

인공핵산 분해효소로서 몇 가지 유기금속 화합물들의 생물활성

성낙도* · 김대황¹ · 권병목² · 김태영 · 서일환³

충남대학교 농과대학 응용생물화학부, ¹한국화학연구소 신물질 연구부,
²생명공학연구소 단백질조절연구부, ³충남대학교 자연과학대학 기초과학부

요약 : 인공핵산 분해효소로서 일련의 3,6-bis(6'-methyl-2'-pyridyl)pyridazine, (L^1)과 3,6-bis(2'-pyridyl)pyridazine, (L^2)을 리간드로 한 몇가지 전이금속 착화합물, 1~8을 합성하여 X-ray 결정구조를 확인한 다음, 핵산 모델 화합물과의 가수분해 반응성을 위시하여 논잡초에 대한 살초활성과 식물성 병원균에 대한 살균활성 등을 각각 검토하였다. 그 결과, L^2 -Zn 착물, 8이 무촉매시 보다 빠른 가수분해 반응성을 나타내었으며, 살초활성에서는 L^2 -Ni(II) 및 Co(II) 착물인 5와 6이 벼 (ORY, *Oryza sativa* L.)에 대한 선택성을 나타내었을 뿐만 아니라, 올챙이고랭이(SCP, *Scriptus juncoids*)에 높은 살초활성을 보였다. 그리고 살균활성에서는 L^1 -Co(II) 및 Zn(II) 착물인 2와 4를 위시하여 특히, L^1 및 L^2 가 도열병균 MAG (*Magnaporthe grisea*)에 대하여 90%이상의 살균활성을 나타내었다. (2000년 1월 21일 접수, 2000년 2월 23일 수리)

Key words : 3,6-Bis(6'-methyl-2'-pyridyl)pyridazine, 인공핵산분해효소, 전이금속착물, 가수분해 반응속도, 살초활성, 살균활성.

서론

생체내 phosphoesterase 들이 2개 이상의 금속이온들에 의하여 활성화 된다는 점에 착안하여 핵산을 가수분해 (Spiro 등, 1969)하는 핵산 분해효소(DNase 및 RNase)에 관한 연구(Hughes, 1981)가 매우 활발하게 이루어지고 (Wilcox, 1996) 있다. 이에 관련된 일련의 연구로써 저자중 Sung은 DNA 모델 화합물인 phenylphosphate의 가수분해 반응성을 검토하기 위하여 다리걸친 phosphate mono-ester(Sung 등, 1996) 및 diester(Sung 등, 1998)의 2핵 Co(III) 착화합물의 구조와 반응성에 관하여 보고 한 바 있다.

본 연구는 산화반응(Dervan과 Hertzberg, 1982)이 아닌 순수한 금속 촉매작용으로 핵산의 특정 염기서열을 인식하여 분해하는 신 의약이나 농약을 위시하여 화학무기로 쓰이는 신경가스(유기인계 화합물)의 해독제는 물론, 다양한 제한효소들의 개발 등을 목표로 하는 일련의 기초연구로서 DNase-모델 촉매(Chin 등, 1989; Chin, 1991)를 탐색하고자 pyridazine유도체를 리간드로한 Co(II), Ni(II), Cu(II) 및 Zn(II) 등 전이금속 착화합물을 합성하여 이들의 구조와 핵산 모델 화합물에 대한 가수분해 반응성(Williams 등, 1998)은 물론, 논잡초에 대한 살초활성과 식물성 병원균에 대한 살균활성 등을 알아보았다.

재료 및 방법

시약 및 기기

*연락처

리간드를 합성하는데 쓰인 2-cyanopyridine, 2-picoline 및 hydrazine hydrate 등과 sodium cyanide, 및 dimethylsulfate 등 무기염류 들은 Aldrich제 1급 시약이었다. 그리고, chloroform, ethylacetate, n-hexane 및 ethyl alcohol등 용매는 Fluka 제 1급 시약을 사용하였다. 합성된 화합물들의 구조를 확인하기 위하여 X-선 회절분석은 Enraf-Nonius CAD-4 Diffractometer, NMR spec.은 Varian Gemini(200MHz)모델 그리고 MS spec.은 GCMS-QP 5050A모델의 GC/MS spectrometer를 각각 이용하였다. 화합물의 녹는 점(°C)은 Thomas Hoover모델의 융점 측정기로 측정하여 보정하지 않고 자료화하였으며, pK_a 및 소수성 상수(logP)는 Sirius Co. PCA 101 모델로 측정하였다.

3,6-Bis(6'-methyl-2'-pyridyl)pyridazine(L^1)

2-picoline으로부터 2-picoline-N-Oxide(Boekelheide와 Linn, 1954)를 경유하여 2-cyano-6-methylpyridine(Freely 등, 1973)를 합성하였다. 이를 다시 hydrazine hydrate와 반응하여 3,6-bis(6'-methyl-2'-pyridyl)-1,2,4,5-tetrazine을 합성한 다음에 acetylene으로 반응시키고 ethyl acetate:n-hexane (1:4, v/v)을 전개 용매로 한 컬럼으로 정제된 열은 노란색 결정 L^1 (0.17g, 수율 61%)을 얻었다(Butte와 Case, 1961). Obs. m.p.:148-149; ¹H NMR(CDCl₃/TMS, δ): 2.7 (s, 6H), 7.2~7.3(d, 2H), 7.7~7.8(t, 2H), 8.5~8.6(d, 2H), 8.7(s, 2H), MS(m/e, (%)): 262.05(100), 264.25 (M^+ , 2.77).

6'-Methyl group이 치환되지 않은 미색 결정인 3,6-bis(2'-pyridyl)pyridazine (L^2) (obs. m.p.: 176~178°(lit.

m.p.: 179~180) ¹H NMR(CDCl₃/TMS, δ): 7.35~7.42(t. 2H), 7.84~7.92(t. 2H), 8.67~8.76(t. 6H) MS(m/e, (%)): 205.05(100), 234.05(M⁺, 90.80), 235.10 (M+1, 19.18))은 2-cyano-pyridine을 출발물질로 tetrazine을 경유하여 L¹을 얻은 방법으로 합성하였다.

[Ni₄(L²)₄(OH)₄](ClO₄)₅·10H₂O, 5(Kim, 1999)

실온에서 L², 0.1g(0.43 mM, 1 eq.)을 녹인 무수 ethanol을 nickel chloride, (Ni(II)Cl₂ · 6H₂O) 0.203g (0.85 mM, 2 eq.)을 녹인 ethanol 용액에 저어 주면서 천천히 가하여 연한 녹색의 고체를 얻었다. 생성물은 ethyl alcohol로 수회 세척하고 건조시켜 5 (MW:1917.32), 0.16 g(수율:20%)를 합성하였으며, 수용액 중의 재결정 과정에서 NaClO₄ 1

Table 1. Crystal data and structure refinement for tetranuclear nickel complex, 5

Empirical formula	C ₅₆ H ₆₄ Cl ₉ N ₁₆ Ni ₄ O ₃₄
Formula weight	1917.32
Temperature	291 K
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 14.1660(19) Å α = 90.0 deg. b = 20.911(3) Å β = 102.308(18) deg. c = 26.359(4) Å γ = 90.0 deg.
Volume	7629(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.669 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.246 mm ⁻¹
F(000)	3924
Crystal size	0.462 × 0.363 × 0.363 mm
Theta range for data collection	2.06 to 19.98 deg.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 25
Reflections collected/unique	7295/7095 [R(int) = 0.0224]
Completeness to 2θ = 19.98	96.3%
Absorption correction	none
Max. and min. transmission	0.5145 and 0.2405
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	7095 / 0 / 1031
Goodness-of-fit on F ²	1.590
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0808, wR ₂ = 0.2261
R indices (all data)	R ₁ = 0.1249, wR ₂ = 0.2373
Largest diff. peak and hole	3.813 and -0.539 e.Å ⁻³

eq.를 가하여 얻은 결정에 관한 데이터를 표 1에 그리고 3차원 구조를 그림 1에 각각 나타내었다.

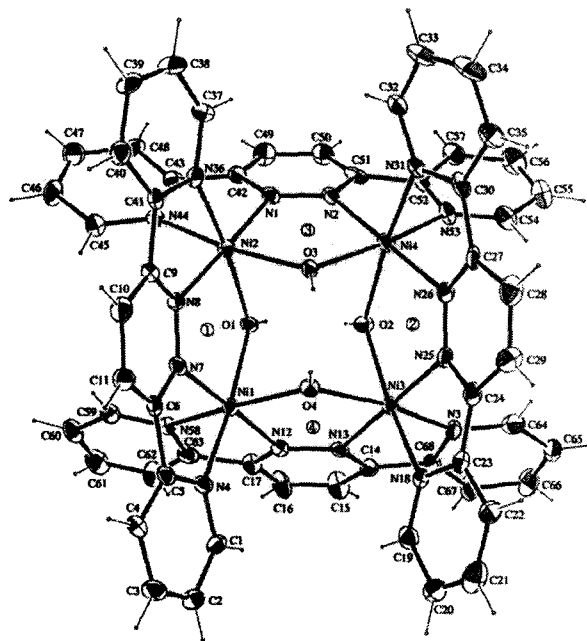


Fig 1. X-ray crystal structure of [Ni₄(L²)₄(OH)₄](ClO₄)₅ · 10H₂O complex, 5 (ORTEP representation: Thermal ellipsoids are drawn at 50% probability level. The five ClO₄ and ten water molecules are omitted for clarity).

위와 같은 방법으로 리간드 (L¹ 및 L²) 1당량과 Ni(II)Cl₂ · 6H₂O, Co(II)Cl₂ · 6H₂O, Cu(II)Cl₂·2H₂O, 및 Zn(II)Cl₂의 금속 2당량을 반응시켜 75~93%의 수율로 얻은 녹색결정 [Ni₂(L¹)OCl₆]Cl₃ · 3H₂O, 1 (0.16g), 짙은 녹색 고체 [Co(L¹)₂Cl₂]2H₂O, 2 (Andrew 등, 1969) (0.17g), 연한 녹색결정 [Cu(L¹)₂Cl]ClO₄, 3 (0.20g), 무색결정 [Zn(L¹)Cl₂]H₂O, 4 (0.15g), 짙은 녹색고체 [Co(L²)Cl₂]3H₂O, 6 (Andrew 등, 1969) (0.18g), 녹색고체 [Cu₂(L²)Cl₃(OH)]H₂O, 7 (Munno와 Denti, 1982) (0.19g) 및 연한 분홍결정 [Zn(L²)₂Cl₂]2H₂O, 8 (0.16g) 등 8종의 유기금속 착화합물들을 각각 합성하고 X-ray 회절분석으로 3차원 구조를 확인하였다.

X-ray 결정구조 분석

X-선 회절분석의 한 예로 증류수에서 재결정한 화합물 5에 대한 실험온도는 T=291 K이고 결정의 크기는 0.462 × 0.363 × 0.363 mm 이었다.

Cell parameter는 11.392 ≤ θ ≤ 13.413 사이에 25개의 회절반점을 Enraf-Nonius CAD4 diffractometer로 측정하였으며, 사용한 파장은 graphite로 단색화한 Mo K_α이고 ω/2θ로 scan하였다. 측정된 회절데이터는 Lorentz-polarization factor로 보정하였으나 흡수인자는 고려하지

않았다. 회절데이터로부터 소멸관계를 조사한 공간군은 centrosymmetry인 $P2_1/n$ 이었고 결정구조는 SHELXL-90을 이용한 직접법으로 밝혔다.

구조의 정밀화는 SHELXL-97 프로그램을 이용하여 full-matrix least-squares 방법으로 하였으며, 모든 산란 인자는 International tables for X-ray crystallography 값을 적용하였다.

반응속도 상수와 $\log P$ 의 측정

한 예로 5의 수용액(UV, $\lambda_{\max}=300.5$ nm 및 $\log \epsilon = 4.48$) 5 mM을 소정(NaOH 및 H_3BO_4)의 완충용액($\mu=0.1$ M)으로 조정된 pH 7의 용액 2.5 ml와 monophosphate인 4-nitrophenyl phosphate (NPP) 및 DNA 모델 화합물로서 phosphodiester인 bis(4-nitrophenyl)phosphate (BNPP)와 bis-(2,4-dinitrophenyl)phosphate (BDNPP)의 저장용액(1 mM) 0.05 ml를 넣고 50°C에서 모델 화합물의 가수분해 산물인 4-nitrophenolate($\lambda_{\max}=400$ nm)가 생성되는 농도 변화를 UV분광법으로 측정하여 시간에 따르는 흡광도 변화로부터 반감기($T_{1/2}=0.693/k$)를 구하여 1차 반응속도 상수($k_{\text{sec.}^{-1}}$)를 계산하였다.

pK_a 상수는 25°C에서 0.5 mM (1.2 mg)의 시료(4 ml)를 0.15 M의 KCl 수용액(6 ml)에 녹이고, 0.5M의 HCl로 pH를 2로 낮춘 후에 0.5M의 KOH로 pH 10까지 auto-titrator로 적정하여 얻은 pK_a 와 소수성 ($\log P$)상수를 표 3에 정리하였다.

생물활성 검증

살초활성(Rate:4.0kg/ha)은 *in-vivo*에서 벼(ORS., *Oryza sativa* L.)이외에 4종의 논 잡초인 피(ECC., *Echinochloa crus-galli*), 올챙이 고랭이(SCJ., *Scriptus juncoides*), 물달개비(MOV., *Monochoria vaginalis*) 및 올미(SAP., *Sagittaria pygmaea*) 등을 대상으로 검증하였다. 그리고 살균활성은 충남대 농생물학과에서 분양받은 식물성 병원균인 벼 도열병균(MAG., *Magnaporthe grisea*), 벼 잎집무늬 마름병균(RSB., *Rhizocomic solani*), 잣빛곰팡이병균(CGM., *Botrytis cinerea*), 토마토 역병균(TLB., *Phytophthora infestant*), 밀 녹병균(WLR., *Puccinia recondita*) 및 보리 흰가루병균(BPM, *Erysiphe graminis*) 등 6종에 대하여 소정의 방법(KRICT, 1989)으로 실시하였다.

결과 및 고찰

착 화합물의 구조

X-ray 결정구조를 확인한 결과, L^1 및 L^2 , 1당량과 금속(M) 2당량을 반응시켜 6'-methyl 치환체인 L^1 -착물, 1~4는 단량체($L^1:M=1:2$ 또는 1:1)로 그리고 L^2 -착물, 5~8은 이량체 (또는 사량체($L^2:M=1:1$))(Kim 1999)이었다.

한 예로, L^2 -Ni(II) 착물인, 5의 결정구조에 관한 데이터(Table 1)와 3차원 구조(Fig. 1)로부터 이 결정은 단사정계

이고, $P2_1/n$ 의 공간군을 갖는 것으로 단위세포당 분자수는 4이었다. 파라미터는 1031 개이며, 최종 신뢰도 인자는 $[I > 2\sigma(I)]$ 인 7095 개의 독립회절 데이터에 대하여 $R_1=0.0808$ 이었다. 이 화합물은 12개의 방향족 고리가 17.4(6)°로 굽어 있었으며, 모든 nickel 원자들은 질소원자와 산소원자의 2.039(11) Å의 거리에 팔면체로 배위되어 있다. 또한, 5배위(dsp^3)를 경유하여 가수분해하는 DNA의 phosphodiester backbone은 Ni(II)와 반응하게 되는데 분자 ①과 ②사이의 이면체 각은 57.88(12)°, ③과 ④는 64.39(12)°이었으며, 이웃 분자들과는 73.69(8)° ~ 76.43(8)°의 범위에 있었다. ①번 분자에 있는 O_1 과 ②번 분자에 있는 O_2 는 한 방향으로, O_3 와 O_4 는 반대방향으로 위치하고 있다. 그러므로 이웃 분자들은 십자형으로 엮갈려 있으며, 나머지 C-C, C-N, 그리고 N-N 결합은 sp^2 혼성 결합길이 범위안에 배열되어 있다.

Zn-착물인 4 및 8의 경우에 Zn(II) 원자 1개 만이 결합된 것은 이핵착물 생성시 인접 Zn원자와 리간드상 N원자 사이의 결합(Zn-N)상수가 작기 때문인 것으로 생각된다.

가수분해 반응성

앞서의 연구 결과들(Hecht, 1996)에 따라 이들 착물의 반응중심이 cis-platin(cis-diamminedi-chloroplatinum(II)) (Rosenberg 등, 1969)과 같이 세포중의 DNA임이 확실하다는 전제하에서 NPP 및 DNA 모델화합물인 BNPP와 BDNPP에 대한 L^1 및 L^2 -금속(II) 착물의 반응성(표 2)은 전체적으로 L^1 -착물이 L^2 -착물보다 그리고 이탈기인 phenoxy group상에 nitro group이 많이 치환되어 있을수

Table 2. pK_{a1} and hydrophobicity constant of organometallic complexes and observed first-order rate constants ($k_{\text{obs.}} \times 10^5$) for hydrolysis^{a)} of phosphate esters

Cat.	$\log P$	pK_{a1}	NPP	BNPP	BDNPP
1	-0.298	9.44	1.51	1.20	7.30
2	-4.566	8.81	0.35	0.43	2.17
3	1.799	8.44	2.92	0.51	14.80
4	0.164	7.38	0.42	0.83	12.99
5	-4.636	8.87	0.65	0.65	7.00
6	0.422	9.26	0.43	0.44	1.08
7	-4.628	8.70	18.30	1.24	30.30
8	1.504	8.46	7.40	3.30	143.00
L_1	2.783	4.18	-	-	-
L_2	2.070	2.86	-	-	-
None	-	-	0.006 ^{b)}	$3.00 \times 10^{5c)}$	0.21 ^{d)}

^{a)}The rate constants were determined at 50°C and pH 7.0., ^{b)}Kirby, A. J. & Younas, M. (1970) J. Chem. Soc. (B) 510~513; Extrapolated from rate measured at 10 0°C., ^{c)}Bunton, C. A., & Farber, S. (1969) J. Org. Chem. 34:767~771., ^{d)}Kirby, A. J., & Jencks, W. P. (1965) J. Am. Chem. Soc. 87:3209~3216.

록 빠른 반응속도상수를 나타내었다. 즉, 속도상수의 크기가 BDNPP($\Sigma \sigma = 3.12$) > BNPP($\Sigma \sigma = 1.56$) \geq NPP($\sigma = 0$)의 순서로 증가함으로써 반응상수(ρ)가 양의 값($\rho > 0$)을 나타내는 이유는 phenyl 고리상에 전자끌개인 nitro group이 많을수록 phosphoryl group중 P원자의 양하전 크기가 증가함으로써 금속에 의하여 활성화된 hydroxyl group이 강한 친핵체로 작용하기 때문이다.

착물들에 따른 모델 화합물 별, 가수분해 반응성을 살펴보면, NPP 및 BDNPP에 대하여 L¹-착물은 Cu > Zn=Ni > Co, 그리고 BNPP에는 Ni > Zn > Co=Cu 인 반면에 L²-착물은 3개 모델 화합물의 경우 모두 Zn > Cu > Ni > Co의 순서로 Zn-착물이 가장 높은 반응성을 나타내었다. 특히, 리간드에 따른 Zn-착물은 모델 화합물별로 BDNPP: 11배, NPP: 18배 그리고 BNPP: 4배나 L²-착물이 큰 가수분해 반응성을 보였다. 따라서, 가장 큰 가수분해 반응성을 나타낸 8은 무촉매의 경우보다 BDNPP에서 약 7백배, BNPP에서는 11만배, 그리고 7은 NPP에 대하여 3천배의 빠른 가수분해 반응성을 각각 나타내었다. 이러한 결과는 L²-착물이 cis-diaque 형태(Chin, 1991)의 구조를 유지하기 때문으로 추정된다.

생물 활성

벼를 포함하여 피 등 4가지 종류의 논잡초에 대한 살초 활성(1차 스크리닝)을 *in vivo*에서 검정(Rate: 4.0 kg/ha)한 결과(표 3)에 따르면 살초활성을 나타낸 2, 5, 6 및 7, L¹(또는 L²)중에서 2 및 6은 벼(ORY^c) 발아에 대한 저해만을 나타낸 반면에 7과 L¹은 벼(ORY^b)의 3엽기와 발아시에 모두 살초활성을 보였으며, 1, 3 및 특히, Zn(II) 착물, 4와 8은 리간드에 구분없이 전 초종에 대하여 살초활성을 나타내지 않았다.

Table 3. Primary screening of paddy post herbicidal activity(%) of organometal complex^{a)} *in vivo* against various weeds

No.	ORS ^{b)}	ORS ^{c)}	ECC ^{d)}	SCJ ^{e)}	MOV ^{f)}	SAP ^{g)}
1	0	0	0	0	0	0
2	0	20	60	60	70	20
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	90	100	20	30
6	0	20	0	100	100	50
7	40	20	70	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
L ¹	20	20	40	30	30	0
L ²	0	0	0	50	0	30

^{a)}Rate(kg/ha):4.00 ^{b)}*Oryzae sativa* L., 3Leaf & ^{c)}Seed, ^{d)}*Echinochloa crus-galli*, ^{e)}*Scriptus juncooides*, ^{f)}*Monochoria vaginalis*, ^{g)}*Sagittaria pygmaea*.

5는 ECC와 SCJ에 대하여 90~100% 그리고 6은 SCJ와 MOV에 대하여 각각 100% 살초활성을 나타내었다. 특히, 5는 벼에 대하여 살초활성을 나타내지 않는 선택성을 보였다. 같은 리간드 화합물인 6'-methyl 치환체, L¹은 벼를 포함한 전 초종에 살초활성을 나타내었으나 비치환체인 L²는 벼에 대하여 살초활성이 없었다. 전반적으로 L¹-착물이 L²-착물보다 적은 살초활성을 나타내었으며, 리간드는 L²보다 L¹이 큰 활성(L²>L¹)을 보였다.

살균활성 검정(표 4)은 250 ppm에서 이루어진 것으로 벼 도열병균을 위시하여 6가지 균에 대한 살균활성은 전체적으로 L¹-착물, 1~4가 L²-착물, 5~8보다 비교 우위적으로 높은 활성(L¹>L²)을 나타냄으로써 살초활성과 상반된 경향을 보였다. 균종별 살균활성은 MAG에 대하여 가장 큰 활성을, TLB와 BPM에 대하여는 양호한 활성을 그리고 WLR의 경우에는 L¹-착물이 L²-착물보다 강한 활성을 보였다. 착물, 2, 4와 L¹(및 L²)이 MAG균에 그리고 착물, 1이 WLR균에 90%이상의 좋은 활성을 나타내었다. 따라서 전체적으로 여기에서 다른 화합물들은 MAG균에 대하여 양호한 살균활성을 그리고 L¹(및 L²)는 살균활성이 살초활성보다 큰 경향을 보였다.

Table 4. Fungicidal activity (%) of organometal complex^{a)} *in vivo* against various fungi

No.	MAG ^{b)}	RSB ^{c)}	CGM ^{d)}	TLB ^{e)}	WLR ^{f)}	BPM ^{g)}
1	0	30	11	29	90	12
2	99	20	38	17	16	68
3	25	5	0	52	26	25
4	100	50	5	5	73	18
5	50	0	5	17	80	12
6	16	0	0	58	0	12
7	33	5	5	41	0	43
8	58	5	11	29	16	0
L ¹	96	55	16	29	26	68
L ²	90	35	33	5	85	12

^{a)}Conc.:250ppm, ^{b)}*Magnaporthe grisea*, ^{c)}*Rhizoctonia solani*, ^{d)}*Botrytis cinerea*, ^{e)}*Phytophthora infestans*, ^{f)}*Puccinia recondita* & ^{g)}*Erysiphe graminis*.

구조-활성관계(SAR)

여기에서 L¹-착물들이 단량체로 생성되는 이유는 6'-methyl group간의 입체장애로 인하여 이량체가 되지 못하고 단량체가 얻어지는 것으로 판단된다. 그리고 L²-착물이 L¹-착물보다 가수분해 반응성이 큰(L²>L¹) 이유는 cis-platin(Williams 등, 1998)과 같이 2개의 이탈기가 cis-체로 이웃해 있고 trans효과가 낮은 비이탈기인 유기아민으로 되어 있으며 치환능력이 cis-platin과 같은 chloro group이라는 등의 요건(Bertini, 1994)을 갖추었기 때문으로 짐작된다.

즉, 이들 착화합물의 구조에서 언급한 바와 같이 L^2 -착물이 단량체로 Cis-diaque 금속착물 형태의 구조를 이룸으로써(Chin, 1991) 금속과 결합되어 친핵체로 작용하는 hydroxyl group이 노출되어 있기 때문이다. 그리고 여기에서 5가 높은 활성을 나타내는 이유는 phosphoester가 가수분해하는데 있어서 금속이온의 수가 많을수록 double Lewis acid 활성(Wall 등, 1993)으로 촉매 반응성이 증가(Sung, 1998)하는 것으로 설명된다.

소수성은 가수분해 반응에는 영향을 미치지 않으나 약물의 생체내 흡수와 수송에 관여하므로 생물활성에는 큰 영향을 미친다. 전반적으로 리간드, L^1 및 L^2 는 착화합물들보다 우수한 생물활성을 나타내었으나 활성 메커니즘은 다르다. 왜냐하면, 착화합물은 금속원자에 의하여 활성화된 친핵성인 hydroxyl group이 phosphate를 가수분해하는 방식으로 활성을 나타낼 것이나 리간드 화합물은 그런 능력이 없기 때문이다.

그러므로 살초 및 항균활성에서 L^1 이 L^2 보다 큰 활성을 보인 것은 소수성 ($\log P = \log P_H + \pi \chi$) 값 ($\log P = L^1 > L^2$)의 차이 ($\Delta \log P = 0.713$ (lit. 0.56)(Hansch와 Leo, 1989))에서 오는 것으로 생각된다. 그러나 이들 착화합물들의 생물활성이 가수분해 반응성과 유사한 경향으로 활성을 보이지 않는 것은 주로 약물의 흡수이행에 관여하는 소수성(Hansch와 Leo, 1995)이 극성에 가까운 작은 값 ($\log P \leq 0$)을 갖기 때문으로 판단되며, 생물활성에 미치는 자유에너지의 유형에 따른 가정(Hansch와 Leo, 1995)에 의하여 그 이외의 요인으로는 입체효과(Es)와 전자 전달효과(σ)등에 기인하는 것으로 보아진다.

감사의 글

본 연구는 한국 학술진흥재단의 연구비(과제번호:1997-001-G00048) 지원에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Andrew, J. E., P. W. Ball and A. B. Blake (1969) Binuclear cobalt(II) complexes of dihydrazinophthalazine and dipyridylpyridazine: the dependence of superexchange on electronic configuration. Chem. Comm. pp.143~144.
- Boekelheide, V. and W. L. Linn (1954) Rearrangements of N-oxides. A novel synthesis of pyridyl carbinols and aldehydes. J. Am. Chem. Soc, 76:1286~1291.
- Butte, W. A. and F. H. Case (1961) The synthesis of some pyridylpyridazines and pyrimidines. J. Org. Chem. 26:4690~4692.
- Bertini, I. (1994) Bio-inorganic Chemistry, 519. Univ. Science Books, Mill Valley, Calif. U.S.A.
- Chin, J., M. Banaszczyk, V. Jubian, and X. Zou (1989) Co(III) complex promoted hydrolysis of phosphate diesters: comparison in reactivity of rigid cis-diaquotetraazacobalt(III) complexes. J. Am. Chem. Soc. 111:186~190.
- Chin, J. (1991) Developing artificial hydrolytic metallo-enzymes by a unified mechanistic approach., Acc. Chem. Res. 24:145~152.
- Dervan, P. B. and R. P. Hertzberg (1982) Cleavage of double helical DNA by (methidiumpropyl-EDTA) iron(II), J. Am. Chem. Soc. 104:313~315.
- Feely, W. E., G. Evanega and E. M. Beavers (1973) Organic Synthesis, 5, pp.269~273 John Wiley & Sons, Inc.
- Hansch C. and A. Leo (1989) Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. John Wiley & Sons, New York.
- Hansch C. and A. Leo (1995) Exploring QSAR: Fundamentals and applications in chemistry and biology. ACS professional reference book., ACS. Washington. DC.
- Hecht, S. M. Ed. (1996) Bioorganic Chemistry : Nucleic acids, Ch. 9. Nucleic acid binding and catalysis by metal ions, Oxford Univ. Press. New York.
- Hughes, M. N. (1981) The inorganic chemistry of biological processes(2nd ed.), 116, John Wiley & Sons. New York.
- KRICT (1989) Screening system for new agrochemicals. pp.385~513 & KRICT (1993) pp.220~286 MOST.
- Kim, T. Y. (1999) M. Sc. Dissertation, Division of Applied Biological & Chemistry, Chungnam National University, Taejon, Korea.
- Munno, G. D. and G. Denti (1982) Synthesis and characterization of dinuclear copper(II) complexes crystal structure of aquatrichloro -3,6-bis(2'-pyridyl)pyridazine-dicopper(II), Inorg. Chim. Acta 57:87~93.
- Rosenberg, B., L. Vancamp, J. E. Trosko, and V. H. Mansour (1969) Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents, Nature (London) 222: 385~386.
- Spiro, T. G., Kjellstrom, W. A. and F. J. Farrell (1969) Metal Ion Activation of Phosphate Transfer by Bidentate Coordination, Science 164:320~321.
- Sung, N. D., J. S. Seo, R. C. Hynes, and J. Chin (1996) Structure and reactivity of a dinuclear Cobalt(III) complex with a bridging phosphate monoester, Inorg. Chem. 35:7472~7473.
- Sung, N. D., R. C. Hynes, D. Williams and J. Chin (1998) Structure and reactivity of dinuclear Cobalt

- (III) complexes with peroxide and phosphate diester analogues bridging the metal ions, *J. Am. Chem. Soc.* 120:9943~9944.
- Sung, N. D. (1998) The transition state analog for metal catalyzed hydrolysis an ester, *Agric. Chem. Biotech.* 4(8): 410~411.
- Wilcox, D. E. (1996) Binuclear metallohydrolases, *Chem. Rev.* 96:2435~2458.
- Williams, N. H., W. Cheung and J. Chin (1998) Reactivity of phosphate diesters doubly coordinated to a dinuclear cobalt(III) complex: Dependence of the reactivity on the basicity of the reactivity of the leaving group, *J. Am. Chem. Soc.* 120:8079~8087.
- Wall, M., R. C. Hynes and J. Chin (1993) Double lewis acid activation in phosphate diester cleavage, *Angew, Chem. Int. Ed. Engl.* 32:1633~1635.

Biological activities of some organometallic compounds as artificial nuclease

Nack-Do Sung*, Dae-Whang Kim¹, Byung-Mok Kwon², Tae-Young Kim, Il-Hwan Suh³(*Division of Applied Biology & Chemistry, Biology · Environmental Chemistry, College of Agriculture, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea, ¹Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-606, Korea, ²Protein Regulator R.U., Korea Research Institute Bioscience and Biotechnology, Yusong, Taejon 305-600, Korea and ³Division of Basic Sciences, Physics, College of Natural Science, Chung-nam National University, Taejon 305-764, Korea.*)

Abstract: A series of transition metal complexes of 3,6-bis(6'-methyl-2'-pyridyl)pyridazine (L^1) and 3,6-bis(2'-pyridyl)pyridazine (L^2) as artificial nuclease, 1~8 were synthesized. After determining of X-ray crystal structure, hydrolysis rate constants of phosphates, as DNA model compound and biological activities were confirmed. L^2 -Zn(II) complex, 8 was shown the best hydrolysis rate constant. The L^2 -Ni(II) complex, 5 and L^2 -Co(II) complex, 6 showed the highest herbicidal activity against SCP (*Scriptus Juncoideis*) with excellent tolerance to rice, ORY (*Oryzae sativa* L.). And the L^1 -Co(II) complex, 2, L^1 -Zn(II) complex, 4 and ligand (L^1 & L^2) displayed above 90% fungicidal activity against MAG (*Magnaporthe grisea*).

*Corresponding author(Fax : +82-42-825-3306, E-mail : ndsung@hanbat.chungnam.ac.kr)