

흰쥐의 *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] 腎臟毒性 回復과 *Bacillus subtilis*의 増殖을 爲한 디티오카바메이트의 合成, 性質 및 應用

이우식* · 김찬우 · 김인식** · 김창수

대구대학교 사범대학 화학교육과, *경원전문대학 환경공업과, **충주산업대학교 공업화학과

Synthesis, Properties, and Application of Dithiocarbamate for Rescue of *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] Nephrotoxicity in Rats and Growth of *Bacillus subtilis*

Woo-Sik Lee*, Chan-Woo Kim, In-Sik Kim** and Chang-Su Kim

Department of Chemistry Education, Taegu University

*Department of Environmental Industry, Kyungwon Junior College

**Department of Industrial Chemistry, Chungju National University

ABSTRACT

Dithiocarbamates containing polar groups which give very water soluble metal complexes were prepared from the reaction of carbon disulfide with diamines. The compounds have been characterized by elemental analysis, molar conductivity, and spectroscopic results. Dithiocarbamate and its complex were soluble in water. *N,N*-Dimethylammoniumpropylenedithiocarbamate(A) is clearly effective as inhibition of *cis*-platinum nephrotoxicity in rats. From the result of A rescue after *cis*-dichlorodiammineplatinum(II) treatment, it is suggested that dithiocarbamate removes platinum(II) coordinated to -SH groups bound to protein of kidney tubule cells by the reaction of platinum(II) with dithiocarbamate injected. A is effective as antidots for acute cadmium poisoning in *Bacillus subtilis*. Growth of *Bacillus subtilis* may be accelerated by A ligand dissociated from cadmium (II)-A complex.

Keywords : Dithiocarbamate, nephrotoxicity, *Bacillus subtilis*.

I. 서 론

디티오카바메이트는 화학분석용 시약^{1,2)} 가소제 및 살균제 등³⁾으로 널리 이용되기 때문에 이들 화합물의 합성, 성질 및 응용분야 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

디알킬디티오카바메이트는 생체내에 투여한 백금(II)에 의해 신장조직을 손상시키므로 이를 신체 밖으로 배출시키는 시약^{4, 9)}으로 활용하기 위하여 연구중에 있다. 백금(II)화합물은 고형 종양의 치료제로 일부는 요로 배출되지만¹⁰⁾ 또 일부는 신장 등의 조

직을 손상시키고 조직내에 축적되어 많은 부작용을 유발하고 있다. 이러한 성질을 가진 백금이나 다른 중금속을 신진대사에 의하여 요로 배출시킬 수 있는 화합물의 개발이 이루어져야 한다. 이와 같은 노력의 하나로 황화합물과 백금의 반응에 대한 연구가 진행되고 있다.

디알킬디티오카바메이트류 리간드의 전이금속착물은 물에서 아주 낮은 용해도를 가지는 반면, 이들의 금속착물은 지질에서 용해도가 크다. 이러한 성질을 가진 디알킬디티오카바메이트류는 물에 잘 녹지 않기 때문에 생체내에 존재하는 중금속과 반응하여 생체내의 지질에 녹아 카드뮴은 간에, 구리 및 아연 등의 화합물은 뇌에 유입되어²⁰⁾ 다른 조직을 손상시키는 경향이 있다.

이 논문은 '93학년도 교육부 학술연구조성비와 기초과학 육성연구비로 수행되었으며 이에 감사드리는 바이다.

그러나, 극성을 가진 기가 결합된 디티오카바메이트류의 경우는 리간드 자체가 극성을 가지기 때문에 이의 금속착물은 물에 비교적 잘 녹게²⁰⁾ 된다. 이러한 성질을 이용하면 생체내에 축적되어 있는 독성을 가진 중금속은 신장을 통해 요로 배출시킬 수 있을 것이다.

본 연구에서는 이들 새로운 디티오카바메이트 시약과 이를 리간드로한 금속착물을 합성하고 이들 화합물의 물리적 및 화학적 성질을 조사하고자 한다. 또 이들 화합물이 고형 종양치료 등을 위해 투여된시스-디클로로디암민백금(II)로 인한 신장의 손상을 억제 또는 회복 및 *Bacillus subtilis*의 생육에 미치는 영향을 조사하고자 한다.

II. 실험

1. 시 약

본 실험에 사용된 사염화백금산칼륨, 아민류, 이황화탄소 및 용매 등은 Aldrich제품의 특급 및 일급시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 시스-디클로로디암민백금(II) (DDP)는 Kauffman법²¹⁾으로 합성하였다. DDP용액은 주사하기 직전에 0.9% 염화나트륨 수용액에 $\text{mL당 } 1 \text{ mg}$ 의 농도가 되도록 만들어 사용하였다. 탄산수소나트륨은 증류수에 $\text{mL당 } 100 \text{ mg}$ 의 농도로 녹여 사용하였다.

2. 합 성

1) 디티오카바메이트류

알콜 30 mL에 아민류 0.01몰과 암모니아수 15 mL를 넣은 다음 10°C 이하를 유지하면서, 이황화탄소 0.03몰을 서서히 가하였다. 이 용액을 3시간 동안 저어주면 흰색의 화합물이 얻어지는데^{22, 23)} 에탄올과 아세톤으로 여러번 씻어 미반응의 이황화탄소를 제거한 다음 진공데시케이터에서 건조시켰다(수득율 ~70%).

2) 금속착물

A와 물에 녹인 염화카드뮴의 몰비를 3:1로 혼합한 다음 5°C에서 1시간 정도 저어주면 침전물이 얻어진다. 백금(II)의 B와 C착물은 문헌²³⁾에 따라 합성하였다.

3. 화합물의 분석

화합물의 탄소, 수소 및 질소의 분석은 한국표준과학연구원 기초과학지원센터에 의뢰하여 분석하였다.

4. 물리적 성질의 측정

녹는 점은 Mel-Temp II를 이용하여 온도를 서서히 올려가면서 측정하였다. 물전도도는 이들 금속-디티오카바메이트류 화합물의 전기전도도는 물에 $\sim 10^{-3} \text{ M}$ 이 되도록 녹인 다음 즉시 TOA CM 40S 전도도미터를 이용하여 물전도도(Δ_{M})를 측정하였다. 적외선 스펙트럼은 Shimadzu IR-440 적외선 분광광도계를 이용하여 KBr원판법으로 얻었다.

5. DDP에 의해 손상된 신장의 회복

1) 신장회복

평균 305 g인 수컷의 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 각군마다 5마리씩 나누어 케이지 내에서 실험환경에 적응할 수 있도록 일주일간 실험실에서 사육한 다음 실험에 사용하였다. 이때 사료는 삼양유지 사료를 사용하였다. A군은 다른 군과 같이 스트레스를 주기 위하여 $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ 의 탄산수소나트륨 0.5 mL를 복강 주사하고 B군은 0.5 mL의 DDP를 정맥주사하였다. C군은 0.5 mL의 DDP를 정맥주사한 다음 4시간 후에 *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트를 복강 주사한다. 5일 후에 이들 각 군의 신장을 절취하여 조직세포를 현미경으로 검정하였다.

2) 신장의 처리

실험군의 쥐에서 절취한 신장을 10% 포르말린용액에 24시간, 다시 물에 24시간동안 담구어 포르말린용액을 제거한 다음 에탄올로 1시간 동안 세척한다. 이 시료를 다시 아세톤으로 1시간 동안 씻고 크실렌과 파라핀으로 포매시킨 다음 필요한 부분을 microtome으로 $6 \mu\text{m}$ 두께⁵⁾로 절단하였다. 이것을 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 현미경으로 검정하였다.

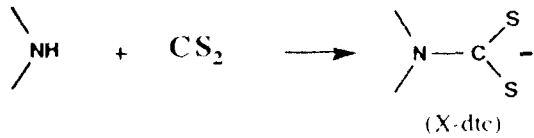
6. 균 증식

배지시약은 습윤 멸균법으로, 유리 및 기타 실험 기구는 건열멸균법으로, 화합물은 여과법으로 멸균하였다. Nutrient broth 배지시약에 CdCl_2 와 $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ 를 물에 녹여 $10^{-4} \sim 10^{-8} \text{ M}$ 이 되도록 넣는다. 여기에 1 백금이를 12시간 배양시킨 균주를 무균실에서 접종시킨 다음 시간에 따른 균의 증식 속도를 분광광도계를 이용하여 탁도법으로 660 nm에서 측정하였다. 이때 균은 정치배양하였다.

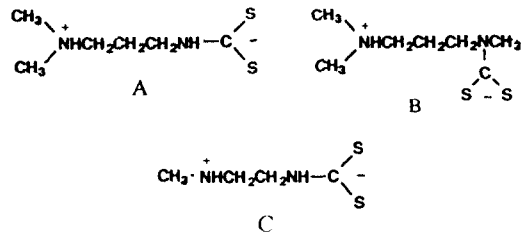
III. 결과 및 고찰

메틸에틸렌디아민, *N,N'*-트리메틸렌디아민과 *N*,

N-디메틸프로필렌디아민을 이황화탄소와 반응시켜서 얻은 디티오카바메이트류는 결정상태로 얻었다. 이들 디티오카바메이트류는 다음 반응에 의하여 얻어졌다.



여기서 NH는 아민류로 반응물이다. 이러한 반응에서 얻은 dtc 생성물은 다음과 같다.



수용액에서 디티오카바메이트와 염화카드뮴과 사클로로백금(II)산 칼륨을 반응시켜 얻은 [Cd(A)(H₂O)₂]Cl, [Pt(A)₂]Cl₂, [Pt(B)₂]Cl₂ 및 [Pt(C)(CH₂CH₂)Cl]Cl은 물에 비교적 잘 녹았다. 이들 화합물 중 [Cd(A)(H₂O)₂]Cl은 용매에 녹인 다음 하루동안 방치하면 노랑색으로 변화한다. 따라서 녹인 즉시 실험에 사용하였다. 진한 산성용액에서는 황화수소 기체가 발생하였다.

이들 디티오카바메이트와 이들 착물의 탄소, 수소 및 질소를 분석한 결과는 Table 1과 같으며 실험값과 계산값 사이에 좋은 일치치를 보여주었다.

이들 착물의 전도도 측정결과는 Table 1과 같다. 이 결과에서 착물은 [Cd(A)(H₂O)₂]Cl은 1:1 전해질성이고 [Pt(A)₂]Cl₂는 1:2 전해질성 착물임을 알 수 있다.

이황화탄소와 아민을 가진 화합물을 반응시켜 얻

은 디티오카바메이트류 A, B, C의 질량스펙트럼은 Fig. 1과 같다. 이 스펙트럼의 가장 큰 m/e값은 분자량에 해당되는 값과 거의 일치하였다.

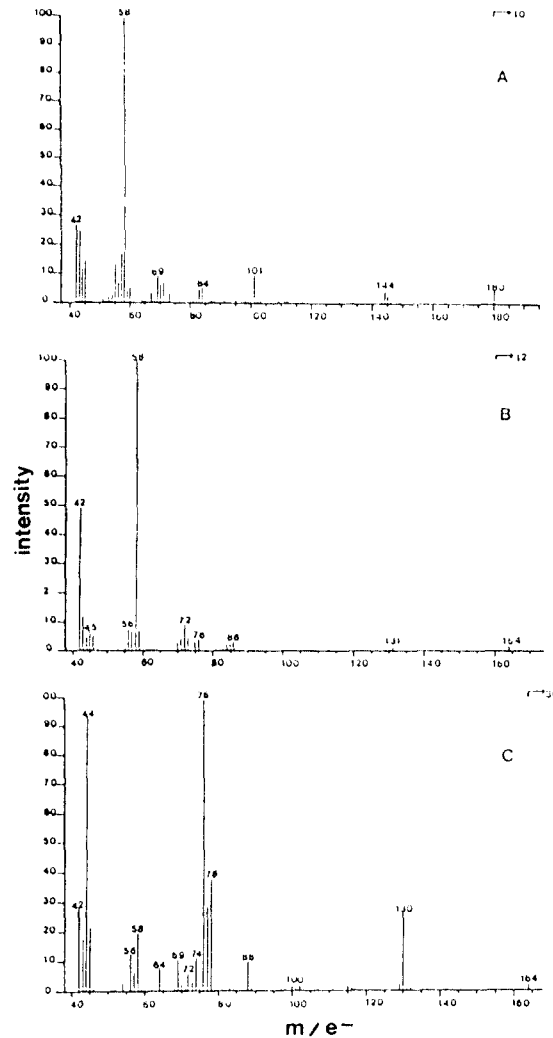


Fig. 1. Mass spectra of dithiocarbamates. (a), A; (b), B; (c), C.

Table 1. Analytical data and molar conductivities

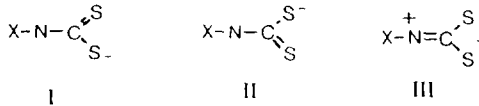
Compound	Found (Calc'd), %			$\Lambda_M, \Omega^{-1} \text{mol}^{-1} \text{cm}^2$
	C	H	N	
A	40.05 (40.44)	7.90 (7.92)	15.51 (15.73)	
[Cd(A)(H ₂ O) ₂]Cl	19.76 (19.84)	3.41 (4.00)	7.93 (7.72)	120
[Pt(A) ₂]Cl ₂	23.15 (23.19)	4.31 (4.54)	8.95 (9.02)	220

Table 2. Characteristic frequencies (cm⁻¹) of the compounds

Compound	ν_{CS}	ν_{CN}	ν_{NH^+}
A	1,030	1,510	2,500
[Cd(A)(H ₂ O) ₂]Cl	970	1,505	2,150
[Pt(A) ₂]Cl ₂	960	1,540	2,700

이들 화합물의 적외선스펙트럼의 특성흡수띠 위치는 Table 2와 같다.

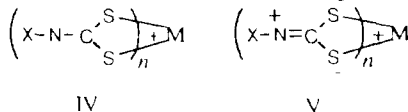
이들 결과에서 디티오카바메이트의 CS신축진동^{22,23)}은 1,010 cm⁻¹ 부근에서 일어났고 CN신축진동은 C-N의 1,250 cm⁻¹와 C=N의 신축진동 1,640 cm⁻¹의 중간에 해당하는 1,440 cm⁻¹ 부근에서 나타났는데 이것은 CN이 이중결합성이 있음을 보여 주기 때문이다. 따라서 이 리간드는 다른 디티오카바메이트에서와 같이 다음과 같은 공명구조로 되며 그 구조는 III의 정준구조가 더 우세하게 존재한다.



카드뮴(II)-디티오카바메이트류 착물에서 CS신축진동은 카드뮴이 리간드 A와 결합됨에 따라 자유 리간드의 CS신축진동인 1,000~1,050 cm⁻¹보다 낮은 에너지인 970~980 cm⁻¹에서 일어났다.

NH⁺의 신축진동²³⁾은 C의 경우에는 2,500 cm⁻¹에서 [Cd(A)(H₂O)₂]Cl의 경우에는 2,150 cm⁻¹에서 일어난 것으로 보아 디티오카바메이트 리간드는 착물에서도 쯔비터이온 상태로 존재함을 알 수 있다.

이들 금속-디티오카바메이트 착물은 1,400~1,620 cm⁻¹에서 강한 흡수띠가 나타났는데 이것은 아민 질소와 이황화탄소의 탄소사이의 단일결합 신축진동의 1,250~1,350 cm⁻¹보다는 크고 아민의 1,640~1,690 cm⁻¹보다는 낮은 위치에서 신축진동이 일어난다. 이와 같이 CN의 신축진동이 CN단일결합보다 높은 파수에서 나타나는 것은 리간드의 정준구조인 (S₂)C-N⁺R₂와 관련된 극성 CN의 이중결합에 의한 신축진동 때문이다. 이 결과는 여러 금속의 X-선에 의해 확인된 구조³¹⁾와 일치한다. 따라서, 이들 착물의 디티오카바메이트가 결합된 부분은 IV의 구조보다는 V의 구조가 더 중요함을 알 수 있다.



여기서 n은 1~2이다. 이상의 결과에서 백금(II)의 디티오카바메이트 착물의 경우에는 백금(II)는 이 디티오킬레이트를 이루며 일반적으로 MS₂ 배대구조는 평면에 위치하는 사각평면착물을 이룬다. 그러나 [Cd(A)(H₂O)₂]Cl의 경우에는 사각평면에 두 황원자와 염소 및 물분자가 결합되었다. 일반적으로 금속-디알킬디티오카바메이트 착물은 유기성 용매에서는 용해도가 큰데 비해 본 연구에서 합성한

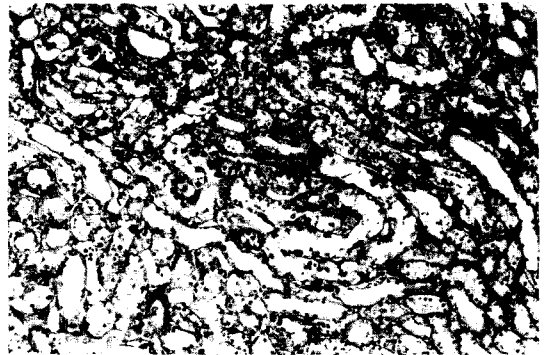


Fig. 2. Photograph of a part of cortex in the kidney of B group from a rat at 5 days after intravenous injection of DDP (Hematoxylin and eosin: ×40).

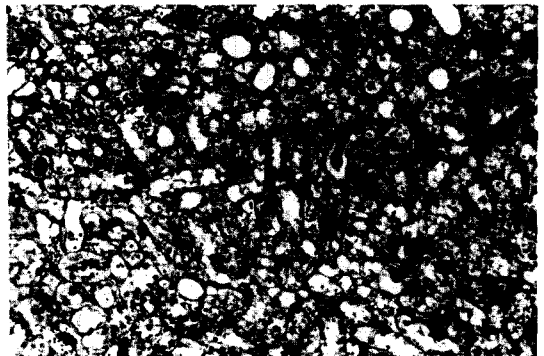


Fig. 3. Photograph of a part of cortex in the kidney of C group from a rat at 5 days after A rescue (Hematoxylin and eosin: ×40).

착물은 물과 극성의 유기용매에 잘 녹았다. 따라서 이들 리간드는 생물체에 축적된 독성을 가진 중금속을 제거하는데 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

DDP에 의해 손상된 실험쥐의 신장이 N,N-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트에 의하여 회복되는지를 알기 위해서 흰쥐에 탄산수소나트륨과 DDP를 각각 투여한 군과 DDP를 투여한 후 N,N-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트를 투여한 군의 신장조직을 현미경으로 관찰하였다. 이 결과 (Fig. 2)는 DDP를 투여한 B군의 상피세포가 괴사하여 탈락하였음을 보여준다.

DDP를 투여한 다음에 N,N-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트를 투여하여 회복시킨 C군의 결과는 Fig. 3과 같은데 여기에서 DDP에 의해서 손상된 흰 부분이 거의 없어졌으며 연한 검은색



Fig. 4. Photograph of a part of kidney tubule cells of B group from a rat at 5 days after intravenous injection of DDP (Hematoxylin and eosin: ×40).



Fig. 5. Photograph of a part of kidney tubule cells of C group from a rat after A rescue of DDP nephrotoxicity (Hematoxylin and eosin: ×40).



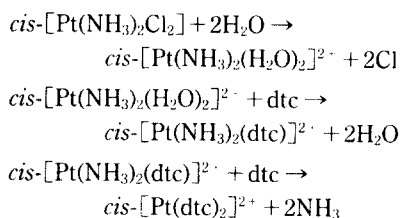
Fig. 6. Photograph of interstitial cells of the kidney of B group from a rat after intravenous injection of DDP (Hematoxylin and eosin: ×40).

부분과 같이 상피세포가 회복되어 있음을 보여준다. 이것은 *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트에 의하여 세뇨관의 상피세포가 회복되어 A군의 것과 거의 같이 회복되었음을 보여주었다.

Fig. 4는 세뇨관의 내강부분에 대한 현미경으로 관찰한 결과이다. DDP를 투여한 B군의 내강은 진한 검은색으로 나타났다. 이것은 내강내에 단백질이 존재하기 때문이다. 이러한 사실에서 신장이 현저히 손상되어 이의 기능이 상당히 저하되었음을 알 수 있다. 손상된 신장을 회복시키기 위해서 *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트를 투여한 결과 Fig. 5에서와 같이 이러한 현상은 관찰되지 않았다.

Fig. 6은 신장의 간질부분을 B와 C군을 서로 비교 관찰하기 위해서 얻은 결과이다. 검은색의 원형의 단핵염증세포가 B군의 간질내에 크게 나타났다. 그러나 C군의 경우에는 Fig. 5에서와 같이 이러한 현상이 전혀 관찰되지 않았는데 이것은 *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트에 의하여 이 부분이 회복되었기 때문이다.

DDP는 신장의 세뇨관과 이 부근에 존재하는 단백질의 -SH기에 배위 결합하여 신장내의 DNA합성을 억제^{24, 27)}하게 된다. 이러한 효과는 소량의 DDP가 존재하여도 같은 효과를 나타내며 과량의 DDP 존재하에서는 효소의 활성까지 잃게²⁴⁾된다. 따라서 신장내의 세포조직이 손상된다. 그러나 dtc를 투여하면 한자리 리간드인 -SH기에 결합된 백금(II)는 보다 더 결합력이 강한 두자리 리간드인 dtc와 수용성의 화합물이 되어 요로 배출될 것으로 추정된다. 이의 가능한 과정을 나타내면 다음과 같다.



이와 같은 가정은 썬비터 이온인 (CH₃)₂NH⁺·CH₂CH₂N(CH₃)CS₂ 나 CH₃NH⁺·CH₂CH₂NHCS₂ 의 경우에는 물에 녹을 수 있는 이온성의 [Pt(A)₂]Cl₂, [Pt(B)₂]Cl₂ 및 [Pt(C)₂(CH₂CH₂)]Cl₂이 생성되는 결과²³⁾와 일치한다.

이때 실험쥐에 DDP를 투여한 군의 경우에는 12 g 감소되었다. 그러나 탄산수소나트륨을 가한 경우에는 이러한 효과를 보여주지 않았다.

이상의 결과에서 dtc는 세뇨관의 상피세포 회복, 내강내에 존재하는 단백질의 제거 및 간질내에 침

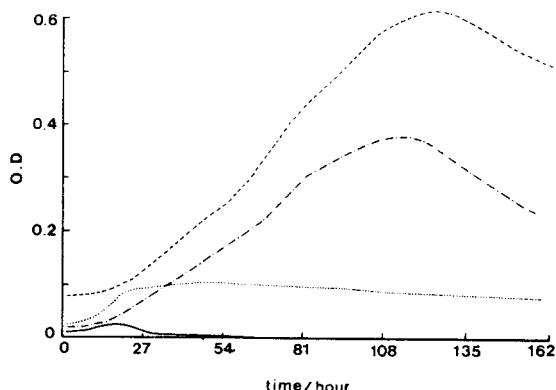


Fig. 7. Growth curve of *Bacillus subtilis* at 37.5°C. —, 1×10^{-3} M CdCl_2 ; ·····, 1×10^{-6} M CdCl_2 ; -----, 1×10^{-6} M A; - · - · - ·, Blank.

운되어 있는 단핵염증세포가 사라져 거의 정상으로 회복되어 있음을 알 수 있다. 만약 생체 내에 카드뮴(II)이 존재한다면 이들의 dtc착물이 수용성인 것으로 보아 요를 통해 체외로 배출될 것으로 생각된다. 이것은 Pearson의 원리에 따라 무른 산인 카드뮴(II)과 같은 중금속이온은 무른 염기²⁸⁾인 두자리 리간드인 $\text{CH}_3\text{NH}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2^-$ 의 두 황원자와 결합이 더 잘되기 때문이다. 디에틸디티오카바메이트는 백금(II)에 의해 손상된 신장의 회복이 알려져 있으나 이들 중금속이온과 결합하여 지용성 화합물이 생성되어 간이나 뇌 등으로 용해되어 들어가 축적되는 단점을 가지고 있다. 본 연구에서 논의된 이들 dtc는 이러한 단점이 보완될 것으로 생각되며 실제 활용하기 위해서는 이에 대한 보다 더 상세한 연구가 필요하다.

CdCl_2 와 $[\text{Cd}(\text{A})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ 의 농도와 시간의 변화에 따라 *Bacillus subtilis*의 증식되는 속도를 시간에 따라 균의 수에 비례하는 흡광도의 상대적인 변화를 측정된 결과는 Fig. 7과 같다.

이 결과에서 CdCl_2 의 농도가 $10^{-3} \sim 10^{-4}$ M에서는 균이 생육되는 것을 크게 억제하였으나 $[\text{Cd}(\text{A})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ 가 전혀 존재하지 않을 때보다도 이 화합물이 존재할 때가 *Bacillus subtilis*의 증식이 잘 되었는데 이것은 카드뮴에 의해서는 균의 증식을 억제하지만 낮은 농도의 Cd^{2+} ²⁹⁾이나 Zn^{2+} ³⁰⁾의 존재에서는 이들의 증식을 억제하지 않았다. 리간드 A가 결합된 카드뮴 착물은 카드뮴 독성의 활성을 감소시키고 배워된 dtc의 일부가 해리되면서 균의 증식을 촉진하는 것으로 생각된다. 그러나 현재의 결과로는 이러한 현상에 대한 메카니즘을 알 수 없다.

이와 같이 독성의 중금속인 백금이나 카드뮴의 경우에도 *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트가 존재할 때에는 생물체의 조직 또는 생장에 도움을 주었다.

V. 결 론

쯔비터이온인 $\text{CH}_3\text{NH}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}_2^-$ 의 합성과 이 리간드가 DDP에 의해 손상된 신장의 회복 및 *Bacillus subtilis*의 증식에 미치는 영향을 조사하였다. 이들 결과에서 얻어진 결론은 다음과 같다.

- ① *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트와 쯔비터리간드의 카드뮴 착물인 $[\text{Cd}(\text{A})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ 은 물에 잘 녹았다.
- ② 고형 암치료제로 사용되는 DDP는 쥐의 신장을 크게 손상시키나 *N,N*-디메틸암모늄프로필렌디티오카바메이트를 복강주사하면 상당히 회복된다.
- ③ *Bacillus subtilis*는 $[\text{Cd}(\text{A})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ 가 존재하면 없을 때보다도 그 증식속도가 크다. 또 이화합물의 농도가 묽을수록 그 증식속도가 빨랐다. 이것은 카드뮴에 의한 생육억제는 황의 배위결합에 의하여 그 영향을 미치지 못하며 dtc가 해리되면서 그 생육을 돕는다.

참고문헌

- 1) Shih, Y. T. : Trace metal analysis by high performance liquid chromatography with *N*-butyl-2-naphthylmethyldithiocarbamate complexes. Ph. D. thesis, University of Minnesota, 1983.
- 2) Bassett, J., Denney, R. C., Jeffery, G. H. and Mendham, J. : Vogel's Textbook of quantitative inorganic analysis. Longman, London, Great Britain. 155-156, 1978.
- 3) Coucouvanis, D. : The chemistry of the dithioacid and 1,1-dithiolate complexes. *Prog. in Inorg. Chem.*, **11**, 234-371, 1970.
- 4) Borch, R. F., Katz, J. C., Lieder, P. H., Pleasants, M. E. : Effect of diethyldithiocarbamate rescue on tumor response to *cis*-platinum in a rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **77**, 5441-5444, 1980.
- 5) Borch, R. F. and Pleasants, M. E. : Inhibition of *cis*-platinum nephrotoxicity by diethyldithiocarbamate rescue in a rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **76**(12), 6611-6614, 1979.
- 6) Beusichem, M. V. and Farrell, N. : Activation

- of the geometry in platinum antitumor complexes. *Inorg. Chem.*, **31**, 634-639, 1992.
- 7) Djuran, M. I., Lempers, E. L. M. and Reedijk, J. : Reactivity of chloro- and aqua (diethylenetriamine)platinum(II) ions with glutathione, S-methylglutathione and guanosine 5'-monophosphate in relation to the antitumor activity and toxicity of platinum complexes. *Inorg. Chem.*, **30**, 2648-2652, 1991.
 - 8) Woon, T. C. and Fairlie, D. P. : Amide complexes of (diethylenetriamine)platinum(II). *Inorg. Chem.*, **31**, 4069-4074, 1992.
 - 9) Fanchiang, Y. T., Bratt, G. T. and Hogenkamp, H. P. C. : Kinetics and mechanism of the interaction of *cis*-diamminediaquaplatinum(II) with organocobalamines, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1929-1934, 1983.
 - 10) Norman, R. E., Ranford, J. D. and Sadler, P. J. : Studies of platinum(II) methionine complexes: Metabolites of cisplatin, *Inorg. Chem.*, **31**, 877-888, 1992.
 - 11) Reily, M. D. and Marzilli, L. G. : Novel, definitive NMR evidence for N(7), α -PO₄ chelation of 6-oxopurine nucleotide monophosphates to platinum anticancer drugs. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8299-8300, 1986.
 - 12) Reily, M. D., Wilkowski, K., Shinozuka, K. and Marzilli, L. G. : Nucleoside complexing. Evidence for three metastable species in the reaction of nucleosides with *cis*-dichlorobis(dimethyl sulfoxide)platinum(II). *Inorg. Chem.*, **24**, 37-43, 1985.
 - 13) Rochon, F. D., Kong, P. C., Melanson, R., Skov, K. A. and Farrell, N. : Characterization and properties monoammine nitroimidazole complexes of platinum [PtCl₂(NH₃)(NO₂Im)]. *Inorg. Chem.*, **30**, 4531-4535, 1991.
 - 14) Gummin, D. D., Ratilla, E. M. A. and Kostic, N. M. : Variable-temperature ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy, a new technique for the study of stereodynamics. *Inorg. Chem.*, **25**, 2429-2433, 1986.
 - 15) Lempers, E. L. M., Bloemink, M. J. and Reedijk, J. : Reaction products of [Pt(ethylenediamine)(dimethyl sulfoxide)Cl] and [Pt(ethylenediamine)Cl₂] with d(GpG) and 5'GMP. *Inorg. Chem.*, **30**, 201-206, 1991.
 - 16) Farrel, N., Kiley, D. M., Schmidt, W. and Hacker, M. P. : Chemical properties and antitumor activity of complexes of platinum containing substituted sulfoxides [PtCl(R'R''SO) (diamine)]NO₃. *Inorg. Chem.*, **29**, 397-403, 1990.
 - 17) Clore, G. M. and Gronenborn, A. M. : Kinetic and structural studies on the intermediates formed in the reactions of 5'-adenosine monophosphate and 5'-guanosine monophosphate with *cis*-dichlorodiammineplatinum(II) using ¹H and ¹⁹⁵Pt magnetic resonance spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1369-1375, 1982.
 - 18) Wysor, M. S., Zwelling, L. A., Sanders, J. E. and Grenan, M. M. : Cure of mice infected with *Trypanosoma rhodesiense* by *cis*-diamminedichloroplatinum(II) and disulfiram rescue. *Science*, **217**, 454-456, 1982.
 - 19) Erickon, L. E., Erickson, H. L. and Meyer, T. Y. : Equilibrium and kinetic studies of mono-aquo complexes of platinum(II). 2. Dimerization of Pt(dien)(H₂O)²⁺. *Inorg. Chem.*, **26**, 997-999, 1987.
 - 20) Jones, M. M., Burka, L. T., Hunter, M. E., Basinger, M., Campo, G. and Weaver, A. D. : Dithiocarbamate chelating agents for toxic heavy metals. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **42**, 775-778, 1980.
 - 21) Kauffman, G. B. and Cowan, D. O. : *Inorganic Syn.*, VII. McGraw-Hill, USA, 239-245, 1963.
 - 22) 김인식, 김찬우, 김창수 : 황함유리간드의 금속착물(I). 디티오카바메이트류의 니켈(II)착물의 합성과 성질. *대한화학회지*, **37**, 206-212, 1993.
 - 23) 김찬우, 김창수 : "황함유리간드의 금속착물(II). 디티오카바메이트류의 백금(II)착물의 합성과 성질". *대한화학회지*, **37**, 717-722, 1993.
 - 24) Umopathy, P. : The chemical and biochemical consequences of the binding of the antitumour drug cisplatin and other platinum group metal complexes to DNA. *Coordination Chem. Rev.*, **95**, 129-181, 1989.
 - 25) Bancroft, D. P., Lepre, C. A. and Lippard, S. J. : ¹⁹⁵Pt NMR kinetic and mechanistic studies of *cis*- and *trans*-diamminedichloroplatinum(II) binding to DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6860-6871, 1990.
 - 26) Brabec, V., Reedijk, J. and Leng, M. : Sequence-dependent distortions induced in DNA by monofunctional platinum(II) binding. *Biochemistry*, **31**, 12397-12402, 1992.
 - 27) Brabec, V., Boudny, V. and Balcarova, Z. : Monofunctional adducts of platinum(II) produce in DNA a sequence-dependent local denaturation. *Biochemistry*, **33**, 1316-1322, 1994.
 - 28) Appleton, T. G., Hall, J. R. and Ralph, S. F. :

- Reactions of platinum(II) aqua complexes. 3. Multinuclear (^{15}N , ^{195}Pt , ^{13}C , and ^1H) NMR study of reactions of aqua and hydroxo complexes with glycine and (methylimino)diacetic acid. *Inorg. Chem.*, **24**, 673-677, 1985.
- 29) Inbar, O. and Ron, E. Z. : Induction of cadmium tolerance in *Escherichia coli* K-12. *FEMS Microbiology Letters*, **113**, 197-200, 1993.
- 30) Podlesek, Z., Herzog, B. and Ambrozic, J. : Inducible resistance to zinc ions in *Bacillus subtilis* 168. *FEMS Microbiology Letters*, **113**, 201-204, 1993.
- 31) Fackler, J. P. Jr., Lin, I. J. B. and Andrews, J. : Sulfur Chelates 28. *Inorg. Chem.*, **16**, 450-457, 1977.