Sulfa 劑 -Cu 錯化合物의 形成에 關하여

李 王 圭

Wang Kyu Lee: Studies on the formation of Copper Compelxes of Sulfa-Drug.

(*College of pharmacy, Seoul National University*)

The purpose of this work is to investigate the molar ratio, the precipitation condition and the color of copper sulfa-drugs complexes. The colors of the complexes are observed at every precipitation condition is obtaned as pH 7~9. The determination of the molar ratio of copmlexes is able to be carried out by way of gravimetric method and solvent extraction method. The molar ratios of sulfa-drugs and copper in identified complexes are 2:1 when utilizing both methods. (Receíved December 20, 1962)

緖 言

抗生物質의 進出로 因하여 一時 衰退一路에 있었던 Sulfa 劑도 最近 各種 Sulfa 劑의 出現으로 다시 脚光을 받게 되었다. 이것은 主로 持續性 Sulfa 劑의 出現과 그 用途의 多樣性에 基因된다. 化學治療劑가 金屬 Chelate 化合物을 形成함으로써 生體內의 藥効作用이 顯著하게 영향을 받는다는 事實은 이미 Albert[1)2)]에 依하여 報告된바 있다. 著者는 近來 Sulfa 劑의 需要가 增加됨에 따라 이에 關한 文獻을 調査하던 中 Sulfa 劑의 金屬 chelate 化合物에 關한 報告가 別로 없고 單只 Sulfa 劑가 Alcohol Solution 中에서 Ethylendiamine 共存下에 數種의 金屬 ion 과 作用하여 結晶性沈澱을 形成한다는 Macarovici. C.G[3)] 및 Fialkov. Y.A[4)]의 報告를 發見한 뿐이었다. 그런 故로 著者는 이에 着眼하여 Sulfa 劑의 金屬 Chelate 化合物의 形成與否를 檢討하기 위하여 Pfeiffer[7)]의 方法을 利用하여 Alcohol 용액 中에서 Sulfa 劑와 Cu^{++}을 作用시켜 結晶性 沈澱의 生成을 보았다. 이와같이 하여 얻은 結晶性沈澱은 金屬 Chelate 化合物의 顯著한 特徵의 하나인 特有한 色을 가지고 있는 것을 發見할 수가 있었다. 이 沈澱의 生成條件을 檢討하기 爲하여 各種 Buffer Solution 을 使用하여 完全沈澱을 가져오는 pH 범위를 決定하였고, 또한 單離된 結晶性化合物의 結晶水의 有無도 아울러 檢討하였다. 위선 單離된 Sulfa 劑-Cu 錯化合物의 Chelate 形成與否를 決定하기 前에 Sulfa 劑와 Cu^{++} 와의 結合 mole 比率을 決定하기 爲하여 灰化法과 溶媒抽出法을 使用하였다.

吸光度의 測定에는 Beckman Spectrophotometer D.U Type 를 使用하였고 pH 의 測定에는 Beckman G. type 硝子電極 pH meter 를 使用하였다.

實 驗 之 部

〔1〕 試 料

Sulfa 劑; Sulfadimethoxine 310 mg, Sulfamethoxypyridazine 280 mg 를 各各 Ethanol 1000 ml 에 용해시켜 1/100 M 로 Soln. 으로하고 Sulfadiazine, Sulfamerazine, Sulfathiazole 은 Na 鹽을 使用하여 各各 272 mg, 286 mg, 277 mg 를 증류수 1000 ml 에 용해시켜 各各 1/100 M Soln. 으로 하였다.

Cu(Ac)$_2$ Soln: Cu(Ac)$_2$(一級品) 1.82 g 을 증류수 1000 ml 에 溶解시켜 1/100 M Soln. 으로 하였다.

Oxine Soln: Oxine 2 g 를 氷醋酸 5 ml 에 溶解시켜서 증류수를 가하여 全液을 100 ml 로 稀釋시켰다.

$CHCl_3$ Soln: N-H_2SO_4, N-NaOH 및 H_2O 順序로 數回洗滌하고 無水 $CaCl_2$ 로 脫水시킨것을 使用하였다.

〔2〕 實驗方法과 成積

各種 Sulfa 劑 1/100 M Soln. 을 各各 10 ml, 20 ml, 30 ml, 40 ml, 50 ml 씩 취하고 이 용액에 1/100 M Cu(Ac)$_2$ Soln. 을 各各 50 ml, 40 ml, 30 ml, 20 ml, 10 ml 씩 加하여 24 시간 방치하였다가 生成된 沈澱을 遠心

分離하여 Cu^{++}이 檢出되지 않을때까지 Ethanol로 洗滌하여서 얻은 沈澱을 다음 各項의 實驗 Sample로 使用하였다.

(1) 各種 Sulfa 劑의 Cu 錯化合物의 色 및 形態

各種 Sulfa 劑와 $Cu(Ac)_2$와의 各種混合比에서 얻은 沈澱의 色과 形態는 Table 1과 같다.

Table I. Physical properties of Sulfamines-Cu Complexes obtained (Color and Crystal form)

Sample	1/100M Sulfa 劑	1/100M $Cu(Ac)_2$	Substance	Color	Crystal form
1	10(ml)	50(ml)	Sulfadimethoxine-Cu Complex	light yellow-green.	plate
	20	40	〃	〃	〃
	30	30	〃	〃	〃
	40	20	〃	〃	〃
	50	10	〃	〃	〃
2	10(ml)	50(ml)	Sulfamethoxypyridazine-Cu Complex	red-brown	needle
	20	40	〃	〃	〃
	30	30	〃	〃	〃
	40	20	〃	〃	〃
	50	10	〃	〃	〃
3	10(ml)	50(ml)	Sulfadiazine-Cu Complex	violet	needle
	20	40	〃	〃	〃
	30	30	〃	〃	〃
	40	20	〃	〃	〃
	50	10	〃	〃	〃
4	10(ml)	50(ml)	Sulfamerazine-Cu Complex	gray	needle
	20	40	〃	〃	〃
	30	30	〃	〃	〃
	40	20	〃	〃	〃
	50	10	〃	〃	〃
5	10(ml)	50(ml)	Sulfathiazole-Cu Complex	violet	rhombic
	20	40	〃	〃	〃
	30	30	〃	〃	〃
	40	20	〃	〃	〃
	50	10	〃	〃	〃

Fig 1. Sulfadimethoxine-Copper Complex Cryst.

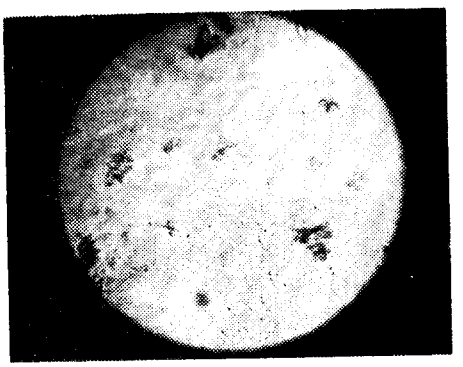

Fig 2. Sulfamethoxypyridazine-Copper Complex Cryst.

Fig 3. Sulfadiazine-Copper Complex Cryst

Fig 4. Sulfamerazine-Copper Complex Cryst.

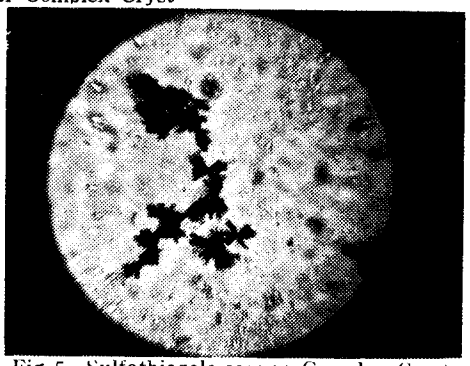

Fig 5. Sulfathiazole-copper Complex Cryst.

Table 2. Ratio in moles of Sulfamines and Copper in formation of Sulfamines-Cu, Complexes by Gravimetric method

		Sulfadimethoxine-Cu Complex				Sulfamethoxypridazine-Cu Complex				Sulfadiazine-Cu Complex			
Sample (No)	Sample (mg)	CuO (mg)	Cu (mg)	Sulfa劑 (mg)	Sulfa 劑 : Cu mole 比	CuO (mg)	Cu (mg)	Sulfa劑 (mg)	Sulfa 劑 : Cu mole 比	CuO (mg)	Cu (mg)	Sulfa 劑 (mg)	Sulfa-劑 : Cu mole比
1	30	2.8	2.2	27.8	……	4.5	3.6	26.4	……	3.8	3.0	27.0	……
2	50	4.6	3.6	46.4	……	7.5	6.0	44.0	……	6.5	5.2	44.8	……
3	70	6.4	5.1	64.9	……	11.5	9.2	60.8	……	8.5	6.8	63.2	……
4	100	9.5	7.6	92.4	……	14.5	11.6	88.4	……	12.5	10.0	90.0	……
5	150	14.0	11.2	38.8	……	22.0	17.6	132.4	……	18.5	14.8	135.2	……
6	200	18.5	14.7	185.3	……	28.0	22.4	177.6	……	25.0	20.0	180.0	……
7	250	23.5	18.8	231.3	……	36.5	29.2	220.8	……	31.0	24.8	220.2	……
8	300	28.5	22.8	277.2	2 : 1	44.0	35.2	264.8	2 : 1	37.5	30.0	270.0	2 : 1

		Sulfamerazine-Cu Complex				Sulfathiazole-Cu Complex			
Sample (No.)	Sample (mg)	CuO(mg)	Cu(mg)	Sulfa劑 (mg)	Sulfa劑: Cu mole比	CuO(mg)	Cu(mg)	Sulfa劑 (mg)	Sulfa劑:Cu mole比
1	30	3.5	2.8	27.2	……	4.5	3.6	26.4	……
2	50	6.0	4.8	45.2	……	7.0	5.6	44.4	……
3	70	8.5	6.8	63.2	……	10.0	7.9	62.1	……
4	100	12.0	9.6	90.4	……	14.5	11.6	88.4	……
5	150	18.0	14.4	135.6	……	21.5	17.2	132.8	……
6	200	24.0	19.2	180.8	……	28.5	22.8	177.2	……
7	250	30.0	24.0	226.0	……	36.0	28.8	221.2	……
8	300	36.0	28.8	271.2	2 : 1	43.0	34.4	265.6	2 : 1

(2) 各種 Sulfa 劑-Cu 錯化合物中의 結晶水有無의 檢討

위에서 얻은 各種 Sulfa 劑-Cu 錯化合物의 粉末을 約 0.5 g 씩 精密히 秤量하여 미리 恒量으로 한 Crucible 에 넣고 oven 中에서 110°C 程度로 加熱하여주고 眞空狀態의 P_2O_5 desiccator 中에서 冷却시켰다. 이와같은 方法으로 恒量이 될때까지 加熱을 반복하였다. 이때 減少된 量이 H_2O의 量이 된다.

本操作에서 減少된 量이 全然 없었으므로 結晶水가 存在하지 않는것으로 생각된다.

(3) 灰化法에 依한 Sulfa 劑-Cu 錯化合物의 Mole 比 決定

위에서 얻은 沈澱을 一定量 crucible 中에 넣고 電氣爐에서 灰化시킨다. 즉 Sulfa 劑-Cu 錯化合物을 電氣爐에서 600°C로 1時間 加熱하여 完全히 灰化시키고 이것을 P_2O_5 desiccator 中에서 冷却시킨 后 秤量하여 恒量이 될때까지 反復한다. 이때 秤量形은 CuO 이다. Sulfa 劑-Cu 錯化合物은 Sulfa 劑와 $Cu(Ac)_2$ 와의 各種混合比에서 生成된 沈澱을 各各 30 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg 되게 취하고 모두 5~7回 가량 同一한 操作을 反復하였다. 이와같이 해서 얻은 CuO의 平均値로부터 Cu의 量을 求하고 元 Sulfa劑-Cu Complex 의 秤量 g 數에서 Cu의 量을 除하면 이에 대응하는 各種의 Sulfa 劑의 量이 된다. 計算에 依하여 얻은 各種 Sulfa 劑-Cu Complex 의 Sulfa 劑量과 Cu 量의 Mole 比는 Table 2 와 같았다.

(4) 溶媒抽出法에 依한 各種 Sulfa 劑-Cu 錯化合物의 Mole 比 決定

위에서 얻은 沈澱을 各各 50 mg 씩 正確히 秤量하여 이것에 c-HCl(1級品) 2~3 drop 加하여 溶解시킨 後 100 ml 로 稀釋시킨다. 이때 pH는 Fig 6에서 보는바와 같이 本操作에서는 2.5 以下가 아니면 無關하므로 pH 3.4~4.5 로 調節하였다. 稀釋시킨 Sample 을 各各 1 ml, 1.2 ml, 1.5 ml 씩 pipetting 하여 증류수를 加하여 全量이 30 ml 가 되게 한다음 Oxine 용액을 3 ml 씩 가하여 發色시키고 이 液에 精製한 $CHCl_3$ 10 ml 씩 加하여 1分間 振盪한다음 이때 $CHCl_3$ 층에 抽出된 Cu-Oxine chelate 化合物의 吸光度(Fig 7)를 測定하여 Cu 의 量을 求하고 Sulfa 劑-Cu Complex 들의 採取 g數로부터 이에 대응하는 Cu 量을 除하면 Sulfa 劑의 量이 된다. 計算에 依하여 얻은 各種 Sulfa 劑-Cu Complex 中의 Sulfa 劑와 Cu의 mole 比는 Table 3 과 같다.

Table 3. Ratio in moles of Sulfamines and Copper in formation of Cu-Sulfamines Complexes, by Solvent Extration method.

Samples	Sample (mg)	Cu (mg)	Sulfamines and Cu ratio
Cu-Sulfadimethoxine Complex	50	4.8	2 : 1
Cu-Sulfamethoxypyridazine Complex	50	5.2	2 : 1
Cu-Sulfadiazine Complex	50	5.6	2 : 1
Cu-Sulfamerazine Complex	50	5.2	2 : 1
Cu-Sulfathiazole Complex	50	5.5	2 : 1

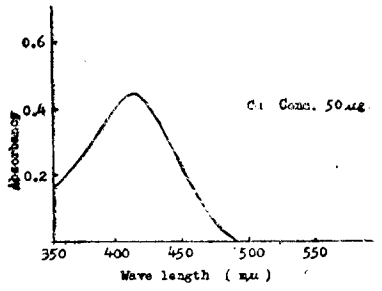

Fig. 6. Relationship between pH and extraction rate; 410 mu.

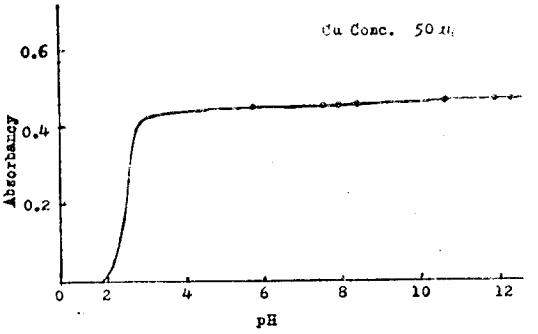

Fig. 7. Absobtion Spectra for Cu-oxine chelate in chloroform solution at 20°C

(5) Sulfa 劑-Cu 錯化合物의 沈澱形成과 pH의 影響

各種 Sulfa 劑 1/100 M Soln. 15 cc 씩을 取하여 mcllvaine 및 Clark Lubs Buffer Soln. 을 加하여 pH를 大體로 5~12 까지 조절하고 各液에 1/100 M $Cu(Ac)_2$ Soln. 15 cc 씩을 加하여 잘 흔들어주고 24 時間 방치한 다음 生成하는 沈澱을 觀察한 結果 Table 4 과 같았다.

Table 4. Effect of pH on Formation of Cu-Sulfamine Complexes.

Sulfamines	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10	pH 11	pH 12
Cu-Sulfadimethoxine Complex	Sulfamine free	Sulfamine free	Complex from	Complex from	Complex from	$Cu(OH)_2$ from	$Cu(OH)_2$ from	$Cu(OH)_2$ from
Cu-Sulfamerazine Complex	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Cu-Sulfadiazine Complex	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Cu-Sulfathiazole Complex	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
Cu-Sulfamethoxy-Pyridazine Complex	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃

考察 및 結論

上記 實驗成積으로 Sulfa 劑-Cu 錯化合物은 pH 7~9 범위에서만 形成되고 沈澱으로 析出하며 이와같은 沈澱은 24時間 放置하여 줌으로써 容易하게 遊離시킬 수가 있다. 이때 形成되는 Sulfa 劑-Cu 錯化合物은 全部 特有한 結晶形을 가진 沈澱이었다. 또 灰化法과 溶媒抽出法이 依한 mole 比測定으로 Sulfa 劑의 Cu 錯化合物은 Sulfa 劑와 Cu 와의 混合比率에 關係없이 2 : 1의 比率로 結合된 單一物質임을 알았다. 따라서 Cu의 配位數가 4라는 點을 생각할 때 Sulfa 劑의 Cu 錯化合物은 Chelate 化合物이라고 推定되지만 이 chelate 形成에 關한 實驗値는 次報에 報告코저 한다. (서울大學校藥學大學)

文 獻

(1) Albert, H. Goldacre, R.J. Pavey. M.E. Stone, J.D.,: Brit. J. Exptl, Path, 26, 160(1945).

(2) Albert, H. Rnbbo, S.P. Goldacre, R.J, Balfonr, B.G; Brit. J. Exptl, Path, 28, 69(1947).

(3) Macarovici C.G. et. al; C.A. 43, 3803(1949).

(4) Fialkov, Y·A., Shakh. J.I.; C.A. 48, 3838(1954).

(5) E. martell, and melvin, the "Chemistry of the metal chelate compounds" (1956).

(6) J.C. Bailar, Jr., "The chemistry of the coordination compounds" (1956).

(7) Pfeiffer, P, Golther, S., Angern. O.,: Ber 60 B. 305(1627).

(8) Pfeiffer: Angew, chem, 53, 93, (1940).