

이소옥사졸과 그의 유도체들이 배워된 팔라듐(II)과 백금(II) 착물의 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 배워된 팔라듐(II) 및 백금(II)착물($[M(L)_2X_2]$, $M=Pd(II), Pt(II)$; $L=$ 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 최소에너지를 갖는 구조를 구한 후 확장분자케도함수(EHMO)법으로 조사하였다. 중심금속의 $d_{x^2-y^2}$ 케도함수와 할로겐 원자의 p_x 케도함수 사이의 σMO 에너지준위($E_{\sigma(Pd,Pt-X)}$)가 질소원자의 p_x 케도함수 사이의 σMO 에너지준위($E_{\sigma(Pd,Pt-N)}$)보다 예외없이 더 높아서 결합이 약함을 알 수 있었다. 아울러 같은 착물에서 *cis*- 보다 *trans*-착물에서 $E_{\sigma(Pd,Pt-X)}$ 값이 더 높아서 결합이 약함을 알았다. 또한 평면형 리간드가 배워될 경우 *cis*-, *trans*- 이성체 모두 백금착물에서 보다 팔라듐착물에서 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 σMO 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 σMO 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*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$ (cisplatin)의 발견은 항암제로서 다른 금속착물과 새로운 백금 착

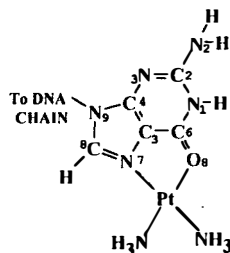
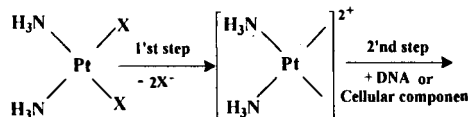
물의 발전에 커다란 흥미를 불러왔다.¹ 최근 수많은 백금(II)착물은 항종양 활성으로 널리 알려져 오고 있다. 일반적으로 백금착물은 신장종양치료에 활성

이 높고, 위종양에 대해서는 비활성임이 보고 되어 있다.² 백금(II) 착물과 더불어 팔라듐(II) 착물의 항종양 활성에 대한 관심이 높아지고 있지만, 팔라듐 착물의 낮은 활성은 *in vivo*에서 착물의 수화가 빠르게 일어나기 때문으로 알려져 왔다.³ 그런데 적절한 리간드의 선택에 의하여 합성된 팔라듐착물은 암치료요법에 널리 사용되어 오고 있는 백금착물에 비해서 더 좋은 항암제로 드러났다.⁴ 또한 ATPase가 결합된 membrane에 대한 팔라듐(II) 및 백금(II)산 착물들의 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 잠재적인 발암제로 생각했을 뿐 그다지 체계적으로 연구되지는 못했다. 한편 팔라듐(II)착물⁷을 동물속에 투입시켜 항암성 정도를 실험하였으나, 같은 구조를 가진 백금(II)착물⁸의 항암활성보다 일반적으로 더 낮음이 보고 되어 있음에도 불구하고 많은 팔라듐(II), (IV) 중성 착물에서 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) 착물은 체외에서 간종양을 억제시키는 강력한 항암제로 밝혀졌다.¹¹ Gill 등¹²은 팔라듐(II) 착물의 항종양 활성을 착물의 구조와 활성 관계에서 특정 리간드가 배위될 때, N-고리화합물이 배위된 팔라듐(II) 착물이 백금(II)착물보다 더 강한 항암활성을 가진다고 발표하였다. 1972년 Robert¹³에 의해 cisplatin착물이 항암성을 가진다고 보고한 이후 이 착물의 항암 메커니즘에 대한 조사가 화학자, 생화학자, 생물학자, 약학자등의 다양한 연구가들에 의해 오늘날까지 연구되어오고 있으나 정확한 메커니즘은 아직까지 알려져 있지 않다. 그러나 *trans*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] 착물에서는 항종양활성이 전혀 없다고 보고된 사실이 주목할만하다.¹⁴ 그런데 Farrell등¹⁵은 쥐과의 종양세포선에 대해서 *trans*-[Pt(py)₂Cl₂](py=pyridine)의 세포유독성이 항암제인 cisplatin과 동일한 효과를 가진다고 주장하였다. 이 효과의 일반성은 평면형리간드를 가진 *trans*-[Pt(py)₂Cl₂], *trans*-[Pt(NH₃)(quin)Cl₂](quin=quinoline), 착물에서의 항암활성은 리간드의 입체적 구조

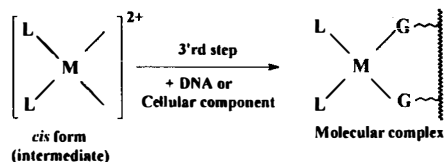
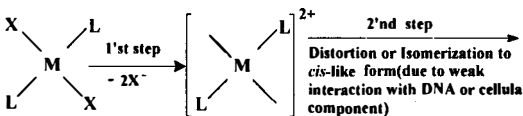
가 항암활성에 영향을 미칠 것이라고 보고되어 있다. 특히 Farrell등¹⁶은 *trans*-[Pt(Tz)₂Cl₂](Tz=Thiazole) 착물에 대해 *in vitro*에서의 세포유독성과 *in vivo*에서의 항종양활성이 리간드의 입체효과에 크게 영향을 받는다고 보고하였다.

한편 Tang등¹⁷은 *cis*-[Pt(am)₂Cl₂](am=amines)형 착물에 대해 CNDO/2-SCF법으로 계산한 결과 전자 배치와 항암 활성과의 관계를 Pt-N간의 결합이 강할수록, Cl원자의 알짜전하가 음의 값으로 클수록 항암활성에 크게 관여하고 있다고 주장하였다. Qu등¹⁸은 백금(II) 아민 착물의 항암활성과 구조 사이의 관계에 대해서 CNDO/2-SCF법으로 계산된 양자화학적 양과 관련지워 설명하였는데, 그 결과 독성(toxicity)과 착물의 활성은 아민과 라디칼 리간드에 밀접한 관련이 있다고 보고하였다. 즉, 백금착물의 독성은 적절한 고리아민화합물 및 라디칼과 같은 리간드가 배위할 때 감소하고, N원자의 전자밀도가 높을수록 착물의 항암활성이 증가한다고 보고하였다. Craciunescu등¹⁹은 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 적을수록 Pt-O 상호작용이 증가하므로 항암활성이 증가한다고 보고하였다. 또한 Park²⁰은 백금(II)아민 착물에서 Pt-Cl사이의 σ MO에너지가 약할수록 Cl의 이탈이 용이하여 항암활성을 가진다는 사실을 보고하였다. 따라서 본 연구에서는 적외선 스펙트라, 전자 스펙트라와 전도도 측정으로 이미 구조를 밝힌²¹ $[M(L)_2X_2]$ 형의 팔라듐(II) 및 백금(II) 착물의 항암활성을 양자화학적 양인 중심금속과 리간드 사이의 σ MO 에너지와 관련지워 $[Pd(L)_2X_2]$ 및 $[Pt(L)_2X_2]$ 형

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

계산 및 모델

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

^aref.15

MMX프로그램²²에 의한 MOPAC으로 다시 최적화 시켰다.

모델설정. *cis*-[Pt(NH₃)Cl₂](cisplatin)의 항암성이 할로겐 원자가 떨어져 나간 후 그 자리위에 암세포와 결합한다는 Rosenberg와 Boudreaux 그리고 Lippard²⁷의 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-cis} E _T (eV)	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 σ MO 에너지 값으로부터 X 원자의 이탈 용이성을 조사하였다. *cis*-, *trans*-[Pd(L) $_2$ X $_2$] 및 [Pt(L) $_2$ X $_2$]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_{σ} (Pd, Pt-N), E_{σ} (Pd, Pt-X) and experimental values of logIA for [Pd(L) $_2$ X $_2$] and [Pt(L) $_2$ X $_2$] complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	Values	σ MO Energy (eV)		E_{σ} (Pd, Pt-N)	E_{σ} (Pd, Pt-N)	Inhibitory Activity (IA) ^a (10 ⁻⁴ M)	
		E_{σ} (Pd, Pt-N)	E_{σ} (Pd, Pt-X)	E_{σ} (Pd, Pt-X) / E_{σ} (Pd, Pt-N)	E_{σ} (Pd, Pt-N) - E_{σ} (Pd, Pt-X)	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 용이함을 알 수 있다. *cis*-와 *trans*-착물에 대한 알짜전하를 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 Zakharova등²⁹의 X 원자의 이탈 용이성이 항암의 첫 단계라는 실험적 사실과 일치한다. 지금까지는 알짜전하의 차로써 이탈성을 논의하였으나, Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X 사이의 결합강도를 조사해볼 필요가 있을 것이다. 이들 사이의 결합에너지는 σ MO 결합에너지 이외에는 극히 적으므로 무시하고 Pd, Pt의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 N 및 X의 p_x 또는 p_y 궤도함수 사이의 σ MO 결합에너지인 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-N})}$ 와 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}$ 값에서 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X 사이의 상대적인 결합강도를 알기 위하여 이들 에너지의 비($\delta E_{\sigma(\text{N/X})}$)와 차($\Delta E_{\sigma(\text{N-X})}$) 그리고 항암성의 실험치인 저해활성 값 IA 및 $\log IA$ 값을 Table 3에 총괄하였다.

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

너지 준위가 높으므로 결합강도가 더 약함을 알 수 있으며, *trans*-착물이 *cis*-착물보다 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}$ 가 더 높은 에너지 값을 나타내므로 X⁻ 이온으로 이탈하기가 쉽다는 것을 알 수 있다. 또한 팔라듐(II)착물이 백금(II)착물보다 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}$ 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 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-N})}$ 와 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}$ 사이의 상대강도와 $\log IA$ 값과의 관계를 Table 4에 나타내었다.

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

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

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

Complexes	σ MO Energy (eV)		$E_{\sigma(\text{Pd, Pt-N})}/E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}(\delta E_{\sigma(\text{N/X})})$	$E_{\sigma(\text{Pd, Pt-N})}-E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}(\Delta E_{\sigma(\text{N-X})})$ (eV)	Inhibitory Activity(IA) (10 ⁻⁴ M)	
	$E_{\sigma(\text{Pd, Pt-N})}$	$E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}$			IA	$\log IA$
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	-	-

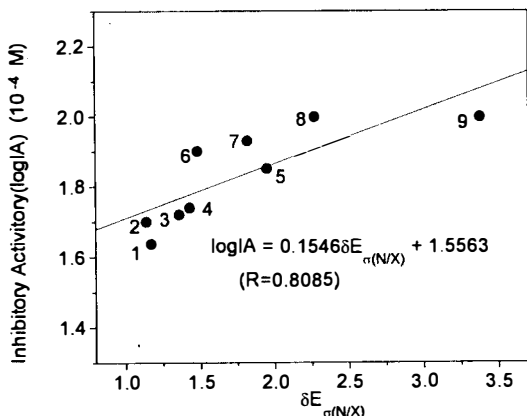


Fig. 1. Plot of logIA against ratio of σ MO energy of $E_{\alpha(\text{Pd, Pt-N})}/E_{\alpha(\text{Pd, Pt-X})}(E_{\alpha(\text{N-X})})$ in *trans*-[Pd(L)₂X₂] and *trans*-[Pt(L)₂Cl₂] complexes.

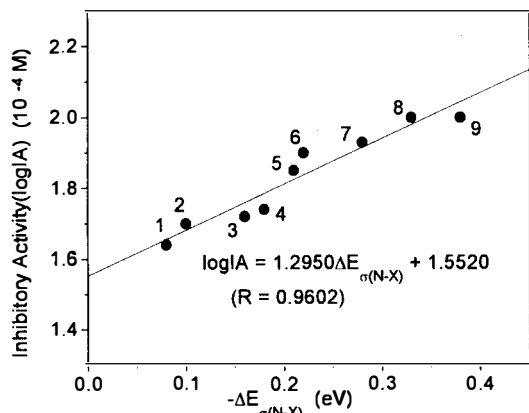


Fig. 2. Relationship between logIA and σ MO energy of $E_{\alpha(\text{Pd, Pt-N})}-E_{\alpha(\text{Pd, Pt-X})}(E_{\alpha(\text{N-X})})$ in *trans*-[Pd(L)₂X₂] and *trans*-[Pt(L)₂Cl₂] complexes.

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

결론적으로 말하면 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂]형 착물의 저해활성은 중심금속 Pd, Pt의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 질소 원자의 p_x 궤도함수 사이의 σ MO 에너지와 중심금속의 $d_{x^2-y^2}$ 궤도함수와 할로젠 원자의 p_x 궤도함수 사이의 σ MO 에너지 차이가 클 수록 할로젠 원자의 이탈정도가 크므로 저해활성이

Table 5. Predicted values logIA from that of $E_{\alpha(\text{Pd, Pt-N})}-E_{\alpha(\text{Pd, Pt-X})}(\Delta E_{\alpha(\text{N-X})})$ for *trans*-[Pd(L)₂X₂] and *trans*-[Pt(L)₂X₂] complexes with isoxazole and its derivatives

Complexes	Values $E_{\alpha(\text{Pd, Pt-N})}-E_{\alpha(\text{Pd, Pt-X})}(\Delta E_{\alpha(\text{N-X})})$ (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 $\Delta E_{\alpha(\text{N-X})}$ 값으로부터 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂]형 착물의 저해활성을 예측할 수가 있었다. 예측된 값과 실험 값을 Table 5에 나타내었다.

결론

이소옥사졸 및 그의 이소옥사졸 유도체와 같은 평면형 리간드가 배워된 팔라듐(II) 및 백금(II)착물을 항암의 첫 단계로 분자착물을 형성한다고 생각됨으로 Pd, Pt-X의 결합강도와 Pd, Pt-N의 결합강도를 σ MO 에너지로 조사한 결과 *trans*-이성체가 *cis*-이성체 보다 할로젠 원자의 이탈이 더 용이하였으며, 또한 Br원자가 배워된 착물 보다는 Cl원자가 배워된 착물에서 할로젠 원자의 이탈이 더 용이함이 나타났다. *trans*-이성체에서 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X 사이의 σ MO 에너지 차이로써 백금(II)착물 보다는 팔라듐(II) 착물에서 할로젠 원자의 이탈이 대체로 더 용이하다는 것을 알 수 있었다. 이는 평면형 리간드의 입체 효과가 백금보다는 팔라듐착물에 더 크게 작용함을 알 수가 있었다. 따라서 할로젠 원자의 이탈 용이성이 항암활성과 관계가 있다고 볼 때 *cis*-이성체 보다 *trans*-이성체가, *trans*-[Pt(L)₂X₂]보다는 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 착물에서 항암성이 더 클 것으로 생각되었다. 이는 실험 결과와도 잘 일치하였다. 따라서 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂]착물에서 이탈 용이성에 관

한 Pd, Pt-N와 Pd, Pt-X의 결합강도 차이인 $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-N})}$ $E_{\sigma(\text{Pd, Pt-X})}$ ($\Delta E_{\sigma(\text{N-X})}$) 값과 $\log IA$ 값 사이의 관계에서 $\log IA = 1.2950\Delta E_{\sigma(\text{N-X})} + 1.5520$ 인 이론식을 얻었다. 즉, $\Delta E_{\sigma(\text{N-X})}$ 값으로부터 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂] 형 착물의 저해활성 값을 예측할 수 있었다. 따라서 *trans*-[Pd(L)₂X₂] 및 *trans*-[Pt(L)₂X₂] 형 착물에서 X 원자가 떨어져 나간 자라에 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. *Biofizika*, **1977**, 22, 418. (b) Benesch, E.; Harly, 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) Cracunesco, D.; Ghirvu, C.; Lo'pez, 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) Boudreaux, 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.