

有機鹽基錯化合物的 分析化學的研究 I .

Chlorpromazine Bromothymol Blue Complex 의 分析化學的研究*

金且德 · 沈相赫 · 徐廷炫**

(Received May 20, 1965)

Cha D. Kim, Sang H. Shim and Jung H. Suh: Studies on the Organic Base Complexes and their Application to Analytical Chemistry. I. A Study on the Formation of Chlorpromazine Bromothymol Blue Complex and its Application to Analytical Chemistry.

It has been known that the organic base complexes formed with the anionic acid base indicators are highly soluble in non-polar solvents but relatively insoluble in water. In the work reported here the formation of the complex between chlorpromazine and bromothymol blue was studied and applied it to the determination of the base. The values to determine the binding ratio of the base with the indicator at pH 3.5 obtained from the application of Job's method of continuous variation and mol ratio method were both 1:1. From the application of this reaction to the determination of the base with carbon tetrachloride as the solvent for the extraction, fairly good results have been obtained.

有機鹽基性醫藥品들이 其發色團이 陰 Ion 側에 있는 酸鹽基指示藥인 methyl orange 와 結合하여 無極性溶媒에 可容性인 錯化合物을 形成한다는 것은 Brodie,¹⁻⁴⁾ Fisher⁵⁾, Schaumann⁶⁾ 等に 依해서 報告되어 있다. 著者等은 이들 鹽基性醫藥品과 結合시킬 錯化劑로서 같은 陰 ion 性指示藥인 bromothymol blue 가 매우 優秀하다는 것을 알고 이것과 chlorpromazine 사이에 形成되는 錯化合物에 對해서 其 最適生成條件 即 反應時의 PH, 溶媒의 選擇, 着色錯化合物의 安定性等を 檢討하고 또한 이들의 結合比를 測定한후 分光光度分析法에 依한 chlorpromazine 의 可視部에서의 定量을 試圖하여 比較的 좋은 結果를 얻었으므로 報告하는 바 이다.

試藥 및 裝置

Bromothymol Blue (BTB)† 溶液.— Allied Chemical and Dye Corporation의 National

* 本研究費의 一部는 金에게 주어진 釜山大學校 教授研究基金으로 充當하였음.

** College of Pharmacy Pusan National University, Pusan, Korea.

† The abbreviations used are: BTB, bromothymol blue; CP, chlorpromazine.

Aniline Division 製 BTB USP Indicator 를 그대로 精稱하여 $10^{-3} M$ 의 stock solution 을 만들고 使用時 必要에 따라 10倍로 稀釋하였다.

Chlorpromazine(CP) 溶液. — J.P 品을 B.P. 法⁷⁾ 으로 定量하여 $10^{-3} M$ 의 stock solution 을 만들고 使用時 必要에 따라 10倍로 稀釋하였다.

四鹽化炭素. — 和光純藥工業 Co. 製 試藥一級을 그대로 使用하였다.

緩衝液. — Kolthoff's buffer soln. 을 使用하였으며 其他 試藥들은 모두 試藥一級 또는 特級을 使用하였다.

pH Meter. — Dr. Kuntze pH-meter GVI type.

裝置 Spectrophotometer. — 伊藤超短波 Co. 製 分光光電光度計 QU-3 型, 1cm cell.

實驗結果 및 考察

錯化合物의 吸收曲線 및 生成條件. — 錯化合物의 CCl_4 溶液 吸收曲線을 얻기 爲하여 $10^{-4} M$ CP soln. 2.5 ml 와 $10^{-4} M$ BTB soln. 5.0 ml 를 pH 3.5 의 緩衝液 10 ml 中에서 反應시키고 그것을 CCl_4 10 ml 로서 振盪 抽出하여 抽出液을 CCl_4 를 對照로 해서 其 吸光度를 測定하였다. 其結果는 Fig. 1 과 같으며 極大吸收는 $405 m\mu$ 이다.

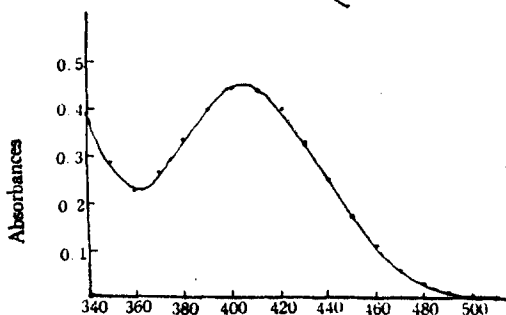


Fig 1. — Absorption spectra of CP-BTB complex in carbon tetrachloride. 2.5 ml of $10^{-4} M$ CP and 5.0 ml of $10^{-4} M$ BTB were taken. Reference: CCl_4

Table 1. — Effect of pH on formation of the complex. 4ml of $10^{-4} M$ BTB and 2 ml of $10^{-4} M$ CP were taken. Volume of CCl_4 for the extraction: 10 ml.

pH	Volume of the buffer soln. (ml)	Absorbance (405m μ)
1.0	10	0.267
1.5	10	0.301
2.0	10	0.332
2.5	10	0.348
3.0	10	0.347
3.5	10	0.347
4.0	10	0.348
4.5	10	0.348
5.0	10	0.340
5.5	10	0.290
6.0	10	0.171

다음에 生成한 錯化合物이 定量的으로 CCl_4 에 轉溶하는 pH 條件을 求하기 爲해서 $10^{-4} M$ CP soln. 2 ml 와 $10^{-4} M$ BTB soln. 4 ml 를 여러가지 pH 에서 反應시켜 四鹽化炭素로서 抽出하여 其 吸光度를 測定한 結果는 Table I 과 같으며 또한 過剩의 BTB 가 이들 pH 에서 四鹽化炭素層에 轉溶하여 吸光度에 어떠한 變化를 미치는지를 보기 爲해서 $10^{-3} M$ BTB soln. 1 ml 를 여러 pH 의 緩衝液 10 ml 에 混合한후 CCl_4 10 ml 로서 振盪抽出하여 CCl_4 層의 吸光度를 $405 m\mu$ 에서 測定한 結果 吸收는 거의 없었다. 以上結果로서 生成된 錯化合物은 pH 2.5 에서 4.5 사이에서 定量的으로 CCl_4 에 移行하며 遊離의 BTB 는 이 領域에서 거의 錯化合物의 吸光度에 影響을 주지 않으므로 pH 2.5 ~ 4.5 가 錯化合物의 生成 및 抽出에 最適 pH 임을 알 수 있다.

溶媒의 選擇.— CCl_4 以外の 汎用되는 無極性溶媒가 같은 目的으로 使用할 수 있나와 與否를 알기 爲하여 CHCl_3 , ethylenedichloride, benzene 의 三種類에 對해서 檢討해본 結果 Table II와 같다. 卽 pH 3.4로 調節된 BTB soln.을 이들溶媒로서 振盪抽出한 후 溶媒層의 吸光度를 測定하였더니 CCl_4 以外는 모두 吸收가 있음으로 mole가 가장 適當하다는 結論을 얻었다.

錯化合物의 結合比.—Job의 連續變化法과 mole ratio法을 適用하여 錯化合物의 組成을 決定하였다. 卽 $10^{-4}M$ BTB soln.과 $10^{-4}M$ CP soln.를 常法에 따라 여러가지의 比로 混合하여 이에 pH 3.5의 緩衝液 10 ml를 加하여 反應시킨후 10 ml의 CCl_4 로서 振盪抽出하여 靜置한후 溶媒層의 吸光度를 405 $m\mu$ 에서 測定하였다.

其 結果는 Fig. 2 및 Fig. 3과 같으며 이 實驗結果 BTB와 CP는 1:1의 錯化合物을 形成함을 알 수 있다.

Table I.—Dissolution of BTB into several solvents. 5 ml of $10^{-4}M$ BTB was taken. Buffer taken: 10 ml (pH 3.5) Solvent taken: 10 ml.

Solvents	Absorbance
Carbontetrachloride	0.002
Chloroform	0.084
Ethylenedichloride	0.096
Benzene	0.650

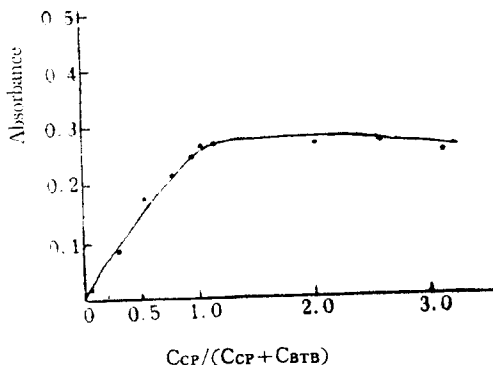


Fig. 2.—Jobs method of continuous variation. $10^{-4}M$ BTB and $10^{-4}M$ CP were used. Reference: Carbontetrachloride

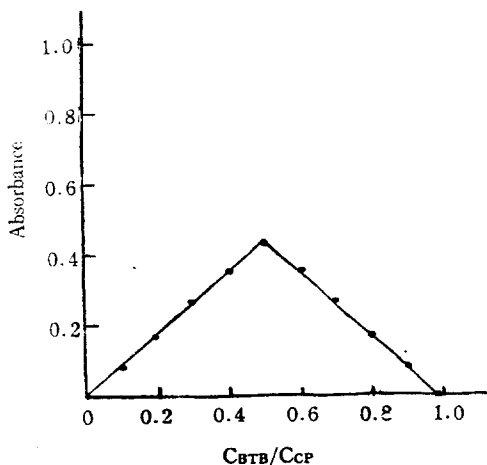


Fig. 3.—Mole ratio method. $10^{-4}M$ BTB and $10^{-4}M$ CP were used. Reference: Carbontetrachloride

呈色의 安定性.—pH 2.5에서 pH 4.5까지 사이에서 反應시켜 生成한 錯化合物을 前述한 바와 같은 方法으로 四鹽化炭素로서 抽出한 溶液에 對해서 抽出후 10分 20分 30分 60分 90分 經過한 溶液의 吸光度를 測定하였는데, 거의 變化가 없었다. 다만 溶媒로서 抽出한

直後는 分離가 나뉘서 溶媒層이 透明하지 않음으로 抽出分離후 적어도 30分을 經過한후 吸光度를 測定하는 것이 좋으리라 思慮된다.

檢量線의 作成.— 10^{-4} M CP soln.를 使用하여 過剩의 BTB 存在下에서 pH 3.5에서 反應시켜 前法에 따라 抽出하고 四鹽化炭素層을 $405\text{m}\mu$ 에서 其吸光度를 測定하며 檢量線을 作成하였다. 其結果 $200\ \mu\text{g}$ 까지는 Beer의 法則에 따름을 알 수 있다.

錠劑의 定量.—市販 S社 chlorpromazine 錠劑(標記量 $157\ \mu\text{g}$)를 本法에 依해 檢量線을 利用하여 測定한 값은 $150 \pm 2.1\ \mu\text{g}$ 이다.

chlorpromazine의 定量法으로 從來 紫外部⁸⁾에서 直接 chlorpromazine의 吸收를 測定하는 方法이 있으나 本法은 可視部에서 再現性 및 正確性이 優秀한 分光光度分析法이라고 思料된다.

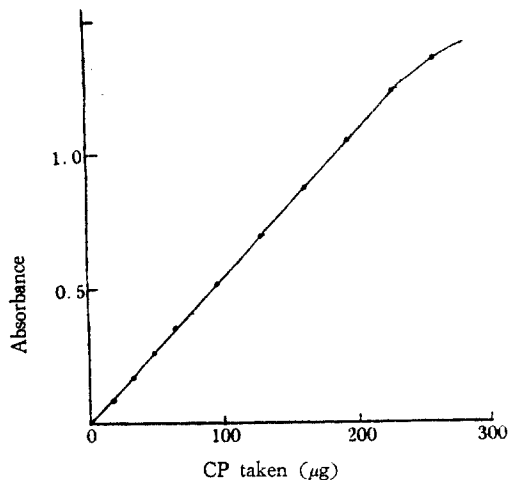


Fig. 4.—Calibration Curve. 10^{-4} M BTB and 10^{-4} M CP were used. pH: 3.5, Wave length: $405\text{m}\mu$, Reference: Carbontetrachloride

REFERENCES

1. Brodie *et al*, *J. Biol. Chem.* **158**, 705 (1945).
2. Brodie *et al*, *ibid* **168**, 327 (1947).
3. Brodie *et al*, *ibid* **168**, 335 (1947).
4. Brodie *et al*, *ibid* **168**, 299 (1947).
5. Fisher *et al*, *J. Pharmacol and Exp. Therap.* **107**, 241 (1954).
6. Schaumann, *Naunyn-schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmac.* **239**, 311 (1960).
7. British Pharmacopeia 162 (1958).
8. Meyer, *Arzneimittel-Forsch.* **7**, 296 (1957).