

## 항암성물질의 개발을 위한 *cis*-Diamminedichloroplatinum(*cis*-DDP)류와 DNA base인 1-Methylcytosine의 Interaction에 관한 분자궤도함수론적 연구

金宜洛<sup>†</sup> · 金相海 · Edward A. Boudreaux\*

계명대학교 자연과학대학 화학과

\*미국뉴올리언즈대학교 화학과

(1990. 2. 26 접수)

## The MO Study about Interaction of *cis*-Diamminedichloroplatinum (*cis*-DDP) Complexes with DNA base, 1-Methylcytosine, for Development of Anti-Tumor Drugs

Ui-Rak Kim<sup>†</sup>, Sang-Hae Kim, and Edward A. Boudreaux\*

Department of Chemistry, Keimyung University, Daegu 704-701, Korea

\*Department of Chemistry, University of New Orleans, New Orleans, Louisiana, U.S.A.

(Received February 26, 1990)

**요 약.** *cis*-Diamminedichloroplatinum(II)에서 아민리간드가 변화할 때, 항암성과 백금원자의 전자구조 사이의 관계를 연구하였고, 또 이러한 착물과 DNA base인 1-methylcytosine의 상호작용에 대한 메카니즘을 알기 위해서 백금(II)착물들을 분자궤도함수론적으로 연구하였다. 그 결과, 백금착물에서 중심금속의 atomic charge가 항암성에 영향을 미치고 있음을 알았다. 또한 백금착물과 1-methylcytosine의 결합은 리간드에서 금속원자로 전하이동을 하였고, 이 때 Pt(II)의 6p-orbital이 중요한 역할을 하고 있음을 발견했다. Pt-N3결합성은  $\sigma$ 와  $\pi$ 성분을 포함하고 있으며, 실험한 값과 비교할 때 항암성이 큰 백금착물일수록 Pt-N3 결합이 강하게 형성하고 있었다.

**ABSTRACT.** It has been studied that relations between electronic structure and anti-tumor activity by variation of amine group in *cis*-diamminedichloroplatinum (II) complexes. We were also interested in these Pt (II) complexes interaction with 1-methylcytosine of DNA base and the electronic structure of these complexes in order to understand the mechanism of the metal-nucleobases interaction. The results showed that net charge of center metal in Pt complexes effect anti-tumor activity. The mechanism of the bonding between metal and ligands largely based on charge transfer from ligand to metal atom. Furthermore, the established molecular orbitals showed that metal 6p-orbitals played an important role in the bonding scheme for the interactions between platinum (II) complexes and 1-methylcytosine. We also found that the stronger Pt-N3 bonding strength became, the better anti-tumor agents were.

### 서 론

Rosenberg가 처음으로 *cis*-diamminedichloroplatinum(II) (*cis*-platin)의 항암성을 밝힌 이후<sup>1-3</sup>, 백금착물들에 대한 많은 연구가 진행되었다. 1972년,

*cis*-platin에 대한 뚜렷한 항암성이 논증되었고<sup>4</sup>, 백금착물들 중에서 *cis*-platin의 항암성 발견은 백금착물이 항암제의 한 분류로서 새로운 장을 열었다. 백금(II)착물의 화학적 구조와 항암성 및 toxic

city의 관계를 알기 위하여 M.J. Cleare는 *cis*-[PtA<sub>2</sub>X<sub>2</sub>](A: amine group, X: anionic group) 형태의 백금착물에서 아민리간드 종류에 따른 항암성 변화를 Sarcoma 180 tumor에 대해 연구한 결과<sup>5</sup>, 아민기에서 수소의 수가 적을수록 그리고 고리가 존재할수록 항암성이 낮아지고 독성(toxicity)이 증가함을 발견했다.

한편, 백금(II) 착물이 항암제로서 임상에 사용되고 있으나, 이러한 약물의 생리활성적 기구는 상세히 밝혀져 있지 않고 있다<sup>6,7</sup>. 단지, 백금(II) 착물이 nucleobase에 배위(chelating) 하므로서 핵산(nucleic acid)의 활성화와 화학구조에 큰 영향을 미친다고 알려져 있다<sup>9</sup>. 최근에, nucleic acid base, nucleotide와 nucleoside에 대한 금속이온의 작용(action)에 관심이 집중되어 왔다. 금속이온의 종류에 따라 핵산에 대한 작용은 다르며, 우선적인 결합자리(binding site)도 달라진다<sup>10,11</sup>. 일반적으로 Mg(II)와 Ca(II)과 같은 알칼리 금속이온은 인산(phosphate)에 우선적으로 결합하여, DNA double helix의 안정화에 영향을 미치지 않지만, 반면에 Cu(II), Zn(II)와 Pt(II)와

같은 전이금속이온은 nucleobase에 결합하여 수소 결합된 DNA의 구조를 파괴하므로서, DNA의 변성(denaturization)을 일으켜 항암성을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>. 4개의 DNA base에 대한 결합자리는 cytosine의 N3, guanine과 adenine의 N7 혹은 N1, 그리고 thymine의 N3 원자가 우선적 결합자리인 것으로 X-ray diffraction, ESR과 proton magnetic resonance 등에 의하여 입증되었다<sup>13,14</sup>.

본 연구에서는 백금원자의 전자구조로 항암성을 결정할 수 있는 인자를 찾기 위해서 Fig. 1과 같이 아민리간드의 변화에 따른 백금착물을 분자궤도함수론적으로 계산하였다. 또한, 생체물질과 금속이온의 상호작용에 대한 생리활성적 기구를 이해하기 위해서는 분자단위(molecular subunit) 측면에서 전자구조를 이해해야 하므로, *cis*-[PtA<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]에서 리간드 A가 NH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>(1CH<sub>3</sub>), NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>를 지닌 백금착물들과 DNA base의 일종인 1-methylcytosine과의 결합에서 Pt-N3 결합성을 전자구조로서 조사하고, 항암성을 지닌 백금착물이 DNA base에 미치는 효과를 연구하였다.

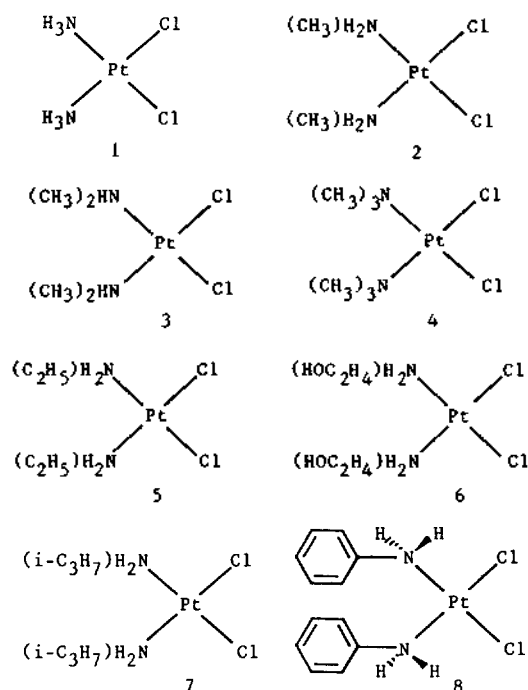


Fig. 1. Platinum(II) Complexes calculated by SC-MEH method.

### 계산방법

백금착물의 계산은 반경험적인 EHT 방법에 Lowdin orthogonalization, spin-orbit와 ligand field 등을 고려하여, 백금원자를 취급할 수 있도록 수정한 Self-Consistent Modified Extended Huckel(SC-MEH) 분자궤도법<sup>13-15</sup>을 이용하여 계산하였다. 백금원자에 대한 파동함수는 Slater-type orbital 지수( $\xi$ )로부터 얻어진다.

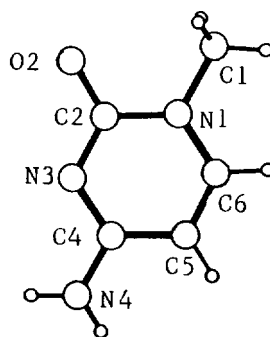


Fig. 2. Molecular structure and atomic numbering scheme for the 1-methylcytosine (1-MeC).

$$\xi = \frac{n+1/2}{\langle r \rangle}$$

$$\xi = \left[ \frac{(2+1)(2n+2)}{4\langle r^2 \rangle} \right]^{1/2}$$

여기서,  $n$ 은 Slater-type orbital(STO)의 주양자수에 해당되며,  $\langle r \rangle$ 과  $\langle r^2 \rangle$ 은 atomic spin-orbital parameter로서 Dirac-Fock의 원자궤도함수로부터 구할 수 있다<sup>17-20</sup>.

각 원자에 대한  $n$ 과  $\xi$  값은 Table 1에 주어져 있으며, \* 표시가 있는 것은  $j^*=1-1/2$  spin-orbit을 나타내고, \* 표시가 없는 것은  $j=1+1/2$  spin-orbit을 나타낸다. 본 계산에서는 non-relativistic orbital을 다음과 같이 relativistic orbital로부터 구했다.

$$\psi_p(N, R) = 1/3 \psi_p^* + 2/3 \psi_p$$

$$\psi_d(N, R) = 2/5 \psi_d^* + 3/5 \psi_d$$

Hamiltonian의 대각화 행렬요소( $H_u$  or  $H_v$ )는 다음과 같이 주어진다.

$$H_u \text{ or } H_v = IP + EA - F + EL$$

여기서,  $IP$ 는 atomic orbital의 이온화포텐셜이며,  $E$ ,  $A$ 는 전자친화력이고,  $F$ 와  $EL$ 은 각각 ligand delocalization factor와 atomic electronic term이다. 이러한 항들은 atomic charge에 관계하므로,  $H_u$ 는 다음과 같은 2차식으로 구하였고,

$$H_u \text{ or } H_v = Aq^2 + Bq + C$$

또한, 비대각화 행렬요소( $H_{ij}$ )는 다음과 같이 계산하였다.

Table 1. Relativistic orbital exponents

Atom	Orbital	n	$\xi$ - Value
Nitrogen	2s	2	1.88288
	2p	2	1.69621
Carbon	2s	2	1.57470
	2p	2	1.41152
Oxygen	2s	2	2.18826
	2p	2	1.97668
Chlorine	3s	2	1.62594
	3p*	2	1.36316
	3p	2	1.35630
	3p(N.R)	2	1.35859
Hydrogen	1s	1	1.00000
Platinum	5s(N.R)	2	2.62430
	5p(N.R)	2	2.27918
	5d*	2	1.55265
	5d	2	1.47275
	5d(N.R)	2	1.50471
	6s(6s N.R)	3	1.11704
	6p*	3	0.69967
6p	3	0.62127	
6p(N.R)	3	0.64921	

N.R denotes Non-Relativistic

Table 2. Non-Relativistic orbital exponents and atomic orbital energies

Atom	Orbital	n	$\xi$ - Value	A	B	C
Nitrogen	2s	2	1.88288	65.802	228.060	293.893
	2p	2	1.69621	60.894	191.560	102.938
Carbon	2s	2	1.57470	56.013	250.245	108.114
	2p	2	1.41152	58.207	172.787	63.978
Oxygen	2s	2	2.18826	58.593	298.360	363.030
	2p	2	1.97668	64.618	203.350	128.780
Hydrogen	1s	1	1.00000	221.056	213.013	115.417
Platinum [Pt(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> ]	5s	2	2.62430	0.0	108.310	875.530
	5p	2	2.27918	0.0	106.470	507.386
	5d	2	1.50471	23.505	157.950	63.154
	6s	3	1.11704	10.978	150.027	58.461
	6p	3	0.64921	13.667	104.263	23.413
	5s	2	2.62430	0.0	108.310	875.530
	5p	2	2.27918	0.0	106.470	507.386
[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5d	2	1.50471	20.615	175.457	11.122
	6s	3	1.11704	8.089	167.528	6.426
	6p	3	0.64921	10.826	121.683	-28.614

$$H_{ij} = (2 - S_{ij}) S_{ij} [(H_{ii} - H_{jj})/2]$$

이 계산에 사용된 각 원자들의 A, B, C 값은 Table 2에 주어져 있으며, 계산은 charge convergence가 <0.001에 도달할 때까지 반복(iteration) 계산하였다. 그리고 계산에 사용된 백금착물의 좌표계를 Fig. 3에 나타내었고, input data로서 사용된 cis-platin의 결합길이나 결합각은 X-ray data로부터 얻었으며<sup>22</sup>, Fig. 4과 같다. 그리고, 아민기에 메틸기가 치환된 complex에서는 N-C의 결합길이를 1.47 Å로 고정시키고 단지 아민기 변화에 따른 Pt 원자의 MO를 비교하였다. 한편, cis-diamminebis(1-methylcytosine) platinum(II)의 기하학적 구조는 Fig. 5와 같이 Head-Tail(H-T)과 Head-Head(H-H)의 두 가지가

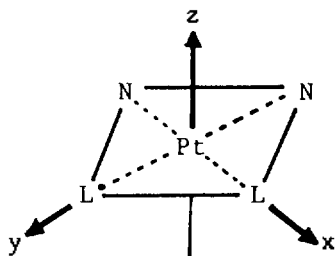


Fig. 3. Coordination system for cis-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PtL<sub>2</sub>].

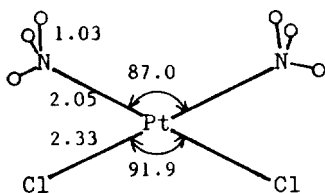


Fig. 4. Molecular geometry for cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

가능하며, 이들 물질의 결합길이나 결합각은 X-ray data<sup>14</sup>로부터 얻어 계산하였다.

### 결과 및 고찰

백금(II) 착물의 화학적 구조와 항암성 사이에 존재하는 관계를 일고져 Fig. 1에 수록된 착물들의 Pt-Cl overlap population, %S hybridization과 Cl atomic charge를 Table 3에 요약했다. T/C는 Cleare가 백금착물들에 대해서 항암성을 실험한 activity로써<sup>5</sup>, 이 값은 항암제로 처리된 tumor cell과 처리되지 않은 tumor cell이 일정한 시간이 지난 후의 무게비를 퍼센트로 나타낸 것이며, 이 값이 적을수록 항암성이 좋음을 나타낸다.

%S hybridization은 Pt와 Cl간의 시그마결합에서 염소원자의 s-orbital 기여도의 백분율을 나타내는 것으로  $\%S = \sum \delta Cl(s) / \delta Cl$ 에 의해 구해졌으며, 여기서  $\delta Cl(s)$ 는 Pt와 Cl의 결합에서 chlorine s orbital을 포함하는 overlap population의 합이고,  $\delta Cl$

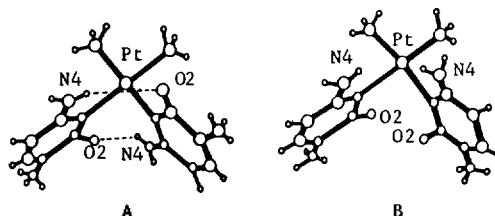


Fig. 5. Stereoview of the cis-[(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pt(1-MeC)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> cation A: Head-Tail form, B: Head-Head form; Interatomic distance (in Bohr) are 3.87(Pt-NH<sub>3</sub>), and 3.43(Pt-N<sub>3</sub>), and N<sub>3</sub>-Pt-N<sub>3</sub> angle is 90.0°. Interbase dihedral angle is 102.3°.

Table 3. Modified EH calculation results for cis-[PtA<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] system

Complexes	T/C <sup>a</sup>	Pt-Cl overlap population	% S hybridization	Cl-atomic charge	Pt-N overlap population <sup>b</sup>	Pt-atomic charge <sup>b</sup>
A = NH <sub>3</sub>	3	0.2641	41.9	-0.4367	0.4504	0.7170
A = CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	14	0.2517	41.0	-0.4169	0.4221	0.6296
A = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	25	0.2294	37.3	-0.4463	0.4204	0.5803
A = (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N		0.2352	41.5	-0.4561	0.3600	0.5090
A = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	14	0.2513	38.1	-0.4540	0.4210	0.5930
A = HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	22	0.2586	38.2	-0.4461	0.4117	0.6353
A = i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	33	0.2656	38.4	-0.4255	0.2288	0.3488
A = (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )NH <sub>2</sub>	33	0.2468	41.6	-0.4191	0.3969	0.5651

<sup>a</sup> Ratio of the weights of treated and untreated (Control) tumors obtained from ref. 5. <sup>b</sup> The Pt-N overlap population and atomic charges in cis-[PtA<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>.

Table 4. Net percent Atomic contributions of Pt atom for frontier orbital in *cis*-[PtA<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>

Complexes	Level	5d <sub>xy</sub>	5d <sub>yz</sub>	5d <sub>z<sup>2</sup></sub>	5d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	6s	6p <sub>y</sub>	6p <sub>z</sub>	6p <sub>x</sub>	
A = NH <sub>3</sub>	LUMO	—	—	—	—	50.5	—	9.7	—	10.4
	HOMO	91.9	—	0.3	—	—	0.1	0.5	—	0.5
A = NH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )	LUMO	—	—	—	—	49.8	—	6.4	—	6.9
	HOMO	73.7	—	5.7	—	1.8	—	1.4	—	1.3
A = NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	LUMO	—	—	—	—	48.8	—	5.3	—	5.6
	HOMO	15.2	—	39.9	—	—	12.6	0.1	—	0.1
A = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	LUMO	—	—	—	—	46.0	—	4.8	—	5.1
	HOMO	—	3.8	—	4.0	—	—	—	—	—
A = NH <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	LUMO	—	—	—	—	51.4	—	5.1	—	5.5
	HOMO	58.2	—	5.2	—	—	4.1	0.3	—	0.3
A = NH <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH)	LUMO	0.1	—	—	—	52.6	—	2.9	—	3.1
	HOMO	—	0.1	—	0.1	—	—	—	—	—
A = NH <sub>2</sub> (i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	LUMO	0.5	—	0.2	0.1	30.3	4.0	0.1	0.6	2.4
	HOMO	1.0	—	—	0.3	36.9	1.8	0.2	0.4	3.1
A = NH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	LUMO	—	—	—	—	43.9	—	3.8	—	4.0
	HOMO	0.5	—	0.5	—	—	—	—	—	—

은 Pt와의 시그마결합을 포함하는 모든 overlap population의 합이다. Pt-Cl의 결합성에 관계하는 Pt-Cl overlap population과 Cl atomic charge 그리고 %S hybridization은 항암성과 일정한 관계가 존재하지 않고 있으므로 항암성을 음이온리간드의 이탈능력(leaving ability)만으로 설명하기 어렵다. 그러므로 아민기 변화에 따른 항암성을 백금원자의 전자구조(electronic structure)로 비교할 필요성이 있다.

한편, 백금착물이 생체조직과 결합하기 위해서는 먼저 음이온리간드가 떨어져, *cis*-[PtA<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>의 형태로 된 후<sup>23</sup>, 조직속에 포함된 DNA base와 결합을 형성하므로, 이러한 형태의 백금(II) 착물에서 아민기 변화에 따라 Pt 원자의 전자구조가 어떻게 달라지는가를 비교하기 위하여 Pt-N의 결합강도와 atomic charge를 Table 3에 나타내었다. 그 결과 항암성이 높을수록 Pt-N의 결합강도가 강한 것을 볼 수 있었고, 또한 백금원자의 atomic charge가 클수록 항암성이 크게 나타나고 있으므로, 중심금속의 전하 분포 상태가 항암성에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다. 일반적으로 전이금속이온이 리간드와 결합할 때 리간드에서 금속원자로 전하이동(charge transfer)이 일어난다<sup>24</sup>. Table 4는 LUMO 에너지준위에서 Pt 원자의 orbital 기여도를 고찰하기 위하여 frontier orbital에 대한 백금원자의 orbital 기여도를

나타낸다. LUMO 에너지준위는 5d-orbital과 6p-orbital의 성격을 지니며, 특히 5d<sub>z<sup>2</sup></sub>, 6p<sub>x</sub>와 6p<sub>y</sub>-orbital이 리간드쪽으로 대부분 배향하고 있으므로, 백금착물과 intracellular target(DNA)의 결합에 있어서 전자받개(electron acceptor)는 이러한 orbital을 통해서 진행됨을 알 수 있다. 아민리간드의 종류에 따라 비교하면, LUMO 에너지준위에서 Pt의 5d-와 6p-orbital 기여도는 메틸기가 적게 치환될수록 더 크게 되며, HOMO 에너지준위에서도 5d-orbital의 기여도가 크게 나타난다. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> 및 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>기가 치환될 때에는 5d-와 6p-orbital 기여도가 frontier orbital에 대해서 적게 나타나고 있으므로, 높은 항암성을 지닌 착물일수록 LUMO 에너지준위에서 백금원자의 5d-와 6p-orbital 기여도가 큼을 보여준다. 특히, LUMO 에너지준위에서 6p-orbital의 기여도와 항암성은 좋은 상관관계를 보여주고 있다.

한편, *cis*-platin에서 두 개의 염소원자가 떨어진 *cis*-diammineplatinum(*cis*-PDA)과 두 분자의 1-methylcytosine이 결합된, *cis*-diamminebis(1-methylcytosine) platinum(II)의 기하학적인 구조는 Fig. 5에서 나타낸 것처럼, Head-Tail(H-T)와 Head-Head(H-H)의 두 가지 가능한 형태를 가질 수 있다. 이들 착물에 대한 우선적인 구조를 결정하기 위해서 total energy를 Table 5에 나타내었다. H-T형태는

Table 5. Stability energies and HOMO-LUMO transition energies of *cis*-diamminebis(1-MeC)platinum(II) complexes

Complexes	1-MeC (eV)	<i>cis</i> -PDA (eV)	[Pt(1-MeC) <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup> (eV)	<i>E</i> <sub>stabil</sub> (eV)	<i>E</i> <sub>transi</sub> (μm <sup>-1</sup> )
HEAD-TAIL	-842.28	-1348.71	-3264.16	230.89	2.10
HEAD-HEAD	-842.28	-1348.71	-3217.42	184.15	2.42

Table 6. Valence orbital populations for *cis*-[PtA<sub>2</sub>(1-MeC)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> complexes

Complexes	Energy Level (-eV)	Pt								
		5d <sub>xy</sub>	5d <sub>yz</sub>	5d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	5d <sub>zx</sub>	5d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	6s	6p <sub>y</sub>	6p <sub>z</sub>	6p <sub>x</sub>
A = NH <sub>3</sub>	9.06	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12.05 <sup>a</sup>	0.5	0.1	16.4	—	—	2.7	—	—	—
	12.34	0.2	—	1.3	—	0.2	0.3	—	0.2	0.1
	12.45	50.8	—	0.4	—	—	0.4	—	—	—
	12.86	5.0	0.3	21.7	—	—	12.0	0.3	—	0.3
A = NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	13.14	0.2	49.0	0.3	20.4	—	—	—	—	—
	9.06	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—
	11.91 <sup>a</sup>	5.2	—	26.7	—	—	5.7	—	—	—
	12.24	45.2	—	—	—	—	—	0.2	—	0.2
	12.74	1.2	0.2	1.0	—	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
A = NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	12.92	8.5	0.2	18.6	1.1	—	10.7	0.2	—	—
	12.97	—	54.5	0.3	27.0	—	—	—	—	—
	8.99	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	11.51 <sup>a</sup>	5.2	—	41.7	—	—	10.0	—	—	—
	11.97	43.6	—	1.7	—	—	0.2	0.3	—	—
A = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	12.09	4.3	—	1.0	—	—	0.3	0.2	0.1	0.5
	12.36	1.4	1.6	11.4	—	—	6.3	0.2	—	—
	8.73	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	11.02 <sup>a</sup>	2.9	—	41.7	—	—	11.1	—	—	0.2
	11.07	—	—	0.4	—	0.6	—	1.0	—	0.9
11.58	56.2	—	0.7	—	—	—	—	—	—	
11.71	1.4	10.3	—	10.3	—	—	—	—	—	

<sup>a</sup> The highest occupied level.

H-H형태보다 47.75 eV 더 높은 안정화에너지(stabilization energy)를 가지고, H-T와 H-H형태의 HOMO-LUMO 전이스펙트럼은 각각 2.10 μm<sup>-1</sup>와 2.42 μm<sup>-1</sup>에서 관찰될 것이므로, H-T형태가 H-H형태보다 우선적인 백금(II)착물의 구조가 된다. 또한 Fig. 5에서 보는 것처럼, H-T착물에서는 H-H착물과 달리 N(4)H---O(2)의 수소결합이 가능하므로 H-T형태가 H-H형태보다 더 큰 안정화에너지를 가지게 되므로 cytosine이 배위된 착물들의 MO 설명은 H-T형태에 대해서만 고찰하였다. 1-methylcytosine이 결합한 백금착물의 계산은 아민리간드에 메틸기가 치환된 착물에 대해서만 수행되었고, 각 MO 에너지

기준위에 대한 백금원자의 atomic orbital 기여도를 Table 6에 나타내었다. 계산된 모든 백금(II)착물에서 금속원자의 5s-와 5p-orbital은 가장 낮은 에너지준위의 MO에서 편재되어 있으므로 Table 6에 나타내지 않았다. Table 4에서 보았듯이 *cis*-PDA착물에서는 5d-orbital이 HOMO 에너지준위에 92%로 편재되어 있었지만, 1-methylcytosine과 결합한 백금(II)착물, *cis*-diamminebis(1-methylcytosine) platinum(II)에서는 결합분자궤도(bonding molecular orbital)에서 더 낮은 MO로 비편재됨을 볼 수 있다. Table 6에는 각 MO에 대한 리간드들의 orbital 기여도를 나타내지 않았지만, HOMO 에너지준위는

Table 7. Lowdin overlap populations of *cis*-[PtA<sub>2</sub>(1-MeC)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> complexes

	N <sub>3</sub>	Pt	Population <sup>a</sup>			
			A = NH <sub>3</sub>	A = NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A = NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
σ	2s	5d <sub>z<sup>2</sup></sub>	0.1953	0.1894	0.1860	0.1871
		5d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	0.4349	0.4261	0.4165	0.4136
		6s	0.4829	0.4786	0.4846	0.4791
	2p <sub>x</sub>	6p <sub>x</sub>	0.3839	0.3657	0.3773	0.3624
		d <sub>z<sup>2</sup></sub>	0.1913	0.1867	0.1745	0.1810
		5d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	0.9017	0.8832	0.8569	0.8486
π	2p <sub>y</sub>	6s	0.6777	0.6795	0.6836	0.6860
		6p <sub>x</sub>	0.5059	0.4873	0.4838	0.4826
		5d <sub>xy</sub>	0.3885	0.3910	0.4118	0.4162
	6p <sub>y</sub>	6p <sub>y</sub>	0.1782	0.1330	0.1713	0.1384

<sup>a</sup>Values of the order of 0.1 and smaller have not be included.

주로 리간드원자(특히 산소원자)들의 orbital로 이루어져 있으며, 약간의 5d<sub>z<sup>2</sup></sub>(Pt)-orbital과 6s(Pt)-orbital 성격이 존재한다. 높게 점유된(high occupied) MO 준위에서 5d(Pt)-orbital의 에너지 순서는 d<sub>z<sup>2</sup></sub> > d<sub>xy</sub> > d<sub>yz</sub> > d<sub>xz</sub>이며, 리간드쪽으로 배향한 d<sub>z<sup>2</sup></sub>-orbital은 더 낮은 MO에서 편재되어 있고(Table 6에 나타내지 않았음), 6p-orbital은 이들 MO 준위에 대해 기여도가 적으므로 평가할 수 없다. HOMO 에너지준위에서 5d<sub>z<sup>2</sup></sub>와 6s-orbital 기여도를 메틸기의 수에 따라 살펴보면, 아민리간드에 메틸기가 적게 치환될수록 이들 orbital의 기여도가 낮다. 이는 이들 orbital이 1-methylcytosine과 결합하므로써 안정화됨을 나타내고, 아민리간드가 NH<sub>3</sub>인 착물에서 가장 안정화됨을 볼 수 있다. 그리고 가장 낮은 전자전이 에너지(electron transition energy)를 보더라도 NH<sub>3</sub> 리간드를 지닌 백금(II) 착물이 2.99 eV로 가장 크게 나타난다.

1-methylcytosine의 N3와 Pt에 대한 결합성을 Table 7에 나타내었고, 이 Pt-N3결합성의 지표로써 Lowdin population[(LP)<sub>ij</sub> = ΣC<sub>ik</sub>C<sub>jk</sub>N<sub>k</sub>]을 사용하여 이들을 분석했다<sup>15</sup>. 여기서, C<sub>ik</sub>는 M.O 계수이며, N<sub>k</sub>는 k번째 MO에 점유된 전자수이다. Pt-N3 결합 성질은 σ와 π성분을 포함하고 있으며, 일차적인 결합은 시그마결합이고, 특히, virtual 6p-orbital은 5d-orbital과 함께 σ와 π결합에 중요하게 기여하고 있다. 아민리간드 변화에 따라 Pt-N3 결합강도를 비교하면, 메틸기가 치환될수록 약해짐을 볼 수 있고, 아민리간드가 NH<sub>3</sub>인 착물에서 가장 강한 결합을

형성하고 있었다. 즉, Pt-N3결합이 강하게 형성되어 있는 백금(II) 착물일수록 항암성이 높음을 볼 수 있었다. DNA base에 금속이온의 배위는 base의 모든 원자들의 전하분포(charge distribution)에 영향을 미친다는 사실은 이미 잘 알려져 있으며<sup>24</sup>, Pt(II)결합에 의한 1-methylcytosine의 전하분포 효과를 Table 8에 요약했다. Free 1-methylcytosine과 금속이온에 결합된 1-methylcytosine의 전하분포에서 상대적 변화량을 고찰하여 볼 때, Pt(II)양이온은 1-methylcytosine의 N3 원자 뿐만 아니라, N1, N4, C2 원자로부터 전자를 끌어 당기므로써 중성화(neutralization)되는 경향이 있다. 또한, 이러한 전자제공(electron donation)은 H5와 H6원자도 크게 기여하고 있는데, 이런 관찰은 H-NMR 스펙트럼에서 1-methylcytosine의 C5-H5와 C6-H6 resonance가 Pt결합에 의해 downfield로 chemical shift된 사실과 잘 일치한다<sup>4</sup>. 아민리간드가 다른 Pt(II) 착물들과의 결합에 의한 1-methylcytosine의 전하분포 변화는 매우 유사한 경향을 나타내었다.

Pt(II)의 6p-orbital에 의한 전하이동의 정도를 알기 위하여 Lowdin population을 분석하여 Table 9에 나타내었다. Pt의 전자배치는 (Xe)5d<sup>9</sup>6s<sup>1</sup>이지만, 6p-orbital의 기여를 알기 위해서 본 계산에서는 6p-orbital도 고려하여 계산했다. 계산 결과, 5s-, 5p-, 5d- 및 6p-orbital의 valence population은 *cis*-PDA에 1-methylcytosine이 결합해도 거의 비슷하지만 virtual orbital인 6p-orbital에서는 약 0.2 e<sup>-</sup>의 전하가 증가함을 볼 수 있으므로 6p-orbital은 전하이동에

Table 8. Comparison of free 1-methylcytosine and bounded 1-methylcytosine in platinum complexes net charges by the SC-MEH method

Atom	free 1-MeC	[PtA <sub>2</sub> (1-MeC) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>			
		A = NH <sub>3</sub>	A = NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	A = NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
N <sub>3</sub>	-0.38	-0.29	-0.31	-0.30	-0.31
C <sub>4</sub>	0.32	0.33	0.33	0.33	0.33
N <sub>4</sub>	-0.28	-0.26	-0.26	-0.27	-0.26
C <sub>5</sub>	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
H <sub>5</sub>	-0.07	-0.03	-0.03	-0.03	-0.03
C <sub>4</sub>	0.20	0.21	0.21	0.21	0.21
H <sub>6</sub>	-0.06	-0.01	-0.02	-0.02	-0.02
N <sub>1</sub>	-0.16	-0.10	-0.11	-0.11	-0.11
C <sub>1</sub>	0.23	0.22	0.22	0.22	0.22
C <sub>2</sub>	0.41	0.46	0.47	0.47	0.47
O <sub>2</sub>	-0.57	-0.56	-0.57	-0.58	-0.57

Table 9. Total valence populations of Pt atom by SC-MEH Calculations

Complexes	Net Total Population				
[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.98)	5p(5.96)	5d(8.49) <sup>a</sup>	6s(0.69)	6p(0.15) <sup>b</sup>
[Pt(NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.99)	5p(5.97)	5d(8.61) <sup>c</sup>	6s(0.64)	6p(0.17) <sup>d</sup>
[Pt(NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.97)	5p(5.97)	5d(8.69) <sup>e</sup>	6s(0.61)	6p(0.18) <sup>f</sup>
[Pt(N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.99)	5p(5.97)	5d(8.74) <sup>g</sup>	6s(0.64)	6p(0.16) <sup>h</sup>
[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1-MeC) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.99)	5p(5.97)	5d(8.42) <sup>i</sup>	6s(0.70)	6p(0.39) <sup>j</sup>
[Pt(NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1-MeC) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.97)	5p(5.97)	5d(8.44) <sup>k</sup>	6s(0.70)	6p(0.38) <sup>l</sup>
[Pt(NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-MeC) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.97)	5p(5.97)	5d(8.46) <sup>m</sup>	6s(0.68)	6p(0.38) <sup>n</sup>
[Pt(N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1-MeC) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	5s(1.97)	5p(5.97)	5d(8.49) <sup>o</sup>	6s(0.68)	6p(0.37) <sup>p</sup>

<sup>a</sup>xy(1.98) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.81) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.72). <sup>b</sup>z(0.04) y(0.04) x(0.06). <sup>c</sup>xy(1.98) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.83) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.82). <sup>d</sup>x(0.06) y(0.06) z(0.03). <sup>e</sup>xy(1.98) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.87) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.86). <sup>f</sup>x(0.02) y(0.05) z(0.08). <sup>g</sup>xy(1.98) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.85) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.93). <sup>h</sup>xy(0.05) y(0.05) z(0.06). <sup>i</sup>xy(1.86) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.81) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.77). <sup>j</sup>x(0.15) y(0.15) z(0.09). <sup>k</sup>xy(1.84) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.82) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.79). <sup>l</sup>x(0.14) y(0.15) z(0.09). <sup>m</sup>xy(1.83) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.85) xz(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.80). <sup>n</sup>x(0.15) y(0.15) z(0.08). <sup>o</sup>xy(1.83) yz(1.99) z<sup>2</sup>(1.85) xy(1.99) x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup>(0.83). <sup>p</sup>x(0.14) y(0.14) z(0.18).

대한 메카니즘을 제공하는데 중요한 orbital임을 알 수 있다. 이런 결과는 최근에 전이금속의 결합에서 metal 6p-orbital의 역할에 대한 보고와 잘 일치한다<sup>25</sup>. Fig. 3에서 보여진 좌표축에 따라서 5d(Pt)-와 6p(Pt)-orbital을 살펴보면, 5d(Pt)-orbital의 전자배열에서 보는 것처럼 리간드쪽으로 배향하고 있는 d<sub>z<sup>2</sup></sub>(Pt)-orbital은 완전히 채워져 있지 않다. 이것은 리간드 N3 원자의 2p<sub>x</sub>와 2p<sub>y</sub>-orbital이 백금원자의 d<sub>z<sup>2</sup></sub>-orbital 영역으로 전하를 할당하는 것을 나타낸다. 또한, 6p-orbital에서 보면, 리간드로 배향한 6p<sub>x</sub>와 6p<sub>y</sub>-orbital이 6p<sub>z</sub>-orbital보다 electron population이 더 크므로, 전하이동은 분자면(molecular plane)으로부터 일어나는 것을 알 수 있다.

## 결론

백금(II) 착물에서 아민기 변화에 따른 항암성과 전자구조를 비교한 결과, 항암성이 높은 착물일수록 LUMO 에너지준위에서 5d-와 6p-orbital의 기여도가 높았고, 또 중심금속의 net charge가 클수록 항암성이 높았다. 그리고, 착물에서 Pt-Cl의 결합강도는 항암성에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 한편, 백금(II) 착물 양이온과 DNA base의 결합은 리간드에서 금속원자로 전하이동에 의해서 진행되는데, 이러한 전하이동은 6p(Pt)-orbital에 의해 이루어진다. 그러므로 이 orbital은 백금(II) 착물과 1-methyl cytosine의 결합에서 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었다. 또한 Pt와 1-methyl cytosine의 결합성



질은 주로  $\sigma$  결합성이고, 약간의  $\pi$  결합성도 존재하며, 이러한 결합에는 virtual  $6p$ -orbital도 중요하게 관계하고 있었다. MO 계산으로부터 알 수 있었듯이, 항암성이 큰 백금(II) 착물일수록 Pt-N3 결합이 강하며,  $5d$ (Pt)-orbital이 더 낮은 MO로 비편재화 되어 안정화됨을 볼 수 있었다.

본 연구는 한국과학재단의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사하는 바이다.

### 인 용 문 헌

1. B. Rosenberg, L. VanCamp, and T. Krigas, *Nature* **205**, 698 (1965).
2. B. Rosenberg, L. VanCamp, E. B. Grimley, and A. J. Thomson, *J. Biol. Chem.* **242**, 1347 (1967).
3. B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, and V. H. Mansour, *Nature* **222**, 385 (1969).
4. J. J. Roberts, A. J. Thomson, *Progr. nucl. Ac. Res. Mol. Biol.* **12**, 71 (1979).
5. M. J. Cleare, *Coordination Chemistry reviews* **12**, 349 (1974).
6. M. P. Hacker, E. B. Double, and I. H. Hrakoff. *Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Martinus Nijhoff, Boston 1984.
7. A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Biochem. Biophys. Acta* **780**, 167 (1985).
8. S. J. Lippard, *Science* **218**, 1075 (1982).
9. R. B. Martin, *Acc. Chem. Res.* **18**, 32 (1985).
10. G. L. Eichhorn, Y. A. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7323 (1968).
11. G. L. Eichhorn, *Nature* **194**, 474 (1962).
12. J. J. Roberts, A. J. Thomson, *Progr. Nucl. Ac. Res. Mol. Biol.* **22**, 71 (1979).
13. J. P. Caradona, S. J. Lippard, and M. J. Gait, *J. Amer. Chem. Soc.* **104**, 5793 (1982).
14. J. D. Orbell, L. G. Marzilli, and T. J. Kistenmacher, *J. Amer. Chem. Soc.* **103**, 5126 (1981).
15. L. Z. Harris, E. A. Boudreaux, *Inorg. Chim. Act.* **9**, 245 (1974).
16. E. A. Boudreaux, T. P. Carsey, *Int. J. Quan. Chem.* **18**, 469 (1980).
17. C. F. Fischer, *At. Data Nucl. Data Tables* **12**, 87 (1973).
18. J. P. Deschaux, *At. Data Nucl. Data Tables* **12**, 311 (1973).
19. K. N. Huang, H. Mark, *At. Data Nucl. Data Tables* **18**, 243 (1976).
20. B. Fircke, G. Scoff, *At. Data Nucl. Data Tables* **19**, 83 (1977).
21. L. E. Harris, E. A. Boudreaux, *Inorg. Chem. Acta* **9**, 245 (1974).
22. M. R. Truter, C.W. Milbrun, *J. Chem. Soc. A*, 1609 (1986).
23. J. Reedijk, A. M. J. Fichtinger-Schempman, A. T. van Oosterom, and P. van de Putte, *Structure and Bonding*, **67**, 54 (1987).
24. V. Kothekar, S. Dutta, *Int. J. Quan. Chem.*, **12**, 505 (1977).
25. R. Arratia-Perez, C. J. Yang, *J. Chem. Phys.* **83**, 4005 (1985).