염소원자의 Net charge 값은 NH₃—<CH₃—NH₂—<(CH₃)₂NH—<C₂H₅NH₂—<(C₂H₅)₂NH—의 순으로 증가함을 볼 수 있다.

이것은 서론에서 언급한 바와 같이 Cleare의 실험결과와 거의 일치하며 또한 아민류의 염기도 상수(K_b)순위와 일치함은 흥미로운 사실이다.

(3) [Pt(en)Cl₂]와 그 유도체의 전체에너지와 각 원자의 Net charge.

두자리 리간드로 된 착물의 킬레이트 효과와 항암활성을 비교하기 위하여 [Pt(en)Cl₂]와 그 유도체의 전체에너지 각 원자의 Net charge 값을 Fig. 3에 표시하였다.

Fig. 3에서 에틸렌디아민에 메틸기가 치환되었을 경우 메틸기의 수가 증가할수록 염소원자의

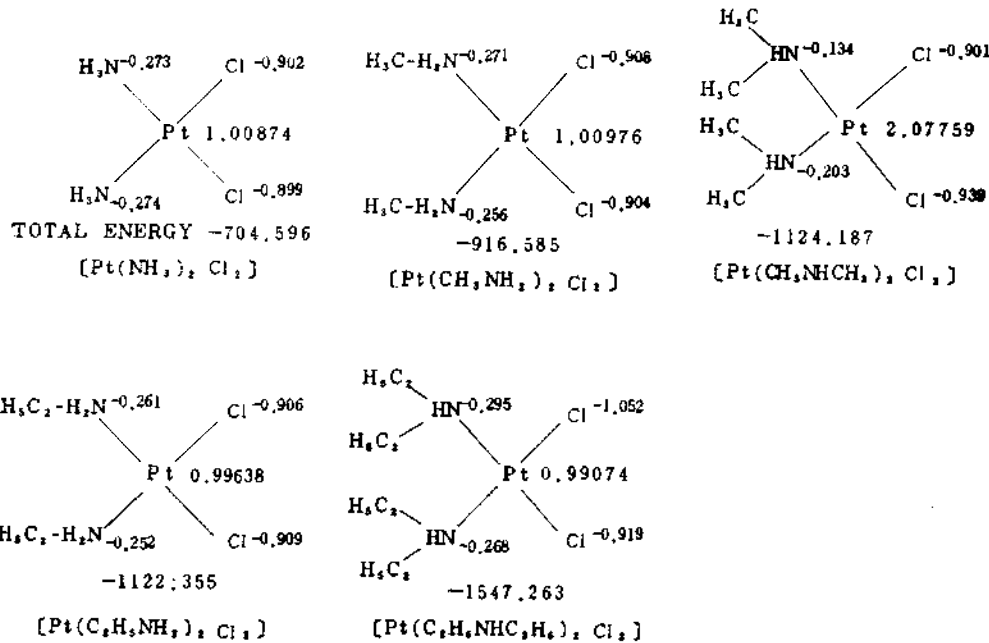


Fig. 2 Net charge of Pt-, N-, and Cl-atoms, and total energy for *cis*-(Pt(NH₃)₂Cl₂) & their derivatives.

Net charge 값이 감소되는 경향으로서 염소원자의 이탈이 어려워진다고 생각되며 이는 항암성의 생체실험결과와 일치됨을 알 수 있다. (Table 4)

그리고 착물의 전체에너지도 치환된 메틸기의 수에 따라서 낮아지는 경향이다. 이는 착물이 메틸기가 치환될수록 안정하여 진다고 생각된다.

에틸렌디아민에 에틸기가 치환되었을 경우에도 메틸기가 치환되었을 경우와 같이 염소원자의 Net charge, 착물의 전체에너지가 감소함을 볼 수 있다. 이 사실은 염소원자의 이탈이 어려워질 것으로 생각되며 항암성의 생체실험의 결과와 일치함을 알 수 있다. (Table 4)

특히 에틸렌디아민에 메틸기가 치환되었을 때보다 에틸기가 치환되었을 경우 염소원자의 Net charge의 감소율이 더 컸으며 이것은 치환기의 전자밀어내기 영향(Electron releasing Effect)과 일치함을 알 수 있다.

(4) *d*-궤도의 에너지 분리와 원자간의 결합세기

백금착물의 항암 활성을 설명하기 위하여 착

물의 *d*-궤도의 에너지 분리양상과 백금원자와 염소원자 사이의 결합세기 및 $d_{x^2-y^2}(Pt)$ 궤도와 $P_x(Cl)$ 궤도 사이의 σ 결합성을 조사하였다. 특히 *d*-궤도의 에너지 분리의 상대적인 값에 대해서는 *cis*-DDP 만을 Fig. 4에 표시하였다.

Fig. 4의 $d_{x^2-y^2}(b_{1g})$ 와 $d_{xy}(b_{2g})$ 간의 에너지의 차이 즉 Δ_1 값을 주목하고자 한다. 위의 세가지 양자화학적 양을 Table 2, Table 3, Table 4에

Table 3 The calculated values of *cis*-(Pt(NH₃)₂Cl₂) & their derivatives

Complex	Pata ^a observed anti-cancer activity	$\Delta_1(b_{2g} \leftrightarrow b_{1g})$ (eV)	Bond energy of Pt and Cl atoms (eV)	σ MO energy Pt($d_{x^2-y^2}$) - Cl(P_x) (eV)
Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂	+ ^b	14.73	-3.24	-0.66
Pt(CH ₃ NH ₂) ₂ Cl ₂	+	14.51	-3.24	-0.32
Pt(CH ₃ NHCH ₃) ₂ Cl ₂	+	13.51	-3.17	-0.58
Pt(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ Cl ₂	+	14.32	-3.25	-0.63
Pt(C ₂ H ₅ NHC ₂ H ₅) ₂ Cl ₂	-	13.72	-3.39	-0.56

^a From Reference 19. ^b + & - indicated anticancer activity and non anticancer activity respectively.

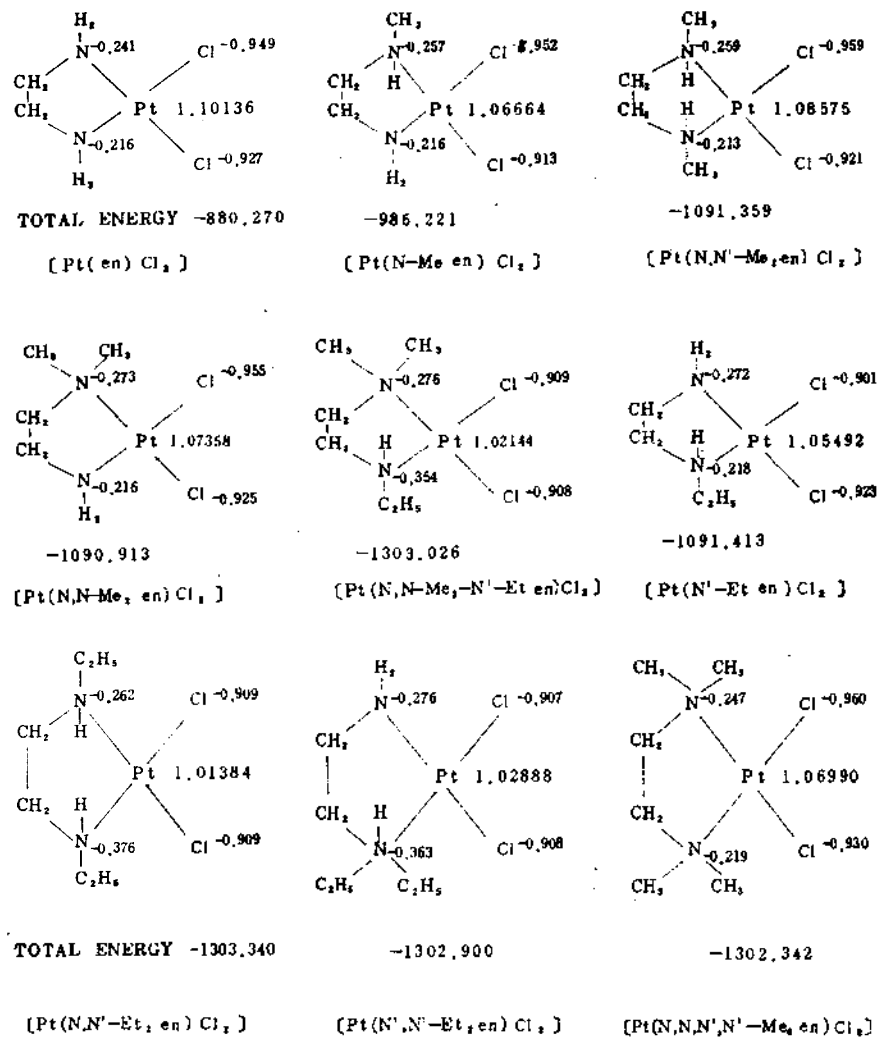


Fig. 3. Net charge of Pt-, N-, and Cl-atoms, and total energy for [Pt(en)Cl₂] & their derivatives.

표시하였다. 즉 시스이성체와 트랜스이성체에 대한 양은 Table 2에 표시하였으며 *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]의 유도체에 대해서는 Table 3에, 그리고 [Pt(en)Cl₂]와 그 유도체에 대한 양은 Table 4에 표시하였다.

Table 2에서 시스이성체의 Δ_1 값이 트랜스이성체의 Δ_1 값보다 작음을 볼수 있다. 이것은 결정장이론에 의하면 시스이성체에서 *d*-전자의 전이가 더 용이하다는 것을 생각할수 있다. 즉 *d*-전자의 전이가 용이한 시스이성체의 반응성이 트랜스이성체의 반응성에 비해 더 클 것이라고 짐작된다. 그리고 백금원자와 염소원자간의 결

합에너지 및 백금의 $d_{z^2-y^2}$ 궤도와 염소원자의 P_z 궤도간의 σ 결합에너지를 보면 시스이성체에서 트랜스이성체보다 작은 값을 갖는다는 것을 볼수 있다. 이것은 시스이성체에서 염소원자의 이탈이 더 용이하다는 것을 뜻하며 이는 시스이성체의 항암성의 실험결과와 일치함을 볼수 있다.

Table 3에서 Δ_1 값은 치환기의 종류와 수에 따라서 달라진다. 즉

$-\text{NH}_3 > \text{CH}_3 - \text{NH}_2 > (\text{CH}_2)_2 - \text{NH} < \text{C}_2\text{H}_5 - \text{NH}_2 > (\text{C}_2\text{H}_5)_2 - \text{NH}$ 의 순서가 됨을 볼수 있다. 암민기에 메틸기가 치환되었을때 메틸기

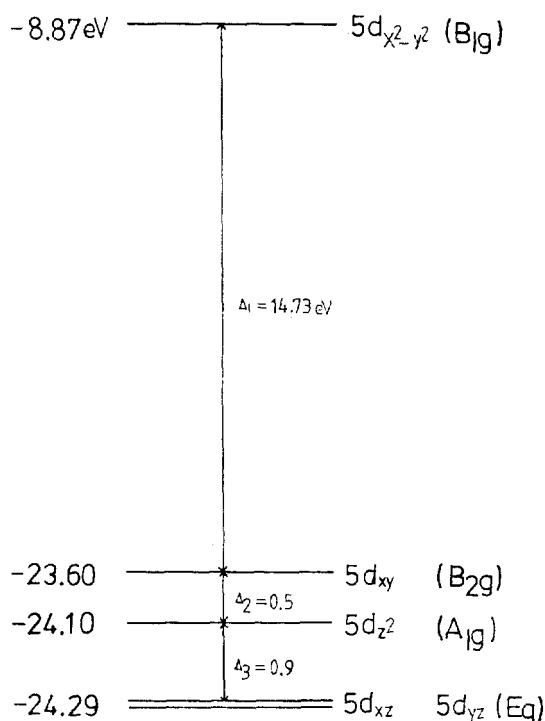


Fig. 4 Energy level diagrams of the d -orbital splitting for *cis*-DDP

Table 4. The calculated values of [Pt(en)Cl₂] & their derivatives

Complex	Data observed anti- cancer activity	Δ_1 (b_{2g} $\leftrightarrow b_{1g}$) (eV)	Bond energy of Pt and Cl atoms (eV)	σ MO Energy Pt($d_{x^2-y^2}$ - Cl (P_x) (eV)
Pt(en)Cl ₂	+ ^b	13.92	-3.20	-0.59
Pt(N-Me en)Cl ₂	+	13.73	-3.25	-0.57
Pt(N, N'- Me ₂ en)Cl ₂	+	13.65	-3.26	-0.56
Pt(N, N'- Me ₂ en)Cl ₂	-	13.61	-3.29	-0.56
Pt(N, N', N'- Me ₄ en)Cl ₂	-	13.45	-3.32	-0.55
Pt(N, N-Me ₂ - N'-Et en)Cl ₂	+	13.88	-3.25	-0.64
Pt(N', N'-Et en)Cl ₂	-	13.66	-3.29	-0.56
Pt(N, N'- Et ₂ en)Cl ₂	-	13.85	-3.25	-0.62
Pt(N', N'- Et ₂ en)Cl ₂	-	13.93	-3.24	-0.64

^a From Reference 19. ^b + & - indicated anticancer activity and non anticancer activity respectively.

의 수가 증가함에 따라 Δ_1 값은 감소하여 또한 에틸기가 치환되었을 경우에도 같은 경향이지만

메틸기와 에틸기를 함께 관련지우기는 곤란하다. 그러나 백금원자와 염소원자간의 결합에너지는 메틸기의 유도체에서는 메틸기의 치환된 수가 증가할수록 근소한 차이로 감소되고 있음을 볼 수 있으나 에틸기의 치환체에서는 치환된 에틸기의 수에 따라 오히려 증가하는 현상이다. 그러나 결합력이 약한 착물일수록 항암활성이 있음을 볼 수 있다. 이는 전술한 바와 같이 염소원자의 이탈용이성이 클수록 항암성이 있다는 것과 일치하고 있다.

Table 4는 킬레이트리간드의 치환기 효과를 나타낸 것이다. 메틸기가 치환할 경우 치환기의 수가 증가할수록 Δ_1 값이 감소되는 경향을 나타내는 반면 에틸기의 치환에서는 오히려 Δ_1 값이 증가하는 경향이다. 그리고 Δ_1 값이 작으면 전이가 용이하므로 항암활성이 있을 것으로 예상되지만 Δ 값과 항암활성과의 관계는 일정하지 않음을 볼 수 있다.

백금원자와 염소원자사이의 결합에너지는 메틸기의 치환체에서는 증가하나 에틸기의 치환체에서는 치환기의 수의 증가에 따라 오히려 감소하는 경향을 보여준다.

메틸기의 치환체에서는 치환기의 수가 증가할수록 치환기의 전자밀어내기 효과로 백금원자의 (+)전하를 감소시켜 백금원자와 염소원자사이의 공유결합성을 증대시킴을 뜻한다. 따라서 염소원자의 이탈이 어려워 항암활성이 감소할 것으로 예상되며 실험치와 비교하면 대체로 그런 경향임을 볼 수 있다.

그리고 Pt의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도와 Cl의 P_x 궤도간의 σ -MO 에너지는 메틸기의 치환기의 수가 많을수록 감소하는 반면 에틸기의 치환기의 수가 증가할수록 증가하는 경향을 나타내고 있다. 이때 σ -MO 에너지가 감소할수록 염소원자의 이탈이 용이하게 되어 항암성이 큰 것으로 예상되지만 오히려 항암성이 큰 [Pt(en)Cl₂]의 σ -MO 에너지는 -0.59eV 인데 반면 비항암성인 [Pt(CH₃)₂enCl₂]의 값은 -0.56eV로서 오히려 σ -MO 에너지 값이 감소하고 있다. 이러한 현상은 σ -MO 이외의 π , δ 결합성이 상당히 관여한다고 생각할 수 있다.

4. 결 론

[PtA₂Cl₂] (A=NH₃ 및 en 과 그 유도체)형 착물의 양자화학적 양과 염소이온의 이탈용이성으로 그들의 항암활성사이의 관계를 고찰하였다. 그 결과로 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

(1) 시스이성체의 염소원자의 net charge 값이 트랜스이성체의 그 값보다 예외없이 더 컸다. 즉 이것은 염소원자의 이온성이 시스이성체에서 더 큰 경향으로서 염소이온의 이탈이 용이하다고 생각되며 같은 착물에서 시스이성체는 항암성이 있으나 트랜스이성체는 항암성이 없다는 생체실험결과와 일치한다.

(2) 같은 착물에서 전체에너지는 시스이성체가 트랜스이성체보다 더 컸다. 이것은 시스이성체의 불안정함을 뜻하며 따라서 반응성이 클 것이라고 생각된다.

(3) 백금원자와 염소원자간의 결합력은 항암성이 있는 착물에서 더욱 약하다. 이것으로 염소이온의 이탈이 용이하다고 생각된다.

(4) 백금원자의 d-궤도의 B_{1g}와 B_{2g} 사이의 에너지차(Δ_1)는 시스이성체가 트랜스이성체보다 예외없이 더 작았다.

그러나 치환기효과와 킬레이트 효과에서는 염소이온의 이탈용이성의 규칙성을 발견할 수 없었다.

따라서 백금착물의 항암활성을 백금과 결합하고 있는 이탈기와 백금원자간의 결합력, 이탈기의 Net charge로 대체로 예측할수 있고, Δ_1 의 값으로는 시스이성체와 트랜스이성체의 항암성 유무를 비교하는에는 이용할 수 있다.

본 연구는 기초과학연구소의 문교부 지원으로 이루어졌으며 이에 대해 사의를 표하며, 계산에 있어서 협조하여 주신 전용구 박사에게 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. B. Rosenberg, *et al*, *Nature*, **222**, 385 (1969).
2. L. Rainen, *et al*, *Inorg. chem*, **14**, 2752(1975).
3. M. J. Cleare *et al*, *Bioinorg. chem.*, **2**, 187 (1973).
4. A. J. Thomson, *et al*, *Struct. Bonding*, **11**, 1 (1972).
5. M. J. Cleare, *et al*, *Platinum Metals Rev.*, **17**, 2 (1973).
6. B. Rosenberg, *et al*, *Nature*, **222**, 386(1969).
7. J. P. Macquet, *et al*, *Bioinorg. Chem.*, **5**, 59 (1975).
8. T. Theophanides, *et al*, *Inorg. Chim. Acta*, **55**, 147 (1981).
9. S. T. Lippard, *et al*, *J. A. C. S.*, **102**, 2487 (1980).
10. S. T. Lippard, *et al*, *J. A. C. S.*, **103**, 1230 (1981).
11. E. A. Boudreaux, *et al*, *Chem. Biol. Interactions*, **30**, 189 (1980).
12. E. A. Boudreaux, *et al*, *International J. of Quantum Chem.* **18**, 469, (1981).
13. G. Burns, *J. C. P.*, **41**, 1521 (1964).
14. D. G. Carroll, *et al*, "Introduction to Applied Quantum Chemistry." H. R. and Winston, Inc., N. Y. (1972).
15. M. A. Whitehead, *et al*, "Sigma M.O. theory" Yale press (1970).
16. J. W. Richardson, *J. C. P.*, **36**, 1057 (1962).
17. H. B. Gray, *Theoret. Chim. Acta (Berl.)* **4**, 367 (1967).
18. D. A. Brown, *Inorg. Chimica Acta*, **5**, 675 (1971).
19. M. J. Cleere, *Coord. Chem. Rev.* **12**, 349 (1974).