

## 白金 및 로듐化合物의 抗癌作用

張 日 武

(Received December 5, 1974)

### Il Moo Chang: Antitumor Activity of Platinum(II) and Rhodium(II) Complexes.

#### History and Background

一般的으로 癌이라 불리우는 일단의 疾病을 정복하기 위한 汎世界的인 노력의 一環으로 癌化學療法劑의 분야에 있어서도 더욱 우수한 抗癌效果를 갖는 抗癌劑의 개발 및 치료효과를 높이기 위한 抗癌劑의 投與方式은 괄목 할만한 진보를 가져오고 있다.

이미 개발된 대부분의 抗癌劑가 有機合成物 내지 生藥成分이나 抗生物質인 것과는 대조적으로 최근 無機金屬化合物 중에서도 우수한 抗癌作用을 갖는 抗癌劑의 출현은 癌化學療法劑의 개발 방향에 새로운 轉機를 마련해 줄지도 모른다. 이와같은 抗癌作用을 나타내는 無機金屬化合物중에서도 많은 흥미를 갖고 연구가 진행되고 있는 것은 transition metal족에 속하는 無機金屬化合物들이며 그 중에서도 백금 및 로듐 化合物은 특히 최근 수년동안 주목을 받고 있으며 많은 연구결과와 임상실험까지 거쳐 현재는 좀 더 세부적인 평가단계에 이르고 있는 것 같다. <sup>2,8,10,11-16,22,32-34)</sup>

1960年代에 Rosenberg<sup>1)</sup> 등이 白金化合物 [특히 *cis*-dichlorodiammine platinum(II)]이 박테리아가 성장하는 패턴을 크게 변화시키며 아울러 bacteriostatic 내지 bacteriocidal한 효과를 나타내는 것을 관찰한 이래로 다른 稀貴金屬化合物도 이와 유사한 효과를 나타낸다는 수많은 報文이 발표된 바 있다. <sup>5-7,20)</sup>

특히 1969年 Rosenberg<sup>2)</sup>는 *cis*-dichlorodiammine platinum(II)이 실험동물 癌모델인 Sarcoma 180에 우수한 抗癌作用을 나타내어 一回의 注射(8mg/kg)로 거의 완벽히 Swiss white mice에 移植한 Sarcoma 180의 성장을 저지 시킴을 최초로 관찰 하였으며 이와같은 platinum(II)化合物이 다른 종류의 실험동물 癌모델 및 human tumor (L1210, Walker 256,

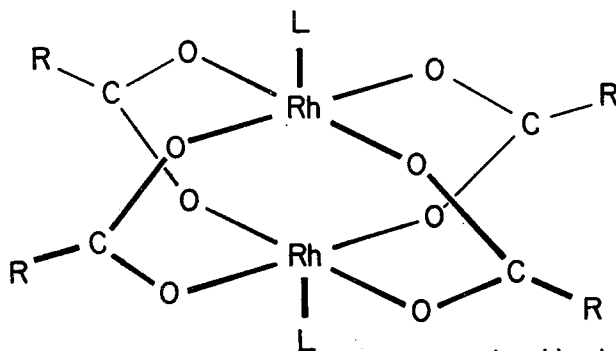
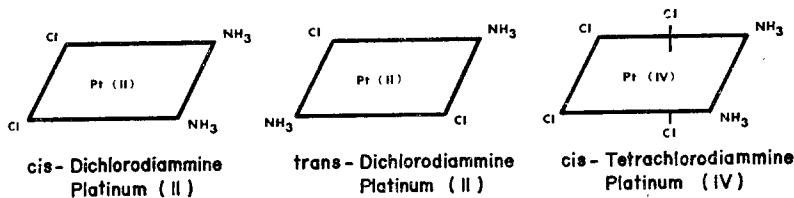
From the Laboratory of Cancer Pathology, Korea Atomic Research Institute, Seoul, Korea.

Dunning ascitic leukemia, human leukemia 및 cervix cancer等)에도 抗癌作用을 나타냈다는 것이 報告되었고 더욱 우수한 抗癌作用을 나타낼지도 모르는 여러 종류의 白金化合物의 合成이 시도되어 왔다.<sup>4,26,27)</sup> 아울러 platinum(II) complex가 나타내는 抗癌作用의 機構를 규명하려는 노력이 계속되어 오고 있다.

이러한 研究와 병행하여 Gillard 等<sup>7)</sup> 및 Rosenberg 等<sup>1)</sup>은 稀貴金屬의 일종인 rhodium化合物에서도 bacteriostatic 내지 bacteriocidal한 효과가 나타남을 報告한 바 있으며 1974년에는 Kimball 等<sup>32-34)</sup>이 rhodium(II) carboxylate가 실험동물 癌모델인 Ehrlich carcinoma에 우수한 抗癌作用을 나타낸다고 발표한 바 있으나 현재까지 이들 化合物이 human tumor에 나타낼 지도 모르는 抗癌作用의 臨床結果는 報告된 바 없다.

### Chemistry, Antitumor Activity and Mode of Action

抗癌作用을 갖는 여러 종류의 platinum(II) 化合物 및 rhodium(II) 化合物중 각각 대표적인 化合物을 선택하여 보면 그림에서 보는 바와 같이 dichlorodiammine platinum (II) complex는 *cis* 및 *trans* form을 나타내는 두 종류의 사각형의 평면구조를 갖고 있으며 rhodium(II) carboxylate는 “Cage”形의 立體構造를 갖고 있음이 알려져 있다.<sup>3,28,30)</sup> Platinum이나 rhodium 化合物은 여러 단계의 서로 다른 “oxidation state”를 가질 수 있으나 抗癌作用을 나타내는 것은 platinum complex인 경우 oxidation state number II, IV 化合物이며 rhodium complex인 경우는 현재까지 알려진 바로는 oxidation state number II의 경우이다. Oxidation state



L, Ligand binding site  
R, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub>,  
CH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>

### Rhodium (II) Carboxylates.

number가 II인 platinum complex인 dichlorodiammine platinum (II) complex에서 *cis*形態는抗癌作用을 나타내나 *trans*形態는抗癌作用이 거의 없는 것으로 보여지며<sup>24,25)</sup> rhodium 화합물 역시 oxidation state number II의 것이 가질 수 있는 “Cage”形態의 구조만이 意義 있는抗癌作用을 나타낸다. 이러한 점을 볼때 이들 無機金屬化合物의 立體構造가抗癌作用과 밀접한 관련을 갖고 있음을 알 수 있으며 이와같은 立體構造를 骨格으로 하여 많은 수의 이들 無機金屬化合物의 誘對體가抗癌作用의 可能性을 갖고 合成된 바 있다.<sup>4,18,26,27,30-32)</sup>

*cis*-Platinum (II) complex들이나 rhodium (II) complex들의抗癌作用을 나타내는 예를 들면 Table I 및 II에 나타난 바와 같으며 *cis*-platinum(II) complex의 경우 Sarcoma 180 tumor와 다른 실험동물瘤모델의 일종인 leukemia 1210에 대하여서도 8mg/kg의 一回投與로 약 380%정도 실험동물의 수명을 연장 시킬 수 있다고<sup>1)</sup>하며, 그러나 human tumor의 경우 *cis*-platinum (II) complex가 갖는 毒性이 커서 일반적으로 治療指數(therapeutic index)가 낮게 나타남을 Wadely Institute of molecular medicine group<sup>13,15)</sup>이 報告한 바 있다. 이들은 또한 *cis*-dichlorodiammine platinum(II)가 既存의抗癌劑인 cyclophosphamide, 5-fluorouracil 및 thioguanine과의 combination therapy時에 意義 있는 上昇效果(synergistic effect)가 나타남을 아울러 報告한 바 있다.

Rhodium(II) complex의 경우 Bear<sup>32-34)</sup> 등은 Ehrlich carcinoma를 移植한 Swiss mice에 rhodium (II) butyrate를 0.7mg/kg씩 6日間 投與할때 Table II에서 보는 바와 같이 약20%의 “cure”를 얻은 동시에 治療指數 역시 4.7이라는 비교적 높은 數値를 얻었으나 아직 human tumor에 대한 臨床實驗 結果는 報告된 바 없다.

Platinum (II) complex와 既存抗癌劑와의 併用投與時 上昇作用을 얻었다는 報告와 관련하여 Kimball<sup>36)</sup> 등은 rhodium(II) carboxylate 자체는 leukemia 1210 동물瘤에는 별로 큰 효과가 없으나 既存의抗癌劑인 arabinosylcytosine과 併用投與時 항암작용의 上昇效果를 나타낼을 관찰하였으며 이런 上昇效果는 arabinosylcytosine이抗癌作用을 나타내기 위하여는 活性化되어야 만 하는데 이 活性化作用을 방해하는 deoxycytidine deaminase라는 酵素의 작용을 rhodium (II) carboxylate가 억제할 것이라고 암시한 바 있다.

Platinum(II) complex의 毒性은 Walpole<sup>10)</sup>, Creasey<sup>21)</sup> 등의 臨床報告에서 밝힌 것같이 vomiting, 및 nausea와 아울러 심한 腎臟 및 排尿의 장애와 gastointestine에 장애를 誘發하였음이 나타났으며 이와같은 부작용을 줄이고 治療指數를 높이기 위한 platinum(II) complex들의 誘導體의 合成은 Tobe<sup>26)</sup> 등에 의하여 報告되었으며 臨床結果가 주목된다 하겠다.

Platinum(II) complex나 rhodium(II) carboxylate의 뚜렷한抗癌作用의 기전이 규명된 것은 없다. 그러나 현재까지 細胞 및 分子單位에서 밝혀진 이들 化合物의抗癌作用을 보면 Smith等<sup>9)</sup>은 우선 platinum(II) complex가 Ehrlich tumor cell에 결합내지 瘤細胞의 細胞壁

Table I-Regression of large solid Sarcoma 180 tumors in Swiss white mice

Compound	Dose schedule(mg/kg)	No. of mice in test	Deaths	No. of cures	% cures
<i>cis</i> -Platinum(II) (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (Cl) <sub>2</sub>	2.0 Daily	6	6	0	0 <sup>a</sup>
	4.0 Day 8	6	5	1	17 <sup>b</sup>
	4.0 Days 8 and 17	6	1	5	83
	6.0 Day 8	6	2	4	67
	6.0 Days 8 and 16	6	3	3	50
	8.0 Day 8	6	0	6	100
<i>cis</i> -Platinum(IV) (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	4.0 Daily	6	5	1	17 <sup>b</sup>
	6.0 Day 8	6	5	1	17 <sup>b</sup>
	6.0 Days 8 and 16	6	3	3	50
	8.0 Day 8	6	3	3	50
	8.0 Days 8, 16 and 23	6	1	5	83
	10.0 Day 8	6	5	1	17 <sup>b</sup>
Controls		22	20	2	17 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Death due to platinum compound

<sup>b</sup>Expected spontaneous regression rate.

\*refer to 3

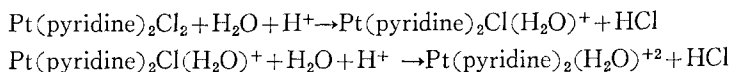
Table II-Antitumor activity of rhodium (II) carboxylates against Ehrlich carcinoma in Swis mice

Compound	Dose schedule	Survival days	% increase in life span	60 days survivor
Control	Saline	13.9±1.2		0/9
Rh(II) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COO) <sub>4</sub>	4mg/kg×6days	Toxic		
	2.5mg/kg×6days	33.0±3.5	143	0/9
	1mg/kg×6days	33.8±2.8	149	0/9
	0.5mg/kg×6days	15.9±0.7	17	0/9
Rh(II) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> COO) <sub>4</sub>	30mg/kg×6day	24.2±5.11	78	0/9
	15mg/kg×6days	25.6±2.7	88	0/9
	10mg/kg×6day	19.6±2.4	44	0/9
Rh(II) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO) <sub>4</sub>	1mg/kg×6days	34.0±4.7	132	1/10
	0.6mg/kg×6days	43.4±4.0	197	2/10
	0.3mg/kg×6days	39.9±3.5	173	0/10

Refer to 32, 33 and 34.

을 통과하는 작용을 규명하기 위하여 *cis*-dichloro (dipyridine) platinum(II)—<sup>3</sup>H를 이용하여 *in vitro* 실험(37°)에서 이 放射線同位元素가 도입된 platinum(II) complex가 acid-insoluble 부분의 Ehrlich tumor cell 성분과 결합됨을 밝혔고 이러한 결합능력은 溫度의 변화 즉 0°에서도 37°와 비교하여 저하되지 않는다고 報告하였다. 반면에 60°에서는 결합능력이 37°일때와 비교하여 약 4배 정도 증가하였으며, 이 때 binding site는 약 70億個所 임을 추산하였다. 또한 medium중의 수소이온농도가 증가함에 따라 이들의 결합정도 역시 증가하였으며 일당

platinum (II) complex가 Ehrlich 細胞와 결합 후 0.9% saline이나 trichloroacetic acid로 수차 세척하여도 微量의 platinum(II) complex만이 떨어져 나온 것을 볼 때 매우 강한 결합능력을 示唆해 준다. 또한 이러한 platinum(II) complex의 결합능력은 Ehrlich 細胞, human lymphocyte 또는 소의 lymphocyte와 별로 차이가 없음을 관찰하였음이 보고 되었으며, 또한 platinum(II) complex가 細胞를 통과하는 것은 passive diffusion의 형태를 나타낸다고 報告하였다. Biological macromolecule과 platinum(II) complex와의 결합능을 Smith<sup>23)</sup> 등이 dialysis 실험법을 이용하여 밝힌바에 의하면 수용액중에서 *cis*-dichloro (dipyridine) platinum (II)-<sup>3</sup>H는 calf thymus DNA, 高分子 yeast RNA와 yeast t-RNA와 결합함을 관찰하였으나 bovine serum albumin이나 dextran 또는 赤血球membrane과는 결합하지 않음을 관찰하였으며 특히 platinum(II) complex가 Ehrlich細胞와는 結合하지만 赤血球와는 결합을 하지 않는다는 점은 흥미로운 報告이며 아마 이들 化合物이 生體內에서 나타내는 生理活性의 選擇성을 示唆해 준다고 하겠다. 또한 이들 group은 homopolynucleotide인 polyguanylate와 polyadenylate 및 polycytidylate와 *cis*-dichloro(dipyridine) platinum (II)-<sup>3</sup>H과의 결합은 polyguanylate가 polycytidylate나 polyadenylate와 비교하여 더욱 많은 결합능력을 보여 주었음을 알려준다. 이 점은 platinum(II) complex가 核酸單位에서 癌細胞의 metabolism을 억제 할 수 있는 것으로 示唆되며 더욱이 viable Ehrlich tumor cell과의 결합과정에서 Cl<sup>-</sup>농도가 높으면 이 platinum(II) complex는 결합이 크게 저하되는 점을 보아서 일단 이 platinum(II) complex는 下記와 같이 활성화된 후 결합능력을 나타낸다고 보고 한 바 있다.



위와 같은 反應은 Pt(pyridine)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sup>+2</sup>로 活性化된 形態가 어떤 중요한 biological molecule의 nucleophilic group과 결합하여 抗癌作用을 나타내지 않는가 示唆되고 있다.

그러면 어떤 형태의 platinum(II) complex가 biological molecules, 특히 核酸과 결합하는 것이 이들의 抗癌作用과 相關성을 갖게 되는 것인가를 밝히기 위한 실험으로 Sigler<sup>24)</sup> 등은 *cis*와 *trans*-dichlorodiammine platinum(II)와 polynucleotide와의 결합능력을 검토한 결과 *cis*나 *trans* 두 形態의 platinum(II) complex 모두 이들 核酸과 intermolecular cross-linking 결합이 되는 것을 관찰하였다. 이는 동물癌이나 human tumor에서 단지 *cis*形態만이 抗癌作用을 나타내는 것을 볼 때 이와같은 intermolecular cross-linking 형태의 核酸과 platinum (II) complex의 결합은 抗癌作用과 별 相關성이 없음을 示唆해 주고 있으며 Robins<sup>25)</sup> 등도 역시 DNA bacteriophage T<sub>7</sub>을 사용하여 *cis* 및 *trans*형의 dichlorodiammineplatinum(II) complex의 phage inactivation 能力과 intermolecular cross-linking 能力을 비교한 결과 上記와 같은 同一한 결과를 보여주고 있는 점을 볼 때, intermolecular cross-linking 결합보다 오히려

intramolecular binding이 이들 platinum(II) complex가 나타내는 항암작용의 한 원인이 될 수 있다고 보고 된 바 있다.

다음은 platinum (II) complex의 抗代謝作用 특히 더욱이 및 리보핵산과 단백질합성에 미치는 영향에 관한 것으로 Gale<sup>22)</sup> 등은 Ehrlich tumor를 移植한 Swiss mice에서 *cis*-dichlorodiammineplatinum(II)를 10mg/kg 一回 注射後 核酸 및 단백질 전구물질인 thymidine-<sup>3</sup>H, uridine-<sup>3</sup>H 및 *l*-leucine-<sup>14</sup>C 등의 incorporation rate를 測定한 결과 DNA合成은 약 12시간후 70% 정도 감소하며 이러한 DNA合成 저하가 약 4일 지속되었으나, RNA나 protein合成의 경우 약 12시간 후에 40%정도 감소한 후 점차 회복되어 4일 후에는 正常値로 돌아 왔음을 報告하였다. 이러한 形態의 抗代謝作用은 소위 “unbalanced growth” 형태를 보여주는 것으로 示唆되고 있다. 물론 이와같은 platinum(II) complex의 抗代謝作用이 어떠한 특성의 酵素作用을 억제함으로써 일어나는지 또는 앞에서 밝힌 바와 같이 어떤 중요한 biological molecules (특히 DNA, RNA)와 結合하여 이들 macromolecule自體의 機能을 억제하는 지는 분명치 않다.

Rhodium (II) carboxylate의 抗癌作用의 기전 역시 자세히 알려져 있지는 않다. Kimball 등<sup>32)</sup>은 dialysis 實驗을 통하여 rhodium(II) carboxylate-<sup>14</sup>C이 pH 7.4(Tris-HCl), 0.9% NaCl溶液에서 single stranded calf thymus (denatured) DNA와 결합하며 또한 RNase 및 bovine serum albumin과도 결합하고, homopolynucleotide중에서는 polyadenylate와는 결합하나 polyguanylate 또는 polycytidylate와는 결합하지 않음을 보고한 바 있으며 double stranded calf thymus DNA와도 역시 결합을 하지 않음을 報告한 바 있다. 이는 rhodium(II) carboxylate가 두개의 ligand 結合位置를 갖고 있으며 이곳에 electron rich한 atom(즉 N,S,O) 어느 것이나 결합할 수 있으리라고 생각되지만 生理條件과 비슷한 pH 7.4 및 0.9% NaCl溶液에서 선택적으로 macromolecule과 결합함을 나타내 주고 있다고 볼 수 있으며 특히 macromolecule 自體의 立體構造에 따라 결합능력이 달라짐을 보여주는 例이고 이 점이 또한 platinum(II) complex들의 결합성질과 다른 점이라 하겠다.

또한 Kimball 등<sup>32,33)</sup>은 rhodium(II) acetate가 *de novo* purine生合成을 강력히 억제하며 *in vitro*에서 DNA dependent DNA polymerase의 作用을 또한 억제함을 報告하였으며, 아울러 *in vivo*실험을 통하여 Ehrlich tumor를 移植시킨 Swiss mice에 rhodium(II) butyrate 0.6mg/kg을 一回 注射後 thymidine-<sup>3</sup>H와 uridine-<sup>3</sup>H의 암세포로부터 분리한 acid-insoluble nucleic acid부분의 incorporation rate를 측정 한 결과 thymidine-<sup>3</sup>H incorporation rate는 계속적으로 억제되어 24시간 후에는 약 95%이상이 억제됨을 관찰하였고 반면에 uridine-<sup>3</sup>H의 incorporation rate는 약 2시간 후에는 20%정도 억제되나 곧 회복하여 12시간 후에는 control group보다 약 160%정도 증가되었으며 24시간 후에는 control group과 거의 같은 수준으로 회복됨을 報告하였다.

이러한 抗代謝作用 역시 “unbalanced growth” 형태를 나타냄을 示唆하고 있다. 그러나 이러한 rhodium(II) carboxylate의 抗代謝作用이 어떤 중요한 metabolism을 特異적으로 또한 選擇적으로 억제 작용하여 抗腫作用을 나타내는 지는 분명치 않으나, rhodium(II) complex 들이 갖고 있는 두개의 ligand binding site position에 어떤 중요한 biological molecule이 결합하여 癌細胞의 代謝作用을 억제하는 것으로 보이며, 만약 rhodium(II) carboxylate가 分解 내지 酸化되어 다른 oxidation state number(즉 0, III等)로 될 때 rhodium(II) complex가 갖는 “Cage” 구조가 파괴되어 지며 동시에 抗腫作用이 없어지는 점으로 보아 ligand binding 위치의 중요성과 이들이 보여 주는 항암작용과의 상관성을 說明할 수 있겠다.

이상을 통하여 無機金屬化合物中 特히 platinum(II) complex 및 rhodium(II) carboxylate가 抗腫作用을 나타내는 것을 筆者의 主觀에 따라 이미 報告된 것 중에서 발췌 정리하였으며 너무 偏見에 치우치지 않기를 바란다. 아울러 platinum(II) complex나 rhodium(II) complex이외의 無機金屬化合物중에서도 더욱 우수한 抗腫作用을 갖는 抗腫劑를 開發하려는 노력이 여러 group에 의해 계속되고 있는 것은 큰 意義를 갖는다고 하겠다.<sup>37-39)</sup>

## 文 獻

1. B. Rosenberg, L. VanCamp, and T. Krigas, *Nature*, **205**, 4972 (1965).
2. B. Rosenberg, L. VanCamp, J.E. Trosko, and V.H. Nansour, *Nature*, **222**, 385 (1969).
3. B. Rosenberg, and L. VanCamp. *Cancer Res.*, **30**, 1799 (1970).
4. B. Rosenberg, *Platinum Metals Rev.*, **15**, 42 (1971).
5. B. Rosenberg, L. VanCamp, E.B. Grimley, and A. Thomson, *J. Biol. Chem.*, **242**, 1347 (1967).
6. R.J. Bromfield, R.H. Dainty, R.D. Gillard, and B.T. Heaton, *Nature*, **223**, 735 (1969).
7. R.D. Gillard, *Record of Chemical Progress*, **32**, 17 (1971).
8. G.R. Gale, J.A. Howle, and E.M. Walker, *Cancer Res.*, **31**, 950 (1971).
9. G.R. Gale, C.R. Morris, L.M. Atkins, and A.B. Smith, *Cancer Res.*, **33**, 813 (1973).
10. A. Walpole, *Nature*, **234**, 43 (1971).
11. R.J. Kociba, S.D. Sleight, and B. Rosenberg, *Cancer Chemother, Rep.*, **54**, 325 (1970).
12. R.J. Speer, S. Lapis, H. Ridgway, T.D. Meyer, and J.M. Hill, *Wadley Medical Bulletin*, **1**, 103 (1971).
13. H.O. Hill, R.J. Speers, E. Loeb, A. Maclellan and A. Khan, *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, Vol. II, 1972 p-255.
14. N.O. Hill, and A. Khan, *ibid.*, **1**, 121 (1971).
15. G. Astaldi, and B. Talcin, *ibid.*, **3**, 7 (1973).
16. T.A. Connors, *Platinum Metals Review*, **17**, (1973).
17. H.C. Harder, and B. Rosenberg, *Intl. J. Cancer*, **6**, 207 (1970).
18. S. Kirschner, Y.K. Wei, D. Francis, and J.G. Bergman, *J. Med. Chem.*, **9**, 369 (1966).
19. A.J. Lippman, C. Helson, L. Helson, R. Kaubman, and Z.H. Krakoff, *Cancer Chemther, Rept. Part I*, **57**, 191 (1973).
20. E. Renshaw, and A.J. Thomson, *J. Bacteriol.* **94**, 1915 (1967).

21. R.C. Deconti, B.R. Toftness, R.C. Lange, and W.A. Creasey, *Cancer Res.*, **33**, 1310 (1973).
22. J.A. Howle, and G.R. Gale, *Biochem. Pharmacol.* **19**, 2757 (1970).
23. J.A. Howle, G.R. Gale, and A.B. Smith, *ibid.*, **21**, 1465 (1972).
24. S. Wherland, E. Deutsch, J. Eliason, and P.B. Sigler, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **54**, 662 (1973).
25. K. V. Shooter, R.K. Merrifield, and A.B. Robins, *Chem-Biol. Interaction*, **5**, 289 (1972).
26. T.A. Connors, M. Jones, W.C.J. Ross, P.K. Braddock, A.B. Khokhar, and M.L. Tobe, *ibid.*, **5**, 415 (1972).
27. M.J. Cleare, and J.D. Hoeschele, *Platinum Metals Review*, **17**, 1 (1973).
28. I.I. Chernyaev, F.V. Shenderelskaya, L.A. Nazarova, and A.S. Antsyshkina, Abstracts of Papers Presented at 7th International Conference on Coordination Chemistry, Stockholm, 1962.
29. M.A. Porai Koshits, and A.S. Antsyshkina, *Dokl. Akad. Nauk, SSSR*, **146**, 1102 (1962).
30. S.A. Johnson, H.R. Hunt, and H.M. Neumann, *Inorg. Chem.*, **2**, 960 (1963).
31. J. Kitchens, and J.L. Bear, *Inorg. Nucl. Chem.*, **31**, 2415 (1969).
32. A. Erck, L. Rainen, J. Whileyman, I. Chang, A.P. Kimball, and J.L. Bear, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **145**, 1228 (1974).
33. I. Chang, A.P. Kimball, and J.L. Bear, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, in Press.
34. I. Chang, L. Rainen, A. Erck, J. Whileyman, J.L. Bear, and A.P. Kimball, Abstracts Presented at 2nd Duran-Reynal International Symposium of Viral Replication and Cancer. Session IVA, Barcelona, Spain, 1973, p-24.
35. J. Kitchens, and J.L. Bear, *Thermochim. Acta*, **1**, 537 (1970).
36. Personal Communication.
37. S.H. Kravitz, Ph.D. Dissertation, Wayne State University, 1969.
38. D.R. Williams, *Chem. Rev.*, June 1972.
39. M.J. Cleare, T.A. Connors, and J.D. Hoeschele, Submitted to 2nd International Symposium on Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy, Oxford, England, 1973.