

Dimethylformamide 水溶液中에서의 Sulfa 劑 -Cu 錯化合物의 安定度定數

李 王 圭*

(Received May 16, 1965)

Wang Kyu Lee: Stability Constants of Copper Sulfa-Drug Complexes in Dimethylformamide Aqueous Solution.

Acid dissociation constants of sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfathiazole and sulfadiazine, and stability constants for formation of copper chelate were calculated from their titration curves in 80% dimethylformamide with ionic strength 0.1 at 25°

It was found that the acid dissociation constants (pKa) of sulfa-drugs were in the range of 9.33~10.05, and the stability constants ($\log k_1, k_2$) of their copper chelates were in the range of 9.33~9.71.

著者は sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine, sulfamerazine, sulfathiazole 및 sulfadiazine 등이 Cu(II)와 結合하여 sulfa 劑-Cu 錯化合物을 形成하며 이 sulfa 劑-Cu 錯化合物의 結合組成比¹⁾는 2:1 이라는 것과 이 錯化合物들이 金屬 chelate 化合物일 것이라는 事實도 이미 밝힌바 있다²⁾.

著者は 80% dimethylformamide 溶液中에서 이 sulfa 劑들의 酸解離恒數와 sulfa 劑-Cu 錯化合物의 安定度定數를 Bjerrum 法^{3, 4)}에 依하여 求하였으므로 이에 報告코져 한다.

試藥 및 裝置

0.1 M KOH 溶液. — 特級試藥 KOH 를 BaCl₂ 로 常法을 써서 炭酸不包含의 KOH 溶液을 만들고 蓆酸 및 過鹽素酸으로 標定하였다.

0.1M HNO₃ 溶液. — 特級試藥을 使用하여 調製하고 0.1 M KOH 로 標定하였다.

1 M KNO₃ 溶液. — 特級試藥을 使用하여 調製하였다.

5.0 × 10⁻² M sulfa 劑 Dimethylformamide 溶液. — 各種 sulfa 劑를 E. Merck 製 dimethylformamide (DMF)** 溶液에 溶解하여 調製하였다.

8.9 × 10⁻² M Cu(NO₃)₂ 溶液. — Cu(NO₃)₂·3H₂O 特級試藥을 蒸留水에 溶解하여 調製하였다.

pH Meter. — Beckmann Zeromatic II 를 使用하였다.

滴定管. — 約 150 ml 의 Beaker 를 使用하여 Beaker 의 外側을 恒溫水로서 25° 를 保持하고 magnetic stirrer 를 使用하여 內容物을 攪拌하도록 한다.

實驗方法

酸解離恒數의 測定. — 滴定管에 6.2 × 10⁻³ M Sulfa 劑 DMF 溶液 24 ml, 3.3 × 10⁻² N HNO₃,

* College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

** The abbreviation used is: DMF, dimethylformamide.

溶液 3 ml, 및 1 M KNO₃ 溶液 3 ml를 加하여 ion 強度 (μ)=0.1로 하고, 25°를 유지하면서 $4.61 \times 10^{-2} M$ KOH 溶液을 microburet 로 부터 少量씩 加하여 pH 를 測定한다. 이때 滴定管에는 NaOH 溶液으로 脫炭酸시킨 N₂ 가스를 通해주고, magnetic stirrer 로서 계속 攪拌해 준다. 上記 滴定에 依하여 얻은 滴定曲線으로부터 常法⁵⁾에 依하여 各種 sulfa 劑의 酸解離恒數(pK_a)

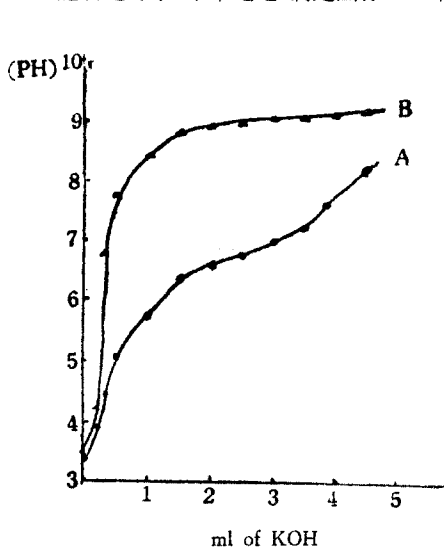


Fig. 1.—Titration curve (sulfamethoxy-pyridazine)

A : 0.04M SP+0.008M Cu(NO₃)₂
+0.001N HNO₃+0.1M KNO₃
B : 0.004M SP+0.001N HNO₃+0.1
M KNO₃

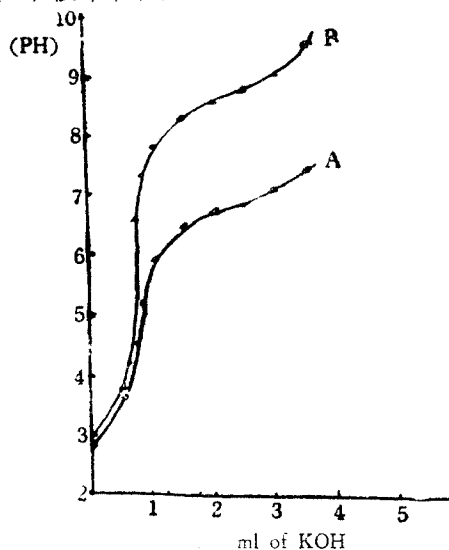


Fig. 2.—Titration curve (sulfadimethoxy-pyridazine)

A : 0.04M SDM+0.008M Cu(NO₃)₂
+0.001N HNO₃+0.1M KNO₃
B : 0.04M SOM+0.001N HNO₃+
0.1M KNO₃

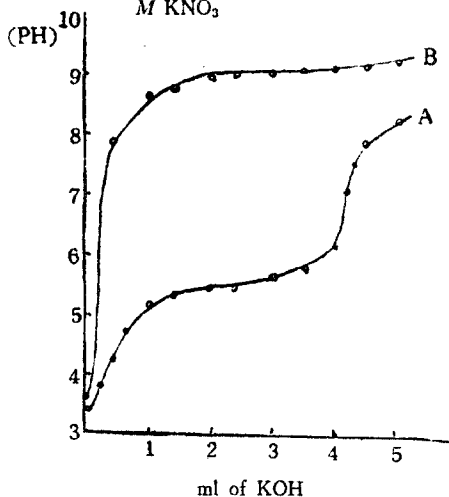


Fig. 3.—Titration curve (sulfamerazine)

A : 0.04M SR+0.008M Cu(NO₃)₂
+0.001N HNO₃+0.1M KNO₃
B : 0.04M SR+0.001N HNO₃+0.1
M KNO₃

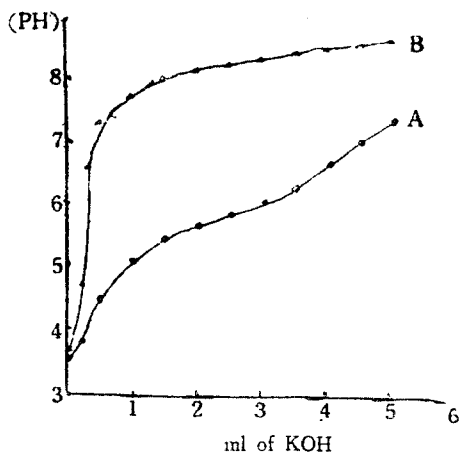


Fig. 4.—Titration curve (sulfathiazole)

A : 0.04M STA+0.008M Cu(NO₃)₂
+0.001N HNO₃+0.1M KNO₃
B : 0.04M STa+0.001N HNO₃+
0.1M KNO₃

를 算出한다.

安定度定數의 測定. — $5 \times 10^{-2} M$ sulfa 劑 DMF 溶液 20 ml, $0.1 N$ HNO_3 溶液 0.25 ml, $8.9 \times 10^{-2} M$ $Cu(NO_3)_2$ 溶液 2.25 ml 를 滴定管에 取하고 $0.1 M$ KNO_3 溶液 2.5 ml 를 加하여

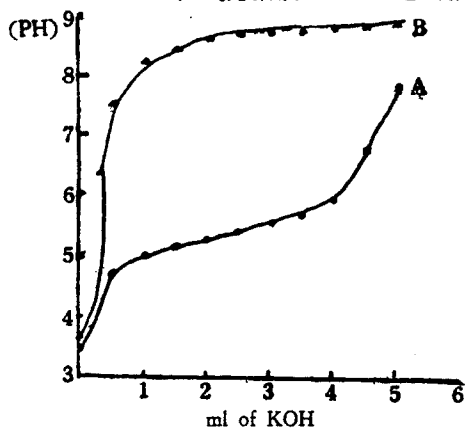


Fig. 5.—Titration curve (sulfadiazine)
A: $0.04 M$ SD + $0.008 M$ $Cu(NO_3)_2$
+ $0.001 N$ HNO_3 + $0.1 M$ KNO_3
B: $0.04 M$ SD + $0.001 N$ HNO_3 + $0.1 M$ KNO_3

$\mu=0.1$ 로 한後 酸解離恒數의 測定과 同一하게 操作하여 pH 를 測定한다. 다음 ligand 로 作用한 sulfa 劑만 存在하는 溶液에 對하여 上記方法과 同一하게 操作하여 pH 를 測定한다. 이와같이 하여 얻은 pH 滴定曲線으로부터 Bjerrum 의 理論에 基礎를 둔 Calvin 및 Melchior 의 計算式⁶⁾으로부터 \bar{n} 및 $p[A]$ 를 求하고 $\bar{n}=0.5$ 및 1.5 에 對應하는 $p[A]$ 로부터 各 sulfa 劑-Cu 錯化合物의 安定度定數인 $\log k_1$ 및 k_2 를 算出한다.

實驗結果 및 考察

各 Sulfa 劑의 滴定曲線은 Fig. 1~5 와 같으며 Table I 은 各種 sulfa 劑의 酸解離定數(pK_a) Table II 는 sulfa 錯-Cu 化合物의 安定度定數이다.

以上の 結果로서 Table II 에서 보는 바와 같이 各種 sulfa 劑의 安定度定數는 大개 비슷함을 알

Table I.—Sulfadruqs dissociation constants in 80% DMF at 25° ($\mu=0.1$).

Sulfadruqs	pK_a
Sulfamethoxypridazine	9.84
Sulfadimethoxine	9.05
Sulfamerazine	10.05
Sulfathiazole	9.35
Sulfadiazine	9.71

Table II.—Copper chelate formation constants of sulfadruqs in 80% DMF at 25° ($\mu=0.1$).

Cu-sulfadruqs	$\log k_1$	$\log k_2$	$\log K$
Cu-sulfamethoxypridazine	4.96	4.37	9.33
Cu-sulfadimethoxine	4.93	4.53	9.46
Cu-sulfamerazine	5.08	4.60	9.68
Cu-sulfathiazole	5.01	4.40	9.41
Cu-sulfadiazine	5.10	4.61	9.71

수 있다. sulfa 劑의 水溶液中에서의 酸解離恒數는 이미 文獻⁷⁾에 나와있으나 本實驗에서는 sulfa 劑가 물에 難溶이라 DMF 와 물의 混合溶媒를 使用하였으므로, 水溶液內에서의 相當한 差異가 있을것이 推測되며, 따라서 DMF 및 물 混合溶媒內에서의 sulfa 劑의 酸解離恒數를 測定하였든바 그 結果는 Table I 과 같다. Table I 에서 보는바와같이 DMF-물의 混合溶

媒中에서 酸解離恒數가 水溶液內⁷⁾에서에 비해 減少한것을 미루어 보아 DMF-물 混合溶液中에서의 sulfa 劑-Cu 錯化合物의 安定度定數는 水溶液中에서의 安定度定數에 比하여 顯著히 減少할것이라는 事實을 推測할 수 있다.

REFERENCES

1. 李, 本會誌, 7, 13 (1963).
2. 李, 本會誌, 8, 97 (1964).
3. J. Bjerrum and P. Andersen, *Kgl. Danske Videnskab. Selskab. Mat-fys. Medd.*, **22**, 25 (1945); [C.A. **41**, 43 ef (1947)].
4. J. Bjerrum, and P. Andersen, "Metal Ammine formation in Aqueous solution" V.I. (1945).
5. F. Freiser, R.G. Charles and W.D. Jonston, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1383 (1952).
6. M. Calvin and N.C. Melchior, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3270 (1948).
7. P. Bell and R.O. Roblin, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2905 (1942).