

디에탄올아민 디티오카바메이트의 백금(II)착물 합성 및 쥐의 *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]에 의한 신장독성 회복

우상철* · 김창수

대구대학교 사범대학 화학교육과

*대구보건대학 산업안전과

Synthesis of Platinum(II) Complex of Diethanolamine Dithiocarbamate and Rescue of *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] Nephrotoxicity in Rats

Sang Chul Woo and Chang Su Kim*

*Department of Chemistry Education, Taegu University

Department of Industrial Safty, Taegu Health College

ABSTRACT

Diethanolamine Dithiocarbamate containing OH groups which gave water-soluble [Pt(dtc)₂] (diethanolamine dithiocarbamate) were synthesized from the reaction of CS₂ with diethanolamine. The complex has been characterized by elemental analysis, electrical conductivity, and spectroscopic results. Diethanolamine dithiocarbamate is effective as rescue and inhibition of *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] nephrotoxicity in rats. It is suggested that diethanolamine dithiocarbamate removes platinum(II) complex coordinated to -SH groups of protein of kidney tubule cells.

Keywords : Diethanolamine dithiocarbamate, Nephrotoxicity

I. 서 론

디알킬디티오카바메이트는 화학 분석용과^{1,2)} 신장 회복 및 살균제등으로 활용되면서 부터 이들 화합물의 합성 및 응용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.^{1,26)} 고형중양을 치료 하기 위해 투여된 시스-디클로로디암민백금(II)은 요로 배출 되지만¹⁰⁾ 일부는 신장조직의 -SH 기와 착물을 형성하게 된다. 이로 인해 신장조직이 손상된다. 이러한 부작용을 최소화 하기 위해서는 조직내에 축적 되어 있는 백금(II)착물을 포함한 중금속을 신진대사에 의하여 요로 배출시킬 수 있는 화합물의 개발이 이루어져야 한다. 이러한 노력의 하나로 디티오카바메이트류와 백금(II)착물 사이의 반응에 대한 연구가 진행되고 있다.

시스-디클로로디암민백금(II)는 신장의 세요관과 이부근에 존재하는 단백질의 -SH 기에 배위결합하여 신장내의 DNA 합성을 억제하게된다.^{7,14)} 이러한

효과는 소량의 시스-디클로로디암민백금(II)가 존재하여도 같은 효과를 나타내며 과량의 시스-디클로로디암민백금(II) 존재하에서는 효소의 활성까지 잃게된다.¹⁹⁾ 따라서 신장내의 조직이 재생되지 않게 되어 결국 죽게된다. 디알킬디티오카바메이트류의 백금(II)착물은 중성전하를 가지기 때문에 물에서 아주 낮은 용해도를 가지게된다. 그러나 지질에서의 용해도는 아주 크다. 이러한 성질 때문에 생체내에 존재하는 다른 중금속과 디알킬디티오카바메이트류가 반응하여 생성된 전하를 띠지 않는 화합물은 물에 녹지 않으나 생체내의 지질에 녹아 간이나 뇌에 유입되어 다른 조직을 손상시키는 경향이 있다.¹⁷⁾ 그러나 극성을 가진 기나 쓰비터 이온을 가진 리간드가 결합된 디알킬디티오카바메이트류의 경우는 리간드 자체가 극성을 가지기 때문에 이의 금속착물은 비교적 물에 잘 녹게된다. 이러한 성질을 이용하면 생체내에 축적 되어 있는 독성을 가진 중금속은

신장을 통하여 요로 배출시킬 수 있을 것이다. 이것은 디티오카바메이트류를 투여하면 한자리 리간드인 -SH 기에 결합된 백금(II)는 보다 결합력이 강한 두자리 리간드인 디티오카바메이트류와 수용성의 화합물이 되어 요로 배출되기 때문이다.

본 연구에서는 인체내에서 안정성이 있는 디에탄올아민 디티오카바메이트를 리간드로한 수용성인 백금(II)착물을 합성하고 이들 화합물의 물리적 화학적 성질을 조사 하였다. 또 고형종양 치료를 위해 투여된 시스-디클로로디아민백금(II)의 신장독성에 대한 디에탄올아민 디티오카바메이트에 의한 회복 가능성을 연구하였다.

II. 실험방법

1. 시약

본 실험에 사용된 사클로로백금(II)산칼륨, 디에탄올아민, 이황화탄소 및 용매등은 Aldrich제품의 특급 및 일급시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 시스-디클로로디아민백금(II)는 녹십자 제품의 항악성 종양제를 사용하였다. saline은 대한약품의 제품을 사용하였다.

2. 합성

1) 디에탄올아민 디티오카바메이트(dtc)의 합성

30 ml의 에탄올에 0.01몰의 디에탄올아민과 15 ml의 암모니아수를 넣은 다음 10°C이하를 유지하면서 0.03몰의 이황화탄소를 서서히 가한다. 이 용액을 3시간동안 저어주면 흰색의 화합물이 얻어진다. 이 화합물을 거른다음 에탄올과 아세톤으로 여러번 씻어 미반응의 이황화탄소를 제거하였다. 이화합물은 진공데시케이터에서 건조시켰다. 이 리간드는 물에 잘 녹는다. 수득률, 93%. Anal. Calcd. for dtc (%): C, 30.30; H, 7.12; N, 14.14. Found: C, 29.67; H, 6.98; N, 14.43. I.R.(KBr): ν (CS), 1050; ν (CN), 1560. Electronic spectrum in water. λ_{max} , cm^{-1} (ϵ_{max} , $M^{-1}cm^{-1}$): 34800(12330), 38600(11980). m/e^{-} , 198.

2) [Pt(dtc)₂]의 합성

[PtCl₄]²⁻의 수용액과 디에탄올아민 디티오카바메이트의 수용액의 몰비가 1:3이 되도록 [PtCl₄]²⁻의 수용액에 디에탄올아민 디티오카바메이트의 수용액에 서서히 가한다. 수득률, 95%. Anal. Calcd. for [Pt(dtc)₂](%): C, 21.62; H, 3.63; N, 5.05. Found:

C, 22.34; H, 3.51; N, 5.05. I.R.: ν (CS), 980; ν (CN), 1410. Electronic spectrum in water. λ_{max} , cm^{-1} (ϵ_{max} , $M^{-1}cm^{-1}$): 16900 (50), 20700(50), 29000 (970), 39200(2000). $\mu_{eff.}$, 0.1 B.M.

3. 화합물의 분석

화합물의 탄소, 수소 및 질소의 분석은 한국표준과 학연구원 기초과학지원센터에 의뢰하여 분석하였다.

4. 물리적 성질의 측정

녹는점은 Mel-Temp II를 이용하여 온도를 서서히 올려가면서 측정하였다. 화합물의 전기전도도는 물에 $\sim 10^{-3}M$ 이 되도록 녹인 다음 즉시 TOA CM 40S 전도도미터를 이용하여 측정한다. 적외선 스펙트럼은 Shimadzu IR-440 적외선 분광광도계를 이용하여 KBr 원판법으로 얻었다. 핵자기공명 스펙트럼은 Varian Mercury 300을 이용하여 얻었다.

5. 시스-디클로로디아민백금(II)에 의해 손상된 신장의 회복

1) 신장회복

평균 200 g인 숫컷의 흰쥐 (Sprague-Dawley계)를 각 군마다 5마리씩 나누어 케이지내에서 실험환경에 적응할수 있도록 일주일간 사육하였다. I군의 경우는 saline(0.9% NaCl수용액)을 주사하고 II군은 디에탄올아민 디티오카바메이트를 1 mL당 100 mg을 녹인 다음 실험쥐 1 kg당 750 mg를 복강주사하였다. III, IV, V, VI군은 시스-디클로로디아민백금(II)의 수용액(1 mg/mL)을 몸무게 1 kg당 7.5 mg을 주사하였다. 이들 실험쥐들에게 각각 시스-디클로로디아민백금(II)를 주사한후 IV, V, VI군에 대해서는 1, 4, 8시간이 간격으로 디에탄올아민 디티오카바메이트를 각각 1.5 mL씩 복강 주사하였다. 이들 I, II, IV, V, VI군은 5일후에, III군은 3일에 각각 신장을 절취하여 조직세포를 현미경으로 검경하였다.

2) 신장의 처리

실험군의 쥐에서 절취한 신장을 10% 포르마린용액에 24시간, 다시 물에 24시간동안 담구어 포르마린용액을 제거한 다음 에탄올로 1시간동안 세척한다. 이 시료를 다시 아세톤으로 1시간동안 씻고 키실렌과 파라핀으로 포매시킨 다음 필요한 부분을 microtome으로 4 μm 두께로 절단하였다. 이것을 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 검경하였다.

3) ALT와 AST측정

실험취를 에테르로 마취시킨다음 복부 대동맥에서 혈액을 채취한다. 이 혈액을 3000 r.p.m.에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리해 낸다. 혈청중의 alanine aminotransferase(ALT) 및 aspartate aminotransferase(AST)의 활동도는 Reitman-Frankel방법에 따라 조제된 키트(Eiken사 제품)을 사용하여 얻었다. 즉, AST와 ALT는 기질액 1.0 mL에 혈청 0.2 mL를 각각 첨가한다음 37°C에서 60분과 30분동안 각각 반응 시킨다음 발색시약 1.0 mL를 첨가하여 발색시켰다. 이 용액에 10 mL의 0.4 M NaOH를 혼합한 다음 505 nm에서 흡광광도법으로 AST와 ALT를 각각 얻었다. 활성단위는 혈청 mL당 Karmen단위로 나타내었다.^{27,28)}

4) 통계처리

Kiyozumi방법²⁴에 따라 처리하였다.

III. 결과 및 고찰

1. dtc와 [Pt(dtc)₂]의 특성

백금(II)의 디에탄올아민 디티오카바메이트의 착물은 물에서 사염화백금산칼륨과 디티오카바메이트류를 반응시켜 [Pt(dtc)₂]이 얻었다. 이 화합물의 원소분석결과는 계산값과 일치하였다. 이 화합물은 디메틸포름아미드 및 디메틸설폭사이드 등의 유기극성

용매에 잘 녹으며 물에도 어느 정도 녹았다. m/e-는 dtc의 분자량과 일치하였다. 이 화합물의 μ_{eff} 는 0.1 B.M.으로 반자기성의 화합물임을 알 수 있다.

디에탄올아민 디티오카바메이트의 CS신축진동은 1,010 cm⁻¹부근에서 일어나고 CN신축진동은 C-N의 1,250 cm⁻¹와 C=N의 신축진동 1,640 cm⁻¹의 중간에 해당하는 1,440 cm⁻¹ 부근에서 나타났다. 이것은 CN의 결합이 이중 결합성을 가지기 때문이다. 따라서 이 리간드는 다른 디티오카바메이트에서와 같이 다음과 같은 공명구조로 되었으며 그 구조는 III의 정준구조가 더 우세하게 존재한다.

백금(II)-디에탄올아민 디티오카바메이트 착물에서 CS 신축진동은 백금(II)이 리간드 디에탄올아민 디티오카바메이트와 결합됨에 따라 자유리간드의 CS 신축진동인 1,000~1,050 cm⁻¹보다 낮은 에너지인 970~980 cm⁻¹에서 일반적으로 일어난다. 이들 백금(II)-디에탄올아민 디티오카바메이트 착물은 1,400~1,620 cm⁻¹에서 강한 흡수띠가 나타나는데 이것은 아민질소와 이황화탄소의 탄소사이의 단일결합 신축진동의 1,250~1,350 cm⁻¹ 보다는 크고 아민의 1,640~1,690 cm⁻¹ 보다는 낮은 위치에서 신축진동이 일어난다. 이와 같이 CN의 신축진동이 CN단일결합보다 높은 파수에서 나타나는 것은 리간드의 CN의 이중결합성에 의한 신축진동 때문이다. 이 결과는 여러 금속의 X-

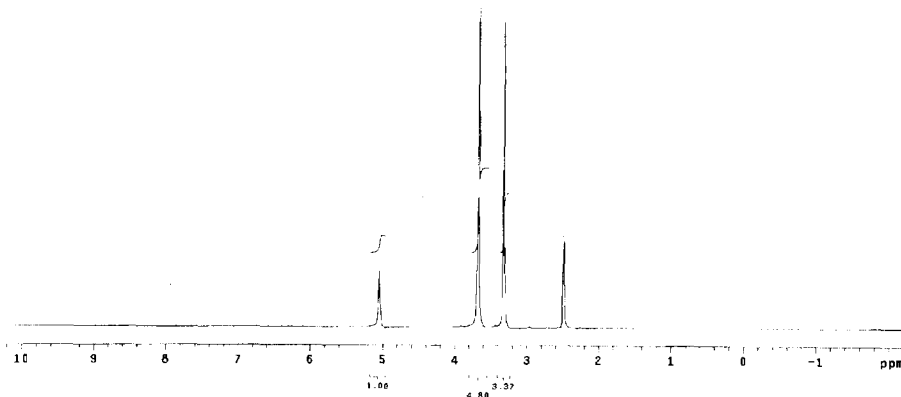
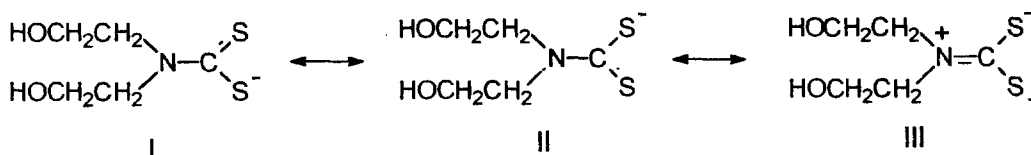


Fig. 1. ¹H NMR spectrum of [Pt(dtc)₂].

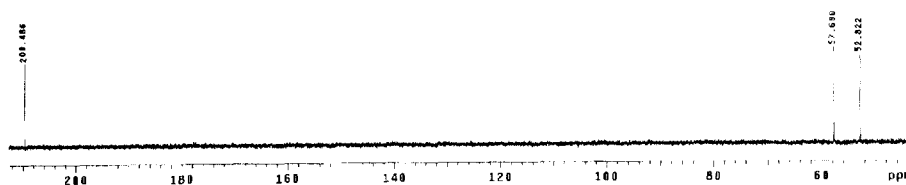
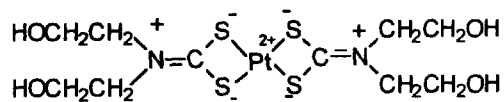


Fig. 2. ¹³C NMR spectrum of [Pt(dtc)₂].

선에 의해 확인된 구조의 결과와도 일치한다.^{3,18)}
 디메틸술폰-*d*⁶에서 [Pt(dtc)₂]의 ¹H와 ¹³C NMR 스펙트럼은 Fig. 1과 2와 같다. 이결과에서 N-CH₂의 양성자는 3.45 ppm에서, 메틸렌기는 1.35 ppm, 그리고 OH는 4.82 ppm에서 화학적 이동이 일어났다. ¹³C NMR 스펙트럼에서 α-탄소와 β-탄소의 화학적이동은 52.82 ppm과 57.69 ppm에서 각각 나타났다. 그리고 SCN의 탄소의 화학적 이동은 209.47 ppm에서 각각 나타났다.²⁰⁾

이 화합물은 16,900 cm⁻¹ 부근에서 d_{x²-y²} → d_{xy}에 해당하는 d-d전이 12-14가 일어났으며 그 밖의 다른 d-d전이는 20,700 cm⁻¹ 부근에서 일어났다. NiS₄ 착물에서와 같이 백금(II)-디에탄올아민 디티오카바메이트 착물의 리간드장 세기는 착물의 주위환경 즉, 화합물의 기하학적 성질과 전자밀도 등의 영향^{17,18)}을 크게 받는다. M → L(π*) 띠는 강한 L → M 띠와 겹쳐져서 29,000 cm⁻¹에서, L(π*) → M는 39,200 cm⁻¹에서 나타났다.^{3,18,19)} 이러한 것은 사각평면 구조를 가진 백금(II)-디티오옥살산이온의 착물의 전자흡수스펙트럼과 비슷하다.^{3,18)}

이상의 결과에서 백금(II)-디에탄올아민 디티오카바메이트 착물의 경우에는 백금(II)는 이디티오킬레이트를 이루며 일반적으로 MS₄ 뼈대구조는 평면에 위치하는 사각 평면 착물을 이룬다. 따라서 이 착물의 구조는 다음과 같음을 알 수 있다.



일반적으로 금속-디알킬디티오카바메이트 착물은 유기성 용매에서는 용해도가 큰데 비해 극성을 가진 디티오카바메이트류의 금속착물은 물과 극성의 유기용매에 잘 녹는다. 디에탄올아민 디티오카바메이트의 -OH기는 극성을 가지므로 중금속과 어느 정도 수용성의 착물을 이룬다. 그러므로 가한 dtc와 이미

배위되어 있으므로 신장의 -SH기와는 화학결합을 할 수 없게 된다. [Pt(dtc)₂]의 특성으로 보아 생체에 투여한 백금(II)화합물은 Pt-dtc착물을 이룬 다음 요에 용해되어 체외로 배출된다. 따라서 신장이 보호될 것으로 기대된다. 이러한 기대를 확인하기 위해서 실험쥐의 시스-디클로로디아민백금(II)에 의해 손상된 신장의 회복실험을 하였다.

- 1) 시스-디클로로디아민백금(II)에 의해 손상된 신장의 회복
 비교군의 경우는 saline을 투여한 후 5일이 지나도



Fig. 3. Photograph of a part of the kidney of a rat of Group I after i.p. injection of saline solution (hematoxylin and eosin: ×250).

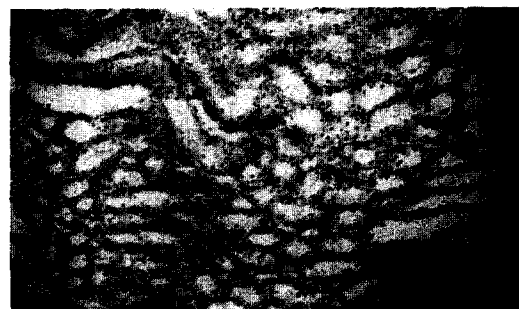


Fig. 4. Photograph of a part of the kidney of a rat of Group II after i.p. injection of aqueous dtc solution (hematoxylin and eosin: ×250).

다 생존하였으나 IV군의 경우는 5마리중 3마리가 살았다. 그러나 시스-디클로로디암민백금(II)만을 투여한 III군은 투여한 후 3일만에 해당 실험쥐는 다 죽었다. 이것은 시스-디클로로디암민백금(II)에 의한 신장독성이 증가되었기 때문이다. 디에탄올아민 디티오카바메이트를 가하면 시스-디클로로디암민백금(II)에 의한 신장독성이 어느 정도 회복되므로 그 수명이 III군에 비해서 연장됨을 알 수 있다. 그러나 고리를 가진 피페리딘 디티오카바메이트를 주사한 쥐는 주사하자마자 경련과 함께 죽사하였다. 이는 심장의 충격 때문인 것으로 생각된다. 시스-디클로로디암민백금(II)만을 투여한 군은 신장에 수종이 많이 생겼으나 디에탄올아민 디티오카바메이트만을 투여한 군은 이러한 현상이 적게 나타났다. 시스-디클로로디암민백금(II)를 투여하고 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여한 시간이 길수록 신장에 수종이 많이 생겼다. 그러므로 신장에 해를 주지 않게 하기 위해서는 가능하면 시스-디클로로디암민백금(II)를 투여한 후 고형중양의 치료효과가 가장 큰 시간에 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여하는 것이 신장을 보호하게 된다.

고형중양 치료를 위해 투여한 시스-디클로로디암민백금(II)에 의해 손상된 실험쥐의 신장이 디에탄올아민 디티오카바메이트에 의하여 회복되는지를 알기 위해서 흰쥐에 saline과 디에탄올아민 디티오카바메이트를 각각 투여한 군(I군, II군), 시스-디클로로디암민백금(II) 복강주사한 군(III군), 시스-디클로로디암민백금(II) 복강주사하고 1, 4, 8시간 지난다음 디에탄올아민 디티오카바메이트를 각각 투여한 군(IV, V, VI군)의 신장조직을 현미경으로 관찰하였다.

Fig. 3은 비교군인 I군의 신장조직에 대한 결과이다. 이것은 상피조직이나 세요관의 손상이 관찰되지 않은 것으로 보아 정상임을 알 수 있다.

Fig. 4는 디에탄올아민 디티오카바메이트만을 투여한 II군의 신장조직에 대한 현미경적으로 관찰된 신장조직에 대한 사진이다. 이결과에서 신장조직이 비교군인 I군과 크게 다른 것이 없었다. 따라서 본 실험조건에서는 디에탄올아민 디티오카바메이트가 신장에 크게 영향을 미치지 않음을 엿 볼 수 있다.

Fig. 5는 시스-디클로로디암민백금(II)만을 투여한 III군의 현미경적으로 관찰된 신장조직의 사진이다. 이 결과에서 흰부분은 신장의 상피조직이 손상된 부분을 보여준다. 이흰부분이 II군에 비해서 많이 나타난 것으로 보아 신장조직이 크게 손상되었음을

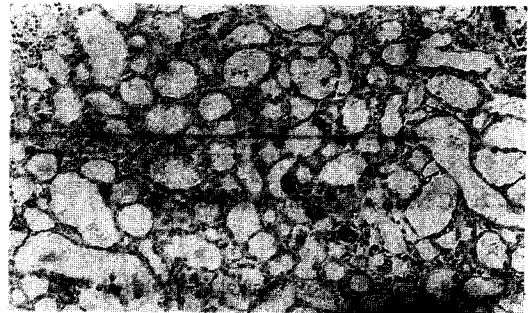


Fig. 5. Photograph of a part of the kidney of a rat of Group III after i.p. injection of cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] solution (hematoxylin and eosin: ×250).



Fig. 6. Photograph of a part of cortex in the kidney of a rat of Group IV after i.p. injection of dtc at 1 hour after cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (hematoxylin and eosin: ×250).

알 수 있다.

Fig. 6은 시스-디클로로디암민백금(II)를 투여하고 1시간이 지난 다음에 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여한 IV군의 신장조직에 대한 현미경적으로 관찰된 사진이다. 이결과는 현미경적으로 볼 때 비교군인 I군의 것과 비슷한 결과를 보여 주었다. 이 결과는 체외로 배출되는 백금(II)에 의하여 상피세포의 -SH에 결합되기 이전에 투여한 백금(II)에 dtc와 결합되어 신장조직의 손상을 억제한 것으로 보여진다. 이것은 시스-디클로로디암민백금(II)에 의해서 세요관의 상피세포가 디에탄올아민 디티오카바메이트에 의하여 회복되었음을 보여 준다. 그러나 시스-디클로로디암민백금(II)를 투여하고 4시간, 8시간이 지난 다음 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여한 경우는 상피조직이 이미 너무 많이 손상되었기 때문에 디에탄올아민 디티오카바메이트에 의해서도 상피조직이 회복되지 않았다(Fig. 7, 8).

세요관의 내강부분에 있어서 시스-디클로로디암



Fig. 7. Photograph of a part of cortex in the kidney of a rat of Group V after i.p. injection of dtc at 4 hours after cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂](hematoxylin and eosin: ×250).



Fig. 8. Photograph of a part of the kidney of a rat of Group VI after i.p. injection of dtc at 8 hours after cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂](hematoxylin and eosin: ×250).

민백금(II)만을 투여한 III군의 내강은 진한 검은 색으로 나타났다. 이것은 내강내에 단백질이 존재하기 때문이다. 이러한 사실에서 신장의 내강부분이 시

스-디클로로디아민백금(II)에 의해서 현저히 손상되어 단백질이 내강내에 침투해 들어 갔기 때문이다. 그러나 시스-디클로로디아민백금(II)을 복강주사하고 1시간이 지난 다음에 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여하여 신장회복을 시킨 결과 이러한 괴사 현상은 관찰되지 않았다.

신장의 간질부분을 I과 II-VI군을 서로 비교 관찰한 결과 검은색 단핵 염증세포가 III, V, VI군의 간질내에서 크게 나타났다. 그러나 IV군의 경우에는 이러한 현상이 전혀 관찰되지 않았다. 이러한 결과가 얻어진 것은 디에탄올아민 디티오카바메이트에 의하여 이 부분이 회복되었기 때문이다. 이것은 디에탄올아민 디티오카바메이트의 경우에는 -OH기의 극성때문에 물이 녹을 수 있는 [Pt(dtc)₂]이 생성되어 요로 배출되기 때문으로 생각된다.

Table 1은 실험쥐의 몸무게의 변화, BUN, AST, ALT를 시간에 따라 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여하였을 때 얻어진 결과이다. 이결과에서 시스-디클로로디아민백금(II)을 투여한 군들의 경우에는 몸무게가 12g이 감소하였으나 saline을 투여한 경우에는 이러한 효과가 나타나지 않았다. 이것은 시스-디클로로디아민백금(II)을 투여한 경우에는 시간이 지남에 따라 설사를 동반하기 때문이다.

비교군과 디에탄올아민 디티오카바메이트만을 투여한 쥐에서는 혈청중의 urea nitrogen이 15.2±1.3과 49.4±19.7로 각각 나타났다. 이결과에서 BUN의 변화가 큰차이를 보여 주고 있다. 또한 시스-디클로로디아민백금(II)을 투여한 실험쥐의 BUN은 I군에 비하여 높게 나타났다. 이것은 혈청중의 urea nitrogen이 신장기능을 결정하는 요인으로 볼 때 이것은 신장

Table 1. Effect of time interval between administration of cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] and dtc on BUN, ALT, AST, and body weight gain

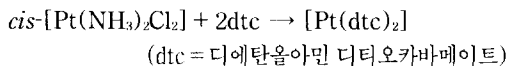
Group	BUN (mg/dL)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Body weight gain (g)
Group I	15.2±1.3	25.2±1.5	100.0±20.0	40.5±14.5
Group II	49.4±19.7	52.5±3.5	181.5±35.5	-20.0±2.0
Group III	28.5±7.4 ^a	36.9±9.0 ^a	99.2±15.2 ^a	-34.0±7.6 ^a
Group IV	41.7±19.5 ^b	47.0±12.0 ^b	131.5±30.5 ^b	-19.6±6.0 ^b
Group V	22.3±1.7 ^b	51.3±14.4 ^b	141.6±23.4 ^b	30.0±14.1 ^b
Group VI	102.2±80.9 ^b	54.0±25.0 ^b	97.5±42.5 ^b	44.0±6.0 ^b

±standard deviation(n=3 or 4). Group I recieved saline solution. Group II and III recieved i.p. injection of dtc and cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂], respectively. Group IV, V, and VI recieved i.p. of dtc at 1, 4, and 8 h, respectively, after cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Blood samples were collected 2 days after cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. ^aSignificantly different from Group I(P<0.01). ^aSignificantly different from Group III(P<0.05).

조직의 손상정도가 증가되었기 때문에 높은 수준의 혈청 urea nitrogen을 가진 것으로 볼 수 있다.

실험쥐에의 시스-디클로로디암민백금(II)와 디에탄올아민 디티오카바메이트를 주사한 쥐에서 AST와 ALT에 대한 실험 결과에서 AST의 경우 I군과 III군사이에는 차이가 나타나지 않았으나 ALT 레벨의 경우는 III군이 I군보다 46%나 증가하였다. 이것은 시스-디클로로디암민백금(II)에 의해 신장조직이나 간조직이 손상되었기 때문이다.^{24,29)} 이것은 신장조직의 장애가 있음을 보여 주고 있다. *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]는 신장독성의 원인이 되는 -SH의 소모때문임을 보여준다. 그러나 트란스-디클로로디암민백금(II)는 신장에서 -SH기가 감소는 하지만 신장독성의 원인이 되지는 않는다. 이 트란스-착물은 이탈기인 클로로리간드가 서로 트란스 위치에 있기 때문에 활성을 가지지 않으나 시스-착물의 경우에는 시스 위치에 있는 클로로 리간드간의 거리가 3.3 Å이며 클로로 리간드의 트란스 위치에 결합되어 있는 암민은 단단하게 결합되어 있다. 그러므로 이 두클로로 리간드는 활성이 있다.²⁷⁾ 따라서 고힘형종의 치료는 시스-디클로로디암민백금(II)에 의해서만 가능하다. 또한 신장에도 독성을 가지기도 한다. 이것은 시스와 트란스사이의 착물의 기하성의 차이 때문이지 백금원자가 직접적인 원인이 되는 것은 아니다.

이들 결과에서 시스-디클로로디암민백금(II)를 투여한 즉시 디에탄올아민 디티오카바메이트의 투여를 한다면 항고형종양작용의 손실없이 시스-디클로로디암민백금(II)의 신장독성에 대한 완전한 보호가 된다. 이러한 시스-디클로로디암민백금(II)에 의한 신장의 보호는 다음 반응과 같이 수용성의 [Pt(dtc)₂]가 생성때문으로 생각된다. 그러나 본연구에서는 이에 대한 연구는 아직 행하지 않았다.



신장손상을 최소화하기 위해서는 신장에 배출되는 시간에 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여하여야 한다. 이러한 경우에는 체내에 축적된 백금 착물은 투여된 두자리 리간드인 디에탄올아민 디티오카바메이트와의 킬레이트를 이루어 착이온으로 배출되기 때문이다. 즉 신장조직에 존재하는 -SH기는 한자리 리간드인 반면, 투여한 디에탄올아민 디티오카바메이트는 두자리 리간드로 그 결합력이 증가하게 된다. 따라서 체내에 축적되어 있는 백금

(II)는 요로 배출될 수 있다. 따라서 디에탄올아민 디티오카바메이트를 투여한 경우에는 독성에 의해 손상된 신장을 회복시키는 것이다. 친수성이 적은 디술피람과 디에틸디티오카바메이트는 친수성이 큰 아미노산의 디티오카바메이트류보다 독성이 큰 것으로 나타났다. 이러한 경우는 지질에 용해성이 큰 디알킬디티오카바메이트류는 피/뇌 장벽을 통과하기 때문이다.²⁶⁾ 또, 체내에서 지질에 용해성이 큰 디알킬디티오카바메이트류는 CS₂로 분해되어 본래의 기능을 상실하게 된다.²⁴⁾ 그러나 친수성인 디에탄올아민 디티오카바메이트는 분해되지 않는 상태로 요로 배출하게 된다. 이것은 체내에서 디티오카바메이트상태로 오래 존재하게 되므로서 체내에 잔류한 중금속을 제거하는데 효과가 있게 된다. 이상의 결과에서 디에탄올아민 디티오카바메이트는 손상된 신장의 화학적 회복에 유용한 화합물임을 알 수 있다.

중금속은 질소나 산소를 가진 기보다도 황을 가진 기와 더 잘 반응한다. 따라서 무른 산인 백금(II)과 같은 중금속이온은 무른 염기인 두자리 리간드인 디에탄올아민 디티오카바메이트의 두 황원자와 더 잘 결합을 형성한다. 디에틸디티오카바메이트는 백금(II)에 의해 손상된 신장의 회복이 되지만 이화합물은 중금속 이온과 결합하여 지용성 화합물이 생성되어 간이나 뇌등으로 용해되어 들어가 축적되는 단점을 가지고 있다. 그러나 디에탄올아민 디티오카바메이트는 이러한 단점이 보완될 것으로 생각된다.

IV. 결 론

디에탄올아민 디티오카바메이트의 백금(II)착물을 합성하고 이착물의 성질을 조사하였다. 디에탄올아민 디티오카바메이트에 의한 시스-디클로로디암민 백금(II)에 의해 손상된 신장의 회복에 미치는 영향을 조사하였다. 이들 결과에서 얻어진 결론은 다음과 같다.

(1) [Pt(dtc)₂]는 사각평면의 구조를 가진 착물로 디에탄올아민 디티오카바메이트의 OH기의 극성 때문에 물에도 적은 양이 녹았다.

(2) 고힘형 종양치료제로 사용되는 시스-디클로로디암민백금(II)은 쥐의 신장을 크게 손상시키지만 디에탄올아민 디티오카바메이트를 복강주사하면 신장을 보호하고 손상된 신장은 회복된다.

(3) 실험쥐에 시스-디클로로디암민백금(II)를 투여

하고 1시간후에 dtc를 투여하면 신장의 손상이 거의 없었으나 4시간, 8시간후에 투여한 군의 신장은 거의 회복되지 않았다.

감사의 글

이연구는 1997년도 대구대학교 학술연구지원비에 의하여 이루어졌습니다. 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Shih, Y.T.: Trace metal analysis by high performance liquid chromatography with N-butyl-2-naphthylidithiocarbamate complexes, Ph.D. Thesis, University of Minnesota, 1983.
- Bassett, J., Denney, R.C., Jeffery, G. H., and Mendham, J.: Vogel's Textbook of quantitative inorganic analysis. Longman, London, 155-156, 1978.
- Coucouvanis, D.: The chemistry of the dithioacido and 1,1-dithiolate complexes. *Prog. in Inorg. Chem.*, **11**, 234-371, 1970.
- Borch, R. F., Katz, J. C., Lieder, P. H., Pleasants, M. E.: Effect of diethyldithiocarbamate rescue on tumor response to cis-platinum in rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 5441-5444, 1980.
- Borch, R. F. and Pleasants, M. E.: Inhibition of cis-platinum nephrotoxicity by diethyl dithiocarbamate rescue in a rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 6611-6614, 1979.
- Beusichem, M. V. and Farrell, N.: Activation of the geometry in platinum antitumor complexes. *Inorg. Chem.*, **31**, 634-639, 1992.
- Djuran, M. I., Lempers, E. L. M., and Reedijk, J.: Reactivity of chloro- and aqua(diethylenetriamine) platinum(II) ions with glutathione, S-methylglutathione 5'-monophosphate in relation to the antitumor activity and toxicity of platinum complexes. *Inorg. Chem.*, **30**, 2648-2652, 1991.
- Woon, T. C. and Fairlie, D. P.: Amide complexes of (diethylenetriamine)platinum(II). *Inorg. Chem.*, **31**, 4069-4074, 1992.
- 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.
- 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.
- Reily, M. D. and Marzilli, L. G.: Novel, definitive NMR evidence for N(7), α -PO, chelation of 6-oxopurine nucleotide monophosphates to platinum anticancer drugs. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8299-8300, 1986.
- 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(dimethylsulfoxide) platinum(II). *Inorg. Chem.*, **24**, 37-43, 1985.
- Lempers, E. L. M., Bloemink, M. J., and Reedijk, J.: Reaction products of [Pt(ethylenediamine)(dimethylsulfoxide)Cl] and [Pt(ethylenediamine)Cl₂] with d(GpG)5'GMP. *Inorg. Chem.*, **30**, 201-206, 1991.
- 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.
- 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.
- Erickson, L. E., Erickson, H. L., and Meyer, T. Y.: Equilibrium and kinetic studies of monoquo complexes of platinum(II). *Inorg. Chem.*, **26**, 997-999, 1987.
- 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.
- 김찬우, 김창수: 황함유 리간드의 금속착물(II). 디티오카바메이트류의 백금(II)착물의 합성과 성질. 대한화학회지, **37**, 717-722, 1993.
- Umaphathy, P.: The chemical and biochemical consequences of the binding of the antitumor drug cisplatin and other platinum group metal complexes to DNA. *Coordination Chem. Rev.*, **95**, 129-181, 1989.
- 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.
- Brabec, V., Reedijk, J., and Leng, M.: Sequence-dependent distortions induced in DNA by monofunctional platinum(II) binding. *Biochemistry*, **31**, 12397-12402, 1992.
- 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.
- Appleton, T. G., Hall, J. R., and Ralph, S. F.: Reaction of platinum(II) aqua complexes 3. *Inorg. Chem.*, **24**, 673-677, 1985.

- 24) Kiyozumi, M., Inoue, T. Kojima, S., Hidaka, S., and Tsuruoka, M. : Protection against cis-diamminedichloroplatinum-induced nephrotoxicity in rats by N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate. *Toxicology*, **67**, 41-51, 1991.
- 25) Hadjiolov, D., Frank, N., Moog, C., and Sprov, K. : Proline dithiocarbamate inhibits N-nitrosodiethylamine induced liver carcinogenesis, *J. Cancer Res Clin Oncol.* **118**, 401-404, 1992.
- 26) Lin, I. J. B., Chien, H. W., and Facker : Jr. J. P., *Inorg. Chem.*, **17**, 394-401, 1978.
- 27) Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am. j. clin. pathol.*, **28**, 8, 1957.
- 28) Karmen A. : A note on the spectrophotometric assay of glutamic oxaloacetic transaminase in human blood serum. *J. Clin. Invest.*, **34**, 131, 1955.
- 29) Hayes, A.W. : Principles and Methods of Toxicology, 2nd Ed., pp506-516, New York, U.S.A., 1989.