

實驗 抗癌劑 2-Formylpyridine Thiosemicarbazone 誘導體의 鐵 및 銅錯物の 合成

金鍾潤 · 崔鋪吉 · 禹順亨

嶺南大學校 藥學大學

(Received May 25, 1982)

Jong Yoon Kim, Bo Gil Choi and Soon Hyung Woo

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 632, Korea

Synthesis of Iron and Copper Complexes of 2-Formylpyridine Thiosemicarbazone Derivatives, Potential Antitumor Agents

Abstract—The iron and copper chelates of 4-dimethylamino-2-formylpyridine thiosemicarbazone, one of the amine substituted derivatives at 4-C of 2-formylpyridine thiosemicarbazones which are known as the more improved potential antitumor agents, have been synthesized to make them more effective than the ligand (denoted as HL) itself. Their ligand-to-metal ratios were 2:1 and 1:1 for the iron and copper chelates, and the data along with those of elemental analysis and IR spectroscopy showed that the compositions are $[\text{FeL}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$ and $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$, respectively.

近來 金屬錯物 抗癌劑 혹은 抗癌劑의 金屬錯物에 대한 研究가 活潑해졌다. 즉 Pt錯物 *cis*-dichlorodiammineplatinum(II)은 최근 臨床抗癌劑로 利用되고 있으며¹⁾ thiosemicarbazone誘導體인 3-ethoxy-2-oxobutylaldehyde bis(thiosemicarbazone)의 抗癌活性은 Cu^{2+} 에 依存함이 밝혀져서 보다 効果的인 Cu 및 Zn의 錯物에 대하여 報告되었다.²⁾

또 다른 thiosemicarbazone 誘導體인 2-formylpyridine thiosemicarbazone(PT)類와 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone(IQ-1)類의 抗癌活性은 주로 French등³⁾과 Sartorelli등에 依하여 研究되었는데 Sartorelli등⁴⁾은 IQ-1의 Fe, Cu 및 Zn의 錯物이, Petering등⁵⁾은 PT誘導體의 Fe 및 Cu의 錯物이 그들 α -(N)-formylheterocyclic thiosemicarbazone 自體보다 抗癌活性이 높다고 報告하였다.

그런데 Sartorelli등⁶⁾은 PT誘導體중 人體內에서 代謝로 抗癌活性이 消失되지 않을, pyridine核의 4位를 數種의 amine으로 置換한 誘導體를 合成하고 實驗動物에 대한 그들의 높은 抗癌活性을 報告하였는데 著者들은 이들 誘導體의 金屬錯物이 앞에서 例示한 것처럼 PT誘導體 自體보다 抗癌活性이 높을 것을 期待하여 우선 그 活性이 높은 것의 하나인 4-dimethylamino 誘導體⁶⁾로부터 Fe 및 Cu의 錯物을 合成하여 이들의 組成을 뒷받침할 몇가지의 性狀을 調査하여 檢討하였다.

實驗 方法

試藥—2-Picoline N-oxide(Tokyo Kasei), thiosemicarbazide, Ac_2O , $\text{FeSO}_4 \cdot (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (이상 Wako) 및 그 이외의 試藥은 特級 혹은 一級品을 그대로 使用하였다.

實驗—1. 合成 : 1) 리간드의 合成—Scheme 1과 같은 過程으로 化合物 I-VI을 거쳐 리간드로

使用될 VII을 合成하였다.

a. 4-nitro-2-picoline N-oxide (I): 4-nitropyridine N-oxide의 合成法^{7a)}에 準하여 合成하고 Me₂CO로 再結晶시켜 淡黃色針晶으로 얻었다. 收率 77%, mp 154~155° (lit.^{7b)} 153~154°)

b. 4-chloro-2-picoline N-oxide hydrochloride (II): 既知의 方法⁸⁾에 따라 合成하고 MeOH-EtOAc로 再結晶시켜 無色針晶으로 얻었다. 收率 70%, mp 130~132° (lit. 132~133°)

c. 4-dimethylamino-2-picoline N-oxide (III): 既知의 方法⁹⁾에 準하여 合成하였는데 II의 遊離 N-oxide가 아닌 HCl鹽 (II)을 그대로 使用하여 4位の Cl를 amine 으로 置換시킬 수 있었으며 淡黃色半固體로 얻었다. 收率 81%.

d. 4-dimethylamino-2-acetoxymethylpyridine (IV), e. 4-dimethylamino-2-pyridylcarbinol (V), f. 4-dimethylamino-2-formylpyridine (VI) 및 g. 4-dimethylamino-2-formylpyridine thiosemicarbazone (VII)은 既知의 方法⁹⁾에 따라 合成하였다. 이들 化合物中 結晶은 mp 혹은 dec. p.가 文獻値와 正確히 또는 거의 一致하였다. VII은 리간드로서 HL로 表示한다. Anal. of VII. Calcd for C₉H₁₃N₅S: C, 48.41; H, 5.87; N, 31.36. Found: C, 48.19; H, 5.86; N, 30.78.

2) 金屬錯物의 合成—既知의 方法⁹⁾을 參考하였다. a. Fe錯物: HL 223mg (1mmole)의 DMF (20ml)溶液에 FeSO₄·(NH₄)₂SO₄·6H₂O 196mg (0.5mmole)의 DMF-H₂O (3:1, 40ml)溶液을 加하고 50°에서 24hr 反應시키고 減壓下에 蒸發乾固시켜 얻은 粗製品을 MeOH에 녹여서 不溶分을 除去하고 再結晶시켜 暗紫色 結晶性粉末인 [FeL₂]·2H₂SO₄로 얻었다. Anal. Calcd for C₁₈H₂₈O₈N₁₀S₄Fe: C, 31.06; H, 4.05; N, 20.11. Found: C, 32.58; H, 4.86; N, 21.36.

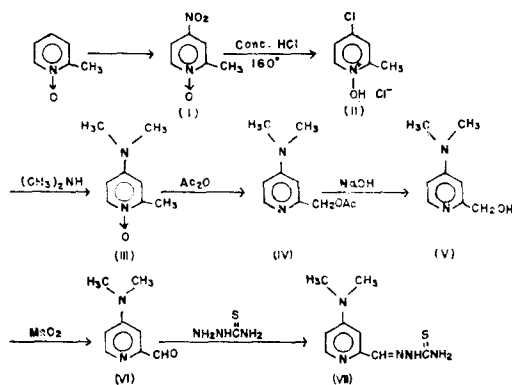
b. Cu錯物: HL 223mg (1mmole)의 DMF (20ml) 溶液에 CuCl₂·2H₂O 170mg (1mmole)의 DMF (15ml) 溶液을 加하고 室溫에서 약 2hr 교반하여서 析出한 結晶을 DMF와 冷 MeOH로 洗어서 綠色 結晶性粉末인 [CuL(H₂O)]Cl로 얻었다. Anal. Calcd for C₉H₁₄ON₅SClCu: C, 31.86; H, 4.16. Found. C, 32.67; H, 4.01

2. 分析: 1) 分光分析—紫外線(UV) 吸收스펙트럼은 MeOH溶液 中에서 Hitachi 333型의, 赤外線(IR) 吸收스펙트럼은 KBr disk法으로 Hitachi EPI-G3型의 分光光度計로 測定하였다.

2) 錯物의 組成—몰比法으로 다음과 같이 결정하였다. 一旦 前記한 HL, Fe鹽 및 Cu鹽을 各錯物 合成時의 溶媒에 녹여서 1×10⁻³M 溶液을 만들고 一定量의 金屬鹽溶液에 서로 다른 量의 HL 溶液을 加하고 一定量으로 稀釋시킨 反應液을 Fe錯物의 경우는 50°에서 12hr, Cu錯物의 경우는 室溫에서 12hr 反應시킨 後 HL量이 推定 몰比보다 큰 試料에는 reagent blank를 사용하여 各各 291nm와 289nm에서 吸光度를 測定하였다.

實驗結果 및 考察

分光分析—1. UV스펙트럼: 리간드와 兩金屬錯物의 MeOH 中에서의 스펙트럼은 Fig. 1과 같다. 리간드의 λ_{max}은 322, 268, 217nm이며, Fe錯物은 λ_{max} 355 및 288nm에서, Cu 錯物은 λ_{max} 355,



Scheme I—Synthesis of dimethylamino-2-formylpyridine thiosemicarbazone.

Table I- Selected infrared spectral data* (ν_{\max} cm^{-1}) of the ligand(HL) and complexes.

Band	Assignment	Band	Assignment
HL		$[\text{FeL}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$	
3380s, 3250s 3150s	$\nu(\text{N-H})$	$\sim 3400-3100\text{b}$	$\nu(\text{NH}_3^+)$
2920s	$\nu(\text{C-H})$	1155s, 1110s	$\nu(\text{S=O})$
1600vs	$\nu(\text{C=N})$	1020s	$\nu(\text{C=S})$
1510vs, 1440s	$\nu(\text{C=C})$	615m	$\delta(\text{S=O})$
1360m	$\nu(\text{Carom.-N})$	$[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$	
1280m	$\nu(\text{Caliph.-N})$	$\sim 3500\text{b}$	$\nu(\text{O-H})$
1130s	$\nu(\text{C=S})$	1560vs	$\nu(\text{C=C})$
		1020s	$\nu(\text{C}\equiv\text{S})$

* vs, very strong; s, strong; m, medium; b, broad

286 및 223nm에서 리간드와는 다른 흡수를 나타낸다. 兩金屬錯物の λ_{\max} 355nm에서의 흡수는 金屬과 리간드 間의 電荷移動으로 인한 것으로, λ_{\max} 288 및 286nm에서의 흡수는 리간드 自體內의 電子轉移에 기인하는 것으로 보인다. 兩金屬錯物은 可視領域에서도 흡수가 있었다.

2. IR스펙트럼: 리간드와 兩金屬錯物の 吸收帶中 主要部分만 Table I에 表示하였다.

리간드에서는 몇 가지 特性吸收帶를 볼 수 있으며 金屬錯物の 경우는 리간드의 吸收와 거의 비슷하나 Fe錯物에서는 黃酸鹽의 形成으로 側鎖의 $-\text{NH}_2$ 部位의 protonation으로 인한 $\nu(\text{NH}_3^+)$ 이 broad하나 強하게 나타나서 $\nu(\text{N-H})$ 로 인한 吸收를 가리고 있었다. 또 SO_4^{2-} 의 存在도 알 수 있다. Cu錯物에서는 配位水의 $\nu(\text{O-H})$ 을 볼 수 있고 Fe錯物과 더불어 리간드의 C=S 基가 thiol 構造로서 配位하나 配位原子 間은 짝(conjugated) 二重結合이므로^{9b)} C-S 間의 二重結合성이 弱

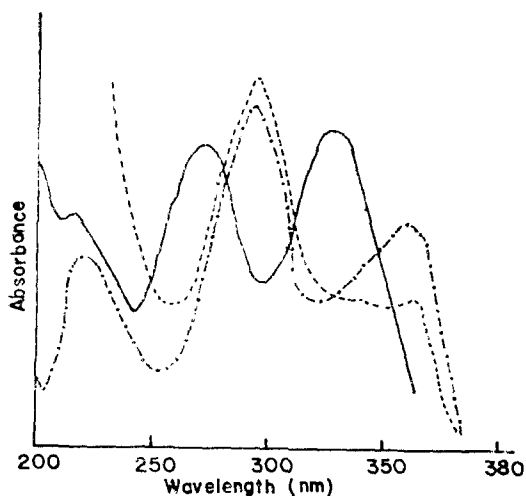


Fig. 1- UV spectra of ligand HL(—), $[\text{Fe}(\text{II})\text{L}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$ (.....) and $[\text{Cu}(\text{II})\text{L}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$ (- · -).

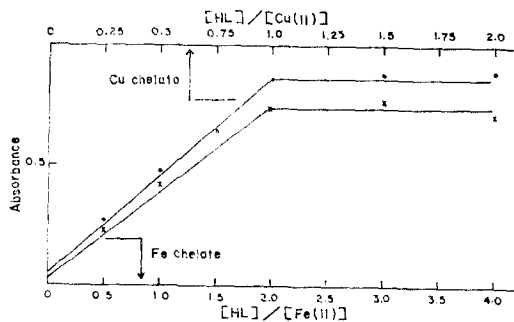


Fig. 2- Ligand-to-metal ratios of the Fe and Cu chelates as determined by mole ratio method.

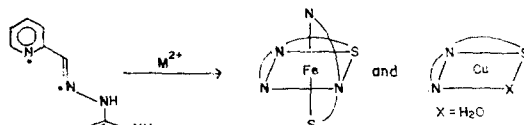


Fig. 3- Structures of the Fe and Cu chelates.

해져서 (C=S로 표시) $\nu(\text{C}=\text{S})$ 로 인한 흡수가 1130cm^{-1} 로 부터 1020cm^{-1} 로 이동해 있다.

金屬錯物の 組成—몰比法으로 결정한 兩金屬錯物の 리간드/金屬比를 나타내는 結果는 Fig. 2와 같다. Fe錯物の 경우 $[\text{HL}]/[\text{Fe}(\text{II})]$ 가 2:1 이상, Cu錯物の 경우는 $[\text{HL}]/[\text{Cu}(\text{II})]$ 가 1:1 이상의 比에서는 吸光度가 一定하다. 따라서 리간드/金屬比가 各各 2:1, 1:1임이 確實하다.

또 리간드의 母化合物인 2-formylpyridine thiosemicarbazone(HL')의 경우 Fe錯物は $[\text{Fe}(\text{II})\text{L}_2] \cdot 2\text{HCl}$ 의 組成을, Cu錯物は Cu鹽으로서 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 使用時 $[\text{Cu}(\text{II})\text{L}'(\text{H}_2\text{O})]\text{OAc}$ 의 組成을 가짐이 알려져 있으므로⁵⁾ 또 元素分析과 IR分光分析의 結果로 부터도 兩錯物は 各各 $[\text{Fe}(\text{II})\text{L}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$ 와 $[\text{Cu}(\text{II})\text{L}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$ 의 組成을 갖는 것을 알 수 있다.

金屬錯物の 立體構造—前記한 HL'의 Fe 및 Cu의 錯物は Fig. 3에서 처럼 리간드의 標한 N와 $>\text{NH}$ 의 H가 C=S基의 S로 移動한 thiol互變異性質體로서 S⁻이 各各의 金屬이온에 配位하여 킬레이트를 이루고 있으므로⁹⁾ 이 경우에도 마찬가지로 配位하여 Fe킬레이트는 六配位 八面體構造를, Cu킬레이트는 四配位 平面四角構造를 가지고 있음이 確實하다.¹⁰⁾

結 論

1. 金屬錯物の 리간드/金屬 比가 Fe錯物は 2:1, Cu錯物は 1:1이었다.
2. 金屬錯物の 組成은 Fe錯物は $[\text{Fe}(\text{II})\text{L}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$, Cu錯物は $[\text{Cu}(\text{II})\text{L}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$ 이다. (L은 리간드(HL)인 4-dimethylamino-2-formylpyridine thiosemicarbazone의 陰이온)
3. 實驗抗癌劑인 리간드와 이것의 兩金屬錯物の 抗癌活性의 比較檢討가 기대된다.

이 論文은 1981年度 文教部 學術研究助成費에 의하여 研究되었으므로 이에 謝意를 表합니다.

文 獻

1. E. Wiltshaw, *Biochimie*, **60**, 925 (1978).
2. J.A. Crim and H.G. Petering, *Cancer Res.*, **27**, 1278 (1967).
3. a) F.A. French, E.J. Blanz, Jr., J.R. DoAmaral and D.A. French, *J. Med. Chem.*, **13**, 1117 (1970);
b) F.A. French, E.J. Blanz, Jr., S.C. Shaddix and R.W. Brockman, *ibid.*, **17**, 172 (1974).
4. K.C. Agrawal, B.A. Booth, E.C. Moor and A.C. Sartorelli, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **15**, 73 (1974).
5. W.E. Antholine, J.M. Knight and D.H. Petering, *J. Med. Chem.*, **19**, 339 (1976).
6. K.C. Agrawal, B.A. Booth, S.M. DeNuzzo and A.C. Sartorelli, *ibid.*, **19**, 1209 (1976).
7. a) E. Ochiai, *J. Org. Chem.*, **18**, 534 (1953);
b) 落合英二, 石川正雄, 有馬洪, *日藥誌*, **63**, 79 (1943).
8. 鈴木郁生, *日藥誌*, **68**, 126 (1948).
9. a) M. Mathew and G.J. Palenik, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6310 (1969);
b) I. Antonini, F. Claudi, P. Franchetti, M. Grifantini and S. Martelli, *J. Med. Chem.*, **20**, 447 (1977).
10. J.M. Knight, H. Whelan and D.H. Petering, *J. Inorg. Biochem.*, **11**, 327 (1979).