

인공 DNase의 리간드 화합물로서 2,9-(N,N-Dimethylethylenedi-aminomethyl)-1,10-phenanthroline 분자내 수소결합들의 역할

성낙도* · 박경용¹

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹충남대학교 형질전환복제돼지연구센터

The Roles of Hydrogen Bonds in 2,9-(N,N-Dimethylethylenedi-aminomethyl)-1,10-phenanthroline Molecule as a New Ligand Compound of Artificial DNase

Nack-Do Sung* and Kyeng-Yong Park¹

Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

¹Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chungnam National University, Daejeon 305-784, Korea

Received October 18, 2005; Accepted November 24, 2005

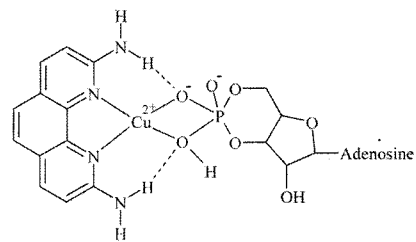
In the catalytic hydrolysis of 2',3'-cAMP by the Cu(II) complexes of 2,9-(N,N-di-methylethylenedi-amino)-1,10-phenanthroline (A) and 2,9-(N,N-dimethylethylenediaminomethyl)-1,10-phenanthroline (B) that are designed as a new ligand molecule of artificial DNase, due to the four intramolecular H-bonds forming between amino groups of ligand molecule and phosphoryl group of 2',3'-cAMP. It is anticipated that Cu(II) complexes of (A) and (B) are able to promote a rate that is as much as seventy thousand times faster than the catalytic hydrolysis rate of 2',3'-cAMP by Cu(II) complexes of 2,9-dimethyl-o-phenanthroline.

Key words: Artificial DNase, 2,9-(N,N-dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline, H-bond, hydrolysis of phosphodiester

서 론

리간드 화합물로서 2,2'-bipyridine과 1,10'-phenanthroline 및 polypyridine 등의 전이금속 착 화합물들은 촉매화학, 산화 환원반응, 광화학 및 생화학 등의 여러 분야에서 활발하게 연구되고 있다.¹⁾ 이중에서 1,10'-phenanthroline은 2,2'-dipyridyl과 비교 할 경우, 2개의 질소 원자가 금속들과 착 화합물을 잘 형성한다.²⁾ 이들 금속 착 화합물에 관한 연구중의 하나는 artificial nuclease^{3,4)}에 관한 분야로서 phosphodiester 화합물의 가수분해 반응성은 2핵 또는 3핵 금속 착 화합물의 금속이온에 의한 Lewis acid activation 등, 5가지 활성화 요인으로 설명되고 있다.⁵⁾ 그러나 이외에도 근래에는 리간드 화합물 2,9-diamino-o-phenanthroline의 Cu(II) 착 화합물이 2',3'-cAMP나 bis(p-nitrophenyl) phosphate 등, phosphodiester 화합물들을 매우 빠르게 가수분해하며 그 이유는 아래와 같은 전이 상태에서 분자내 수소결합을 형성하기 때문이라고 알려졌다.⁶⁾

이와 같이 금속 착 화합물에 의한 phosphodiester의 가수분해 반응이 촉진되는 원인이 인산기의 산소 원자와 리간드 분자의 아미노기 사이에 형성되는 분자내 수소결합에 기초한다는 사실에 근거하여, 본 연구에서는 면역체계 이상으로 발생하는 각종 인체 암에 대한 새로운 항암성 화합물⁷⁾과 면역 조절성 물질 (immunomodulation agent)⁸⁾을 탐색하고자 artificial DNase^{9,10)}의 새로운 리간드 화합물로서 2,9-(N,N-dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline(A) 및 2,9-(N,N-dimethylethylenediaminomethyl)-1,10-phenanthroline(B)를 설계하여 합성하고 분자내 수소결합^{11,12)}의 생성 가능성을 X-ray 결정 분석과 bond parameter의 계산을 통하여¹³⁾ 확인함은 물론, 그 역할에 관하여 검토하였다.



c-AMP-Cu(II) complex

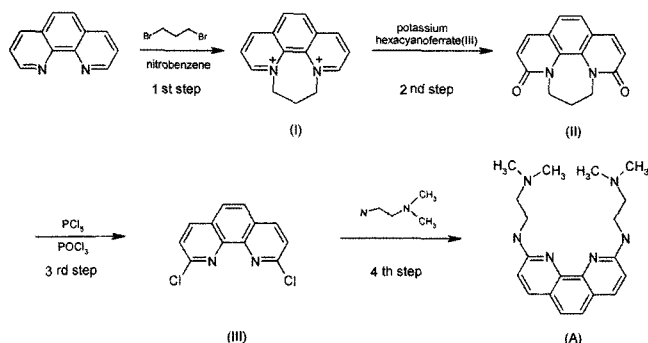
*Corresponding author

Phone: +82-42-821-6737; Fax: +82-42-825-3306

E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

재료 및 방법

시약 및 기기. 합성에 사용한 시약들은 Fluka, Sigma 및 Junsei제의 1급 시약을 사용하였다. *N,N*-dimethylformamide (DMF), benzene, ethyl acetate, methylene chloride(MC), chloroform, absolute ethanol 및 기타 용매들은 가능한 한 정제하여 사용하였다. 화합물의 분리는 230-400 mesh의 silica gel이 채워진 column chromatography와 재결정 방법을 이용하여 정제하였고 반응의 진행 여부를 확인하기 위한 TLC(Thin layer chromatography)는 precoated silicagel plate(Merck Co.)를 사용하였다. 생성물의 구조 확인에 이용된 ¹H-NMR은 CDCl₃ 또는 D₂O를 용매로 한 실온에서 TMS를 내부 표준 물질로 하여 Varian EM-360 model(200 MHz)과 Bruker AM-300 model(300 MHz)의 spectrometer로 그리고 ¹³C-NMR은 Varian UNITY model(75 MHz)의 spectrometer로 각각 측정하였으며 chemical shift는 δ(ppm) 값으로 표기하였다. 화합물의 녹는점은 Holliston 사의 Mel-TempII를 사용하여 측정하였다. 그리고 삼차원적 구조를 확인하기 위한 X-ray 회절 분석은 SHELXL97 model을 이용하였다.



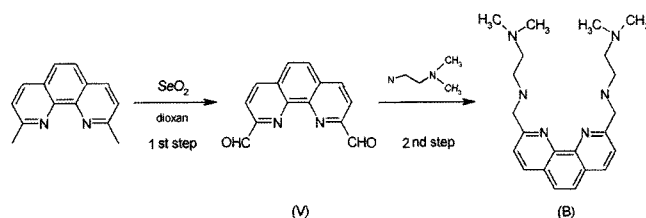
Scheme 1. Synthetic process of 2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline (A).

2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline (A).

출발 물질로 1,10-phenanthroline monohydrate 5 g과 1,3-dibromopropane 25 g(5 eq.)을 반응시켜 6,7-dihydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*lmn*][1,10]-phenanthroline-4,8-diiumdibromide (I)(obs.m.p.: 280~286°C) 9.41 g(97.6%)을 얻었다.¹⁴⁾ Potassium hexacyanoferrate, 69.4 g(5 eq.)과 NaOH 31.74 g (20 eq.)을 ice bath상에서 10분 정도 교반한 용액에 물 50 ml에 녹인 (I), 9 g을 천천히 첨가한다. 5°C 이하로 교반하면서 진한 염산으로 중성화 시킨 다음에 column chromatography(MC:MeOH = 20:1)로 분리 정제한 후, methanol로 재 결정하여 갈색의 3,6,7,9-tetrahydro-5*H*-[1,4]-diazepino-[1,2,3,4-*lmn*][1,10] phenanthroline-3,9-dione(II) 2.10 g(42%)을 얻었다. (II), 1.7 g과 phosphorus pentachloride 3.53 g(2 eq.)를 넣고 phosphoryl chloride를 첨가하여 녹인 후, 8시간 동안 환류시키고 침전물을 MC로 재결정하여 흰색의 2,9-dichloro-1,10-phenanthroline(III) (obs.m.p.: 249~250°C, Rf=0.4(MeOH:MC = 1:20) 1.40 g(84%)을 얻었다. (III), 1 g과 *N,N*-dimethylethylenediamine을 과량(5 ml) 첨가한 용액을 2일 동안 환류한 다음에 감압 증발하고 chloroform-hexane

1:20(v/v)으로 재 결정하여 (A), 0.83 g (58.7%)을 얻었으며¹⁵⁾ 리간드 화합물 (A)의 전체 합성과정을 Scheme 1에 요약하였다.

2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline (B). 2,9-Dimethyl-1,10-phenanthroline 2 g과 selenium dioxide 5 g(4.7 eq.)을 4% dioxane 50 ml에 녹인 후, 2시간동안 환류시키고 즉시 여과한다. 0°C에서 냉각시켜 노란색의 2,9-diformyl-1,10-phenanthroline(V), 1.38 g(수율: 60.8%)을 얻었다.¹⁶⁾ Obs.m.p: 235~237°C, ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 8.78(d, 2H, J=12.9 Hz, H_{arom}), 8.28(s, 2H, H_{arom}), 8.23(d, 2H, J=12.9 Hz, H_{arom}), 10.48(s, 2H, -CHO). (V), 0.5 g을 methanol 20 ml로 녹인 후, *N,N*-dimethyl ethylenediamine 0.37 g(2 eq.)을 천천히 첨가한다.¹⁷⁾ 12시간 동안 실온에서 교반시킨 후, NaBH 0.32 g(4 eq.)을 첨가하여 reductive amination 반응인 Leuckart reaction¹⁸⁾으로 노란색의 기름상 액체 화합물인 (B) (¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ(ppm): 8.55(d, 2H, J=7.4 Hz, H_{arom}), 7.99(s, 2H, H_{arom}), 7.84(d, 2H, J=7.4 Hz, H_{arom}), 4.69(s, 4H, -CH₂-), 3.62(t, 4H, -CH₂-), 3.22(t, 4H, -CH₂-), 2.94(s, 12H, -CH₃), 0.48 g(59.6%)을 합성하였으며 리간드 화합물, (B)의 전체 합성 과정을 Scheme 2에 요약하였다.



Scheme 2. Synthetic process of 2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline (B).

X-ray 결정분석. 리간드 분자, (A)를 DMSO 수용액(DMSO:H₂O = 1:1) 6 ml에 넣어서 녹인 후 실온에서 2개월 동안 형성된 얇은 노란색의 단결정을 이용하여 Bruker SMART 1000 CCD diffractometer로 X-ray 회절분석을 실행하였다. 실험온도는 $T = 293$ K이고 결정의 크기는 $0.460 \times 0.347 \times 0.308$ mm이었다. Monoclinic cell parameter인 $a = 10.5873(12)\text{\AA}$, $b = 11.0610(13)\text{\AA}$, $c = 18.508(2)\text{\AA}$, $\alpha = \gamma = 90.00^\circ$, $\beta = 99.947(2)^\circ$, $V = 2134.8(4)\text{\AA}^3$ 는 $2.6845 \leq \theta \leq 26.3805^\circ$ 사이에 4964개의 회절반점을 측정하여 얻었으며 이때 사용한 파장은 graphite로 단색화 한 Mo K α 이고 $\omega/2\theta$ 로 scan하였다. 총 5311개의 independent reflection은 $2 < \theta < 25^\circ$ 범위에서 측정되었으며 absorption correction은 SADABS에 의해 측정되었다. 3033개의 회절반점은 $I \geq 2\sigma(I)$ 이고 공간군이 $Z = 4$, $\mu = 0.081 \text{ mm}^{-1}$ 인 P 21/c 조건에서 관찰되었다. 리간드(A)의 구조는 direct method¹⁹⁾로 밝혔으며 구조의 least-squares refinement는 SHELXL 97²⁰⁾ 프로그램을 이용하여 수행하였다.

분자의 최적화. 리간드 (A), (B) 및 2,9-diamino-*o*-phenanthroline (C)⁶⁾ 그리고 ligand-Cu(II)-dimethylphosphate 착물의 최적화된 형태는 Sybyl 프로그램(Ver. 7.1)¹³⁾으로 simulated annealing²¹⁾ 방법을 이용하여 가장 낮은 에너지를 갖는 분자들을 탐색하였다. 이때 전하는 Gasteiger-Huckel charge를 적용하고 Conjugate Gradient 방법을 활용하였다. 또한 torsion angle이 변화함에 따라

형태가 갖는 에너지의 차이가 Gradient 0.01 kcal/mol일 때의 구조를 가장 안정한 형태로 선택한 다음에 최적화 된 분자내 수소결합의 길이를 구 하였다.

결과 및 고찰

X-ray 결정분석. 리간드 분자, (A)의 결정 구조를 이루고 있는 분자의 형태, 치수(dimension) 및 단위세포 내에서의 부피나 화학적 구성 성분 그리고 물질이 포함되어 있는 공간군 등을 조사하여 분자들의 3차원적 형태와 정보를 이해하기 위하여²²⁾ 결정화 시켜 형성된 단결정을 가지고 X-ray 분석한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 이 구조는 2개의 물 분자를 포함하면서 C(4)-N(2)-C(5)-N(3)와 C(17)-N(5)-C(16)-N(4)의 torion angle 값이 각각 6.2°와 179.5°로 평면 구조를 나타내었다. Artificial DNase 에서 금속과 배위 결합하는 phosphate diester의 산소와 수소결합을 형성 할⁶⁾ 것이라고 예상되는 N(2) 및 N(5) 원자들과 인산기 중, 이탈기인 산소와 수소결합을 할 것이라고 예상되는 N(1) 및 N(6) 원자들간의 torion angle 값은 79.4° [N(1)-C(3)-C(4)-N(2)]와 60.8° [N(5)-C(17)-C(18)-N(6)] 로 18.6°의 차이를 나타내었다. 리간드 화합물의 결정자료는 Table 1에 그리고 bond parameter들은 별도로 정리하였다.²³⁾

리간드 분자의 설계. 2,9-diamino-*o*-phenanthroline의 Cu(II) 착 화합물이 2,9-dimethyl-*o*-phenanthroline의 Cu(II) 착 화합물에 비하여 2',3'-cAMP(2',3'-cyclic adenosine monophosphate)를 35,000배 이상 빠르게 가수분해를 하는 이유는 전이상태의 cAMP-Cu(II) 착 화합물 구조로부터 리간드 분자 중, 아미노기의 수소 원자가 인산기의 산소 원자와 분자내 2개의 수소결합을 형성하므로써 phosphodiester 결합(P-O)를 매우 신속하게 분해하였기 때문이다.⁶⁾ 이 같은 효과를 극대화하기 위하여 2,9-diamino-*o*-phenanthroline(C) 유도체인 새로운 리간드 화합물, (A) 및 (B)를 설계하고 합성하였다.

이같은 근거에 의하여 다음 3가지 논리에 따라 리간드 분자 (A), (B)의 Cu(II) 착 화합물을 설계하고 Fig. 2에는 리간드 분자(A-C)의 Cu(II) 착 화합물과 반응한 dimethylphosphate 분자의 전이상태^{24,25)}에 관한 구조(I-III)를 제시하였다. (1) 리간드 분자에 금속이온과 결합하지않는 4개의 아미노기를 도입하여 인

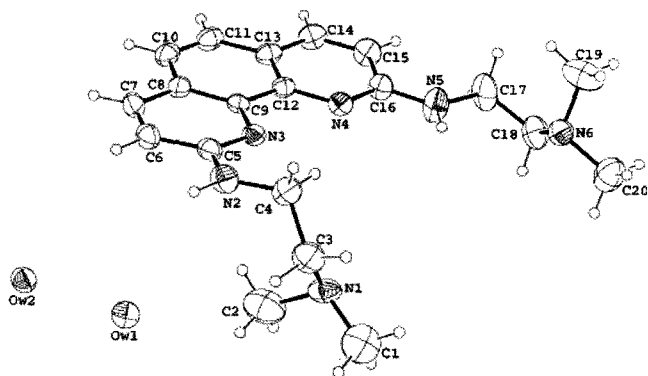


Fig. 1. X-ray crystal structure of 2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline (A) as ligand (ORTEP representation: ellipsoids at the 50% probability level).

산기와 4개의 수소결합이 형성될 수 있도록 한다면 인산기 중 P-O 결합의 분해 반응속도를 최소한 7만배 이상으로 증가 될 것으로 판단된다. 그러므로 artificial nuclease⁴⁾가 DNA 또는 RNA 중, phosphodiester backbone(P-O)을 더 빠르게 가수 분해할 수 있도록 하기 위하여 (A), (B)를 리간드로 하는 Cu(II) 착 화합물을 구상하였다. (2) 리간드 분자 (A), (B)에서 (C)의 경우와 다른 2개의 디메틸 암모늄 이온을 도입한 이유는 수소결합 형성시 H 원자의 전자밀도가 낮으면 양하전의 크기가 증대되어 (C)의 수소결합보다⁶⁾ 강한 결합을 형성할 수 있도록 하기 위함이었다. 그리고 수소결합 형성이 용이하도록 디메틸기들 사이의 입체효과로 인하여 수소결합에 참여하는 H 원자가 한쪽 방향으로 배향하도록 하였다. (3) 리간드 분자, (A)보다 메틸렌기가 한개 더 많은 (B)분자는 (B)-Cu(II) 착 화합물 (II)에서 4개의 수소결합이 용이하게 생성될 수 있도록 수소결합에 참여하는 원자들 사이의 적정한 거리(2~3Å)를 유지함은 물론, 같은 수소결합이라도 H 원자를 중심으로 직선형 결합이 비 직선형 결합보다 강한 수소결합을 형성한다는 이론에 따라서¹²⁾ 직선형 수소결합을 형성하여 강한 결합을 유지할 수 있도록 배려하기 위함이었다.

리간드 별 Cu(II) 착 화합물. 2,9-diamino-*o*-phenanthroline(C)의 Cu(II) 착 화합물에 기초하여⁶⁾ 리간드 분자, (A)-(C)의 Cu(II) 착 화합물과 결합한 DNA 모델 화합물로서 dimethylphosphate 분자의 전이상태(I-III)에 관한 구조(Fig. 2)의 특징을 이해하기 위하여 분자들의 최소화 에너지(ME)와 수소결합 법칙에 따른¹¹⁾ 결합의 길이에 관한 Sybyl 계산 자료와 X-ray 결정 분석자료를 Table 2에 요약하였다.

자료에 따르면, (I) 분자내 C(5)-N(1) 결합의 길이가 X-ray 결정분석 자료와 Sybyl 계산 결과의 차이가 0.045Å 이내로 일치하였다. 그리고 (I)-(III)에서 phenanthroline 고리에 가까운 첫

Table 1. Crystallographic data of 2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline (A)^{a)}

O ₂ N ₆ C ₂₀ H ₃₂	Z = 4
Mr = 388.52	Dx = 1.541 Mg m ⁻³
monoclinic Mo K	
α radiation = 10.5873(12)Å	Cell parameters from 4964 reflections
b = 11.0610(13)Å	θ = 2.6845-26.3805°
c = 18.508(2)Å	μ = 0.081 mm ⁻¹ Z = 4
α = 90.00°	T = 293K
β = 99.947(2)°	Block, light pale yellow
γ = 90.00°	0.460 × 0.347 × 0.308 mm
V = 2134.8(4)Å ³	T _{max} = 0.9754, T _{min} = 0.7471
Bruker SMART 1000 CCD diffractometer ω/2θ scans	R _{int} = 0.0388
Reflections collected : 27059	h = -14 → 14
5311 independent reflections	k = -14 → 14
θmax = 25°	l = -24 → 24
Absorption correction: SADABS	
Refinement on I	where P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
R(I) [I > 2σ(I)] = 0.1048	(Δσ) _{max} = 0.000
wR(I) = 0.3345	(Δρ) _{max} = 1.256eÅ ⁻³
S = 1.427	(Δρ) _{min} = -0.581eÅ ⁻³

^{a)}Recrystallized in DMSO : H₂O = 1 : 1 solvent.

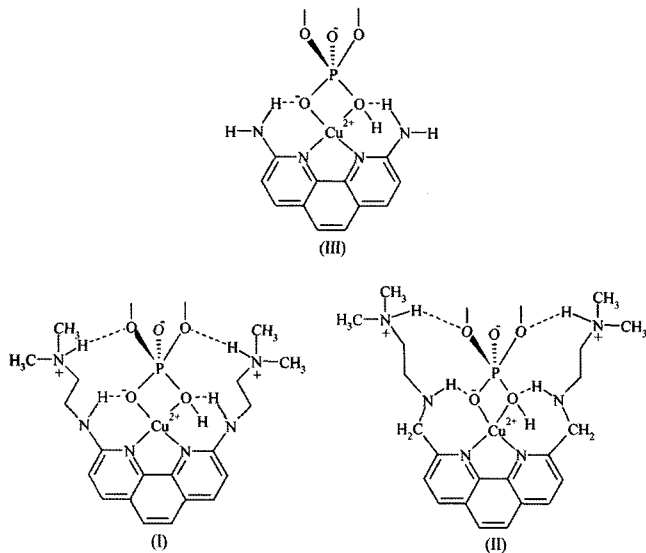


Fig. 2. Mechanistic roles and transition state of advanced copper complexes (I-III) with ligand A, B and C for hydrolyzing dimethylphosphate as DNA model compound.

번째 이미노기(III)에서와 같이 수소결합 주개로 작용하여 Cu(II)에 결합된 물 분자의 탈 양성자화를 촉진하여 낮은 pKa 상수를 나타낼 것이다. 그리고 이 사실로부터 수소결합이 생성된다면 수소결합을 통한 유도효과에 의하여 인산기 중 P-O 결합의 분해를 촉진시킬 것이다. 따라서 첫번째 수소결합(N(2)H...O)이 생성되는 N과 Cl 원자간 거리가 3.10-3.26Å이었을 경우에 생성된⁶⁾ 수소결합의 길이는 모두 1.682~1.871Å 범위이내 이므로 적절한 수소결합의 길이가 2~3Å임을 감안하면 (A) 및 (B) 분자내 두 번째 수소결합도 무난하게 생성될 것이라 예측된다. 또한, (II)가 (I)보다 암모늄 이온과 인산기의 산소 원자간 공간거리(C(5)-N(1)⁺)가 메틸렌기의 길이정도 만큼(B-A = Δ1.698Å) 크며 두 분자에 있어서 수소결합의 길이(N(1)⁺H...O)를 비교한 바, (I)보다 (II) 분자내 수소결합의 길이가 짧기(2.904Å) 때문에 (II) 분자내 두 번째 수소결합의 형성 가능성이 더 크다. 또한, 전형적인 수소결합의 길이(N-H...O)는 3.04Å이고 암모늄 이온의 H 원자와 O원자 간 수소결합 길이(N⁺-H...O)는 2.93Å이며 회합하는 두 원자(H...O) 사이의 거리는 약 1.89Å이다.¹¹⁾ 그러므로 두번째의 수소결합이 형성된다면(N(1)⁺H...O) 수소결합을 경유하는 유도효과에 의하여 dimethylphosphate 분자나 2',3'-cAMP 등은 물론, DNA의 phosphodiester backbone(P-O)을 분해하는 반응속도를 한결 빠르게 촉진시킬 것으로 확실하다.

이상과 같은 검토결과에 따라 리간드 화합물, (A) 및 (B)의 Cu(II) 착물과 인산 유도체와 결합된 분자내 수소결합들에 의하

여 개선된 가수분해 반응성을 입증하기 위하여 다음 연구에서는 이들 착 화합물과 인산 유도체들과의 가수분해 반응속도 상수(k)로부터 설계된 리간드 화합물들의 리간드 효과를 확인하고자 한다.

초 록

인공 DNase의 새로운 리간드 분자로 설계된 2,9-(*N,N*-dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline(A) 및 2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediaminomethyl)-1,10-phenanthroline(B)의 Cu(II) 착 화합물에 의한 2',3'-cAMP의 촉매 가수분해 반응에서 리간드 분자의 이미노기들과 2',3'-cAMP의 인산기 사이에 형성되는 분자내 4개의 수소결합들로 인하여 (A) 및 (B)의 Cu(II) 착 화합물은 2,9-dimethyl-o-phenanthroline의 Cu(II) 착 화합물에 의한 2',3'-cAMP의 촉매 가수분해 반응 속도를 7만배 이상 빠르게 촉진 할 것으로 예측되었다.

Key words: 인공 DNase, 2,9-(*N,N*-dimethylethylenediamino)-1,10-phenanthroline, 2,9-(*N,N*-Dimethylethylenediaminomethyl)-1,10-phenanthroline, 수소결합, phosphodiester의 가수분해.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로 수행되었음(No. R11-2002-100-03005).

참고문헌

- Liu, T. F., Gao, D. Z., Lin, H. K., Zhu, S. R. and Wang, H. G. (2004) Synthesis and crystal structures of copper and manganese complexes with *N,N*-dibenzyl-1,10-phenanthroline-2,9-dimethylamine. *Transition. Met. Chem.* **29**, 296-300.
- Liu, T. F., Lin, H. K., Zhu, S. R., Wang, Z. M., Wang, H. G., Leng, X. B. and Chen, Y. T. (2002) Synthesis and structure of Mn(II) and Zn(II) complexes containing 1,10-phenanthroline unit. *J. Mol. Struct.* **605**, 117-122.
- Williams, N. H. (2004) Models for biological phosphoryl transfer. *Biochemica et Biophysica Acta.* 279-287.
- Cowan, J. A. (2001) Chemical nucleases. *Current Opinion in Chem. Biology.* **5**, 634-642.
- Williams, N. H., Bryan, T., Mark, W. and Chin, J. (1999) Structure and nuclease activity of simple dinuclear metal complexes: Quantitative dissection of the role of metals ions. *Acc. Chem. Res.* **32**, 485-493.

Table 2. Minimized energy of ligand molecules (L) and bond lengths in ligand-Cu(II)-dimethylphosphate complexes

L	ME ^{a)}	X-ray (Å)	Complex	Sybyl Calculation (Å)
A	52.965	C(5)-N(1) = 5.782	(I)	C(5)-N(1) = 5.827 N(2)H...O = 1.682 ^{b)} ⁺ N(1)H...O = 4.342 ^{c)}
B	60.738	-	(II)	C(5)-N(1) = 7.525 N(2)H...O = 1.871 ^{b)} ⁺ N(1)H...O = 2.904 ^{c)}
C ⁶⁾	26.096	N...Cl = 3.10-3.26	(III)	NH...O = 1.696 ^{b)}

^{a)}Minimized energy: Kcal/mol, ^{b)}length of first H-bond between H atom of NH group and O atom in phosphoryl group, ^{c)}spatial distance of second H-bond between H atom of ammonium ion and O atom in phosphoryl group.

6. Wall, M., Linkletter, B., Williams, D., Lebus, A. M., Hynes, R. C. and Chin, J. (1999) Rapid hydrolysis 2',3'-cAMP with a Cu(II) complex: Effect of intramolecular hydrogen bonding on the basicity and reactivity of a metal-bound hydroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 4710-4711.
7. Sung, N. D. (2005) Pharmaceutical composition for treating of cancer comprising pyridylpyridazine compounds or their transition metal complexes. Korea patent No. 10-2005-0063710.
8. Thomson, A. W. (2001) In *Therapeutic Immunosuppression*. Kluwer Academic Publishers. London.
9. Sung, N. D. and Yun, K. S. (2005) The roles of metal ions and water molecules in hydrolysis of bis(p-nitrophenyl)phosphate as a DNA model catalyzed by dinuclear Ni(II) complex. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **48**, 115-119.
10. Liu, C., Wang, M., Zhang, T. and Sun, H. (2004) DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes. *Coordination Chem. Rev.* **248**, 147-168.
11. Etter, M. C. (1990) Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* **23**, 120-126.
12. Taylor, B. and Kennard, O. (1984) Hydrogen-bond geometry in organic crystals. *Acc. Chem. Res.* **17**, 320-324.
13. Tripos Sybyl (2001) In *Molecular Modeling and QSAR Software on CD-Rom* (Ver. 7.1). Tripos Associates. Inc., St. Louis, USA.
14. Masaki, Y., Yoshio, N., Shigeasu, K. and Ichiro, S. (1990) Synthesis of 2,9-dichloro-1,10-phenanthroline from *N,N*-annelated phenanthroline diones. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63**, 2710-2712.
15. Otto, M. and Zegui, Y. (1998) Linear and macrocyclic ligands containing alternating pyridine and imidazolidin-2-one units. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 423-436.
16. Chandler, C. J., Deady, L. W. and Reiss, J. A. (1981) Synthesis of some 2,9-disubstituted-1,10-phenanthrolines. *J. Heterocycl. Chem.* **18**, 599-601.
17. Sun, H., Lin, H., Zhu S., Zhao, G., Su, X. and Chen, Y. (1999) Synthesis of *N,N*-bis(isopropylaminoethyl)-1,10-phenanthroline-2,9-dimethanamine and *N,N*-bis(diethylaminoethyl)-1,10-phenanthroline-2,9-dimethanamine and potentiometric determination of the formation constants of their complexes with manganese (II), cobalt(II), copper(II) and zinc(II). *Transition Met. Chem.* **24**, 362-365.
18. Li, J. J. (2003) In *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*. (2nd ed.) Springer. Paris. pp. 237.
19. Sheldrick, G. M. (1990) Phase annealing in SHELX-90: Direct methods for larger structures. *Acta Cryst.*, **A46**, 467-473.
20. Sheldrick, G. M. (1997) In SHELXL97. Release 97-1. Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany.
21. Kerr, R. (1994) Parallel helix bundles and ion channels: Molecular modeling via simulated annealing and restrained molecular dynamics. *Biophys. J.* **67**, 1501-1515.
22. Wahlstrom, E. E. (1979) In *Optical crystallography*, 5th ed., pp. 1-2. John Wiley and Sons. New York.
23. Park, K. Y. (2005) Synthesis and X-ray analysis of 2,9-(*N,N*-dimethylethylene-diaminomethyl)-1,10-phenanthroline. M.S. Thesis. Chungnam National University, Korea.
24. Sung, N. D., Seo, J. S., Rosemary, C. H. and Chin, J. (1996) Structure and reactivity of a dinuclear cobalt(III) complex with a bridging phosphate monoester. *Inorg. Chem.* **35**, 7472-7473.
25. Sung, N. D., Seo, J. S., Rosemary, C. H., Williams, D. and Chin, J. (1998) Structure and reactivity of a dinuclear cobalt (III) complex with peroxide and phosphate diester analogues bridging the metal ions. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 9943-9944.