

Dithiocarbohydrazone류의 합성과 항균작용에 관한 연구(I)

2-Formylpyridine Dithiocarbohydrazone류 및 이들의 Cu(II) 착물

최 보 길

전남대학교 약학대학

(Received April 13, 1986)

Synthesis and Antimicrobial Activity of Dithiocarbohydrazones (I)

2-Formylpyridine Dithiocarbohydrazones and Their Cu(II) Chelates

Bo Gil Choi

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500, Korea

Abstract—In order to study 2-formylpyridine dithiocarbohydrazones (DTCH's) and their Cu(II) chelates as potential effective antimicrobial agents, twelve new compounds of six DTCH's and their Cu(II) chelates were synthesized. The compositions of Cu(II) chelates were determined on the basis of the data obtained from elemental analysis, electronic and IR spectrophotometry, and other method. They were tested for antimicrobial activity *in vitro* against a gram-positive, seven gram-negative bacterial species and three fungal species. DTCH's exhibited high antibacterial activity against the gram-positive *Staphylococcus aureus*, but low activity against the various gram negative bacterial species. In contrast to DTCH's, their Cu(II) chelates exhibited higher antibacterial activity against *St. aureus*, but weaker, if any, activity against the gram-negative bacterial species. Both DTCH's and their Cu(II) chelates showed relatively potent antifungal activity against *Cryptococcus neoformans*, but weak activity against *Candida albicans* and *Candida pseudotropicalis*.

1946년 Domagk 등¹⁾이 *p*-methoxybenzaldehyde thiosemicarbazone이 결핵균의 발육을 억제한다고 발표한 이후 이들 thiosemicarbazone (TSC) 유도체가 다수 합성되어 항균, 항바이러스, 항진균 및 항암작용에 대해 많이 연구되었는데²⁾ 이들 생물활성은 TSC가 생체내 금속과의 chelation기전에 기인하는 것으로 시사되었다.³⁾ Bennis 등⁴⁾은 TSC 및 이들의 Cu chelate를 합성하여 항균력의 비교를, Brockman 등⁵⁾ 다수⁶⁾의 연구자는 2-formylpyridine TSC (PT)유도체의 항암작용을 비교하면서 그 활성발현에 N-N-S tridentate ligand system이 필수적임을 보고하였다. 한편 TSC의 analog인 thiocarbohydrazone (TCH)의 구조를 가진 화합물에 대해서는 TSC보다 늦게 연구되었는데 Wiles 등⁷⁾은 지방족알데히드의

TCH가 항진균효과를, Brockmann 등⁵⁾은 PT와 함께 2-formylpyridine monothiocarbohydrazone의 항암작용을, Rhee 등⁸⁾은 본 연구와는 다른 종류의 mono- 및 dithiocarbohydrazone (각각 MTCH 및 DTCH)를 다수 합성하여 이들 화합물의 항균, 항진균 및 항암작용을 보고하였으며 이들 활성은 TCH가 TSC와 마찬가지로 강한 chelate형성능이 있어 chelation기전에 의해 발현될 것으로 시사하였다. 또한 TCH의 Sn 및 Sb chelate의 항균 및 항진균작용도 보고되고 있다.⁹⁾

따라서 저자는 항균, 항암 등의 생물활성이 우수한 DTCH 및 이들의 금속착물을 개발하기 위하여 PT의 구조는 그대로 보지하며, N-N-S system과 두개의 azomethine linkage를 가진 2-

formylpyridine DTCH류를 합성하고 이들에 Cu²⁺ 염을 작용시켜 Cu(II) chelate를 얻어 이들 구조를 뒷받침할 몇가지 이화학적 성질을 조사하였으며 나아가서는 DTCH의 구조의 차이 및 착물 형성이 생물활성에 미치는 영향에 대한 의견을 얻기 위해 우선 이들의 항균시험을 행하였다.

실험 방법

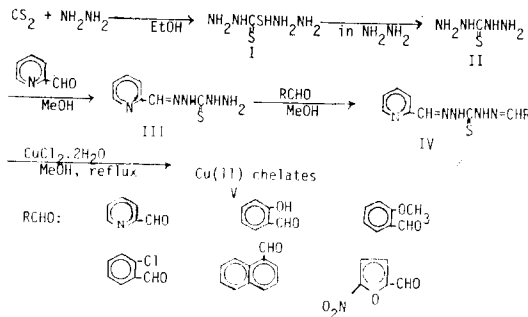
합성—본 연구에서 출발물질, 중간생성물 및 목적하는 화합물의 합성과정을 일괄하여 표시하면 Scheme I과 같다.

1) 2-formylpyridine dithiocarbohydrazone의 합성

a. 2-formylpyridine monothiocarbohydrazone (III)-문헌⁸⁾에 준하여 합성하였다. 즉 문헌¹⁰⁾에 따라 hydrazinium dithiocarbazinate (I)를 거쳐서 얻은 thiocarbohydrazone(II) (15.9g, 0.15mol)를 25% MeOH에 녹인 후 2-pyridine aldehyde (16.07g, 0.15mol)의 MeOH용액을 가하고 78°C에서 1hr 환류하면서 반응시킨 후 실온으로 방치하고 석출된 미황색의 목적물을 DMF-MeOH (1:1)로 재결정하였다.

미황색분말, 수득량 18.14g(62%). mp. 178~179°

b. 2-formylpyridine dithiocarbohydrazone류(IV)-문헌⁸⁾에 준하여 2-formylpyridine monothiocarbohydrazone (III) (3.9g, 0.02mol)을 MeOH에 녹이고 각종의 방향족알데히드 0.04mol을 녹인 MeOH 용액을 가하여 3hr 동안 환류하면서



Scheme I-Synthetic pathway.

반응시킨다음 1/2가량 반응액을 농축시켜 실온으로 방치한 후 석출된 미황색~황색의 목적물을 여취하여 MeOH로 세척하고 Table I에 기재한 용매로 재결정시켰다.

2) Cu(II) chelate (V)의 제조

DTCH 각 3mmol의 MeOH 용액에 CuCl₂·2H₂O을 동량의 MeOH에 녹인 액을 가하고 수욕상에서 70°C로 환류하면서 1hr 반응시키고 실온으로 방치하여 석출한 황록색~암록색의 분말을 MeOH 및 물로 수회 세척하여 건조시켰다.

분석—1) 분광분석—UV스펙트럼은 MeOH에 녹여서 Hitachi 333형의 스펙트로포토메타로, IR스펙트럼은 KBr disk법으로 Perkin-Elmer 598형의 스펙트로포토메타로, ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian FT-80A(80MHz)로 부터 TMS를 internal standard로 하여 얻었다.

2) mole 전도도 측정—Cu(II) chelate를 DMF에 녹여 1×10⁻³M로 하고 25°C에서 전기저항을 측정하여 환산하였다.

Cu(II) chelate의 조성—Cu(II) chelate 중의 [HL]/[L]의 비는 몰비법 및 연속변화법으로 리간드의 영향이 거의 없는 420nm에서 구하였다.

항균시험—한천희석법¹¹⁾을 사용하여 아래와 같은 조건으로 실시하였다.

1) 세균에 대한 항균시험 : 배지—Mueller-Hinton (pH 7.2~7.4), 균주—*Staphylococcus aureus* ATCC 29218 및 4균주(분리균주), *Escherichia coli* ATCC 25922 및 4균주, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 및 4균주, *Klebsiella pneumoniae* 2균주, *Serratia marcescens* 3균주, *Salmonella typhi* 3균주, *Salmonella paratyphi* 3균주 및 *Shigella flexneri* 5균주. 이 8종의 균주를 균집종 24hr전에 Trypticase soy broth에 배양하여 saline으로 100배 희석하여 사용하였다. 배양—화합물 및 control용의 MTCH 각 51.2mg을 각각 DMSO 5ml에 녹이고 같은 용매로 8단계 배수 희석한 후 그 시료용액 2.5ml를 배지 47.5 ml에 가해 균등히 혼합하고 균의 발육에 전혀 영향이 없는 5% DMSO 용액으로 하여 화합물의 농도가 각각 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 및 512 µg/ml로 하였다. 희석균액을 Steers' multiple

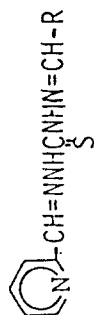


Table I—Some data on

Compound	R	Mp(°C)	Crystn. Solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (Calcd.)			IR(cm ⁻¹)	UV (nm)	H ¹ -NMR(80MHZ, DMSO-d ₆)
						C	H	N			
1		187~ 188	DMF- EtOH	40.8	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ S	54.70 (54.90)	3.90 (4.26)	29.60 (29.56)	ν _{NH} 3120 ν _{CH} 2960 ν _{C=N} 1600	332 332 286 228	δ 8.55-7.68(8H, m, 2 × pyr.) 8.15(2H, s, -NH-CS-NH-) 12.48-11.97(2H, 2 ×
2		178~ 179	acetone	52.6	C ₁₄ H ₁₃ N ₆ O ₅ S	56.40 (56.16)	4.61 (4.35)	23.20 (23.40)	ν _{NH} 3120 ν _{C=N} 1585 ν _{OH} 3260	336 280 233	7.02-6.77(4H, m, phenyl) 8.63-7.16(4H, m, pyr.) 12.50-11.82(1H,
3		167~ 168	CHCl ₃	50.2	C ₁₅ H ₁₅ N ₆ O ₅ S	57.70 (57.49)	4.97 (4.83)	22.60 (22.35)	ν _{NH} 3100 ν _{CH} 2920 ν _{C=N} 1595	335 290 234	3.80(3H, s, -OCH ₃) 7.26-6.76(4H, m, phenyl) 9.87-7.50(4H, m, pyr.)
4		167~ 168	CHCl ₃ - EtOH	40.2	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ SCl	53.10 (52.90)	4.24 (3.81)	22.30 (22.04)	ν _{NH} 3100 ν _{CH} 2980 ν _{C=N} 1575	335 283 234	8.83-7.25(8H, m, phenyl & pyr.) 8.25(2H, s, -NH-CS-NH-) 12.46-11.85(1H,
5		184~ 186	EtOH	47.5	C ₁₈ H ₁₅ N ₆ S	65.00 (64.88)	5.01 (4.54)	21.30 (21.00)	ν _{NH} 3100 ν _{CH} 2950 ν _{C=N} 1590	340 270 232	8.63-6.88(11H, m, naph. & pyr.) 12.46-11.80(1H,
6		222~ 224	DMF- EtOH	52.0	C ₁₂ H ₁₀ N ₆ O ₃ S	45.00 (45.27)	3.46 (3.17)	26.00 (26.41)	ν _{NH} 3160 ν _{C=N} 1595 ν _{NO₂} 1350	350 280 237	8.50-7.25(4H, m, pyr.) 7.90-7.65(2H, d, -NH-CS-NH-) 12.45-11.88(1H,

inoculator로 접종하고 37°C, 24hr 배양하였으며 판정기준은 접종부위의 균의 발육유무를 보아 최저발육저지농도(MIC)를 결정하였다. 이때 대조군으로 MTCH이외에도 클로람페니콜(CP)과 nitrofurantoin(NF)을 택하였다.

2) 진균에 대한 항균시험: 배지—Sabouraud agar, 균주—*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* 및 *Candida pseudotropicalis*, 배양—이들 균주를 접종 48hr진 Sabouraud broth중에서 37°C에서 배양하여 saline으로 희석하여 사용하였으며 화합물의 농도는 32, 64, 128, 256 및 512 μ g/ml가 되도록 상기와 같은 방법으로 평판배지를 만들고 백금 루프로 희석균액을 배지에 접종하여 37°C, 48hr 배양시킨 다음 상기 방법으로 판정하였다.

실험결과 및 고찰

합성화합물의 물리적성상—본 연구에서 합성한 DTCH 및 Cu(II) chelate의 용접, 원소분석 및 분광분석결과 등을 Table I, II에 각각 나타내었다.

DTCH는 미황색 내지는 황색의 결정이며 물에 난용이고 알콜, 아세톤 및 클로로포름에 소량 용해하나, DMF 및 DMSO에는 아주 잘 용해하였다. 한편 Cu(II) chelate의 경우 물 및 대부분의 유기용매에 난용이나 DMF 및 DMSO 등에는 잘 용해하였다. Cu(II) chelate의 몰전도도는 대체로 높은 값을 가지나 물 및 대부분의 유기용매에 난용성이라는 점과 타 문헌치¹²⁾를 비교해 볼 때 중성의 착분자로 판단된다.

분광분석—1) 전자스펙트럼: DTCH는 주로

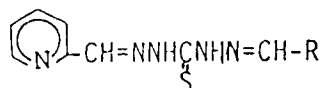

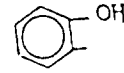
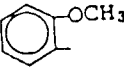
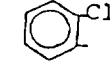
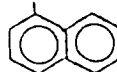
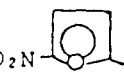


Table II—Some data on Cu(II) chelates of

Compound	R	M _p ^{a)} (°C)	Appearance ^{b)}	Analysis(Calcd.)			M _M ^{c)} ($\Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mole}^{-1}$)	IR (cm ⁻¹)	UV(nm) ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$)	Composition ^{d)}
				C	H	N				
1-Cu		237~ 238	yel gr	36.20 (35.75)	3.58 (3.24)	19.10 (19.25)	80.2	ν_{NH} 3040 ν_{CN} 1605 ν_{OH} 3200 $\nu_{\text{Cu-O}}$ 520	415 345 230	[Cu(HL)Cl ₂]
2-Cu		228~ 229	yel gr	40.00 (40.48)	3.56 (3.40)	16.50 (16.85)	37.7	ν_{CN} 1600 ν_{OH} 3200 $\nu_{\text{Cu-N}}$ 415	415 320 252	[CuLCl]B
3-Cu		214~ 215	gr pow	38.50 (38.68)	4.01 (3.68)	14.80 (15.30)	67.3	ν_{CN} 1590 ν_{CH} 2850 $\nu_{\text{Cu-O}}$ 520	410 342 252	[Cu(HL)Cl ₂]
4-Cu		238~ 239	br pow	36.00 (35.75)	3.01 (3.00)	15.20 (14.90)	50.8	ν_{NH} 3100 ν_{CN} 1590 $\nu_{\text{Cu-O}}$ 515	420 362 340	[Cu(HL)Cl ₂]
5-Cu		232~ 233	violet pow	47.90 (48.10)	3.56 (3.37)	15.57 (15.58)	51.5	ν_{NH} 3100 ν_{CN} 1575 $\nu_{\text{Cu-N}}$ 410	421 335 330	[CuLCl]B
6-Cu		232~ 234	yel gr	33.40 (33.18)	2.98 (2.78)	18.90 (19.34)	17.9	ν_{NH} 3160 ν_{CN} 1580 $\nu_{\text{Cu-N}}$ 410	431 300 276	[CuLCl]B

a) Decomposition temperature, b) gr: green, br: brown, pow: powder, yel: yellowish, c) molar conductance of ca. 10⁻³M solution in DMF, d) B: H₂O

azomethine linkage의 흡수로 생각되는¹³⁾ 330~340nm에서 강한 흡수를 또 270~290nm와 230 nm 부근에서도 흡수를 볼 수 있었다. Cu(II) chelate의 경우는 금속과 리간드간의 전하이동에 기인한 것으로 생각되는 410~420nm에서의 흡수와 리간드자체의 전자전이에 의한것으로 보이는, 따라서 리간드자체의 경우와 유사한 330~350nm, 230nm 부근에서 흡수를 볼 수 있으며 Table II에 기재하지 않은 650nm에서 d-d전이 에 의한 넓고 약한 흡수를 볼 수 있었다.

2) IR스펙트럼 : DTCH는 모두 3100cm⁻¹부근에서 ν_{N-H}가, 2,960~2,980cm⁻¹에서 ν_{C-H}, 1,590~1,610cm⁻¹에서 azomethine linkage의 ν_{C=N}가 각각 나타났고 화합물 2의 경우 phonolic OH에 의한 3,260cm⁻¹에서 ν_{O-H}가, 1,380cm⁻¹에서 δ_{O-H}가 각각 나타났으며 Cu(II) chelate는 3,400cm⁻¹ 부근에서 H₂O의 흡수로 생각되는¹⁴⁾ 넓은 band가 나타났는데 이는 H₂O가 결정수 또는 배위수로 들어 있을 것으로 생각된다. 또한 ν_{C=N}의 흡수가 저파수쪽으로 shift하고 있는데 이것은 Cu(II)이온에 azomethine linkage의 질소원자가 직접 배위함에 기인하는 것으로 볼 수 있다.¹³⁾ 배위가능성이 있는 화합물 2의 phenolic OH는 Cu(II) chelate의 경우 ν_{O-H} 및 δ_{O-H}가 나타나는 것으로 보아 배위에 관여하지 않음을 시사해 주고 있다. 배위수는 결정수와는 달리 800 cm⁻¹ 및 540cm⁻¹에서도 흡수가 나타나는 것으로 알려져 있는데¹⁴⁾ 여기서는 리간드자체가 이 영역에서 복잡한 흡수를 나타내므로 또 Cu(II)와 배위원자와의 진축진동이 600cm⁻¹ 아래에서 일어나므로 확인하기가 어려웠다.

3) NMR 스펙트럼 : 2-formylpyridine MTCH의 -NH-NH₂의 -NH₂ proton peak (δ: 4.95, S)가 DTCH의 경우 사라졌으며 다른 한쪽의 방향족 ring의 proton peak는 pyridyl의 ring proton peak에 인접하거나 일부 겹쳐져 나타났으며 -NH-CS-NH- 및 2개의 -CH=N-의 peak도 각각 나타났다.

Cu(II) chelate의 조성-합성화합물 1 및 3을 리간드로 하여 몰비법 및 연속변화법에 의한 금속-리간드 조성비를 측정된 결과를 각각 Fig.

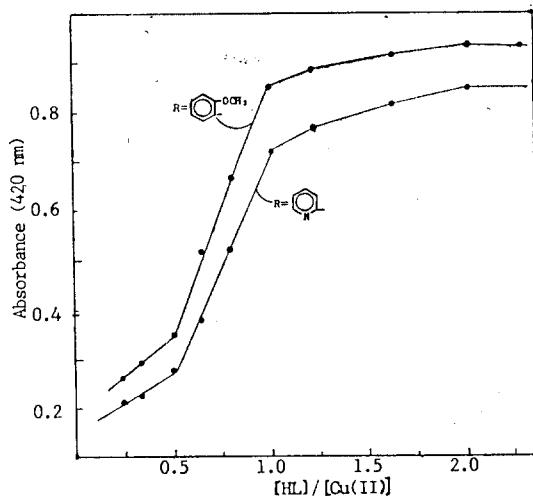


Fig. 1-Ligand-to-metal ratios as determined by the mole ratio method. [Cu(II)]=1×10⁻⁴M

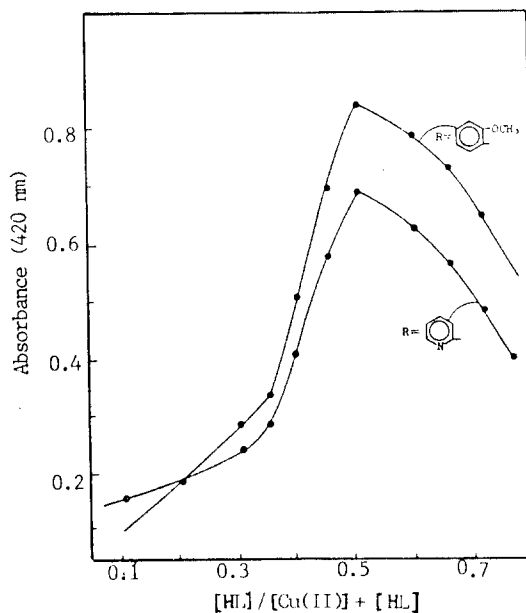


Fig. 2-Mole fraction of ligand as determined by the continuous variation method. [Cu(II)]+[HL]=2×10⁻⁴M


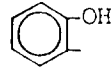
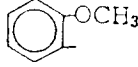

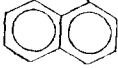
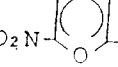
1, 2에 표시했다.

Fig. 1의 몰비법의 경우 두 화합물 모두 [HL]/[Cu(II)]의 비가 0.5까지는 흡광도 증가가 완만하나 그 비가 0.5~1.0 사이에서 매우 급격하고 그 이상에서는 큰 변화가 없었다. Fig. 2의 연

속변화법에서도 같은 경향을 나타내는 데 물분율이 0.5 즉 그 비가 1.0이 될 때까지 증가가 현저하여 plateau에 달하는데 그 이상에서는 감소를 나타낸다. 따라서 실험결과로부터 유추해 볼 때 Cu(II) chelate의 일반적인 조성은 [HL]/[Cu²⁺]의 비가 0.5일 때까지는 Cu(II):HL의 비가 2:1인 chelate가, 그 비가 1.0인 경우는 1:1인 chelate가 생성되는 것으로 생각된다.

이상의 Cu chelate 분석결과를 종합하여 검토하면 전자스펙트럼에서 d-d 전이에 따른 band가 약하지만 나타남을 볼 때 Cu²⁺ (d⁹) 상태임을 알 수 있고 IR 스펙트럼 data에 배위가능성이 큰 phenolic OH가 직접 배위에 관여하지 않음을 봐서 PT와 마찬가지로 N-N-S tridentate ligand system으로 Cu와 결합할 것으로 사료되며 다른 종류의 DTCH의 Cu(II) chelate의 구조에 대한

Table III-Minimal inhibitory concentration (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of DTCH's & their Cu(II) chelates on various microbial species.

Compound	R	Microorganism ^{a)}										
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1		128	256	256	256	256	128	128	128	32	64	512
1-Cu		64	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
2		64	128	256	256	256	64	64	128	32	128	256
2-Cu		32	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	64	>512
3		128	256	256	256	256	128	128	128	64	64	512
3-Cu		512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	128	>512	>512
4		256	256	256	256	512	128	128	256	128	128	128
4-Cu		8	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	<32	128	>512
5		256	256	256	256	512	256	256	256	<32	128	>512
5-Cu		8	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	64	>512	>512
6		16	64	512	512	512	64	64	64	64	256	512
6-Cu		8	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	64	>512	>512
MTCH ^{b)}		64	128	128	128	128	64	64	128	32	64	64
CP		16	8	32	128	128	32	16	256			
NF		8-32	4-16									

- a) A. *Staphylococcus aureus*: ATCC 29218 and isolated 4 strains ("isolated" omitted hereafter)
 B. *Escherichia coli*: ATCC 25922 and 4 strains
 C. *Klebsiella pneumoniae*: 2 strains
 D. *Pseudomonas aeruginosa*: ATCC 27853 and 4 strains
 E. *Serratia marcescens*: 3 strains
 F. *Salmonella typhi*: 3 strains
 G. *Salmonella paratyphi*: 3 strains
 H. *Shigella flexneri*: 5 strains
 I. *Cryptococcus neoformans*: 1 strain
 J. *Candida albicans*: 1 strain
 K. *Candida pseudotropicalis*: 1 strain
 b) MTCH: 2-formylpyridine monothiocarbohydrazone
 CP: chloramphenicol
 NF: nitrofurantoin

보고와 모순이 없다.¹⁵⁾ 따라서 Cu(II) chelate의 구조는 전기전도도측정으로 중성의 착분자라는 점과 원소분석결과와 진자 및 IR스펙트럼 data로 봐서 [Cu(II)(HL)(H₂O)Cl₂] 또는 [Cu(II)L·Cl]일 것으로 추정된다.

항균력시험—그람양성균, 그람음성균 및 진균에 대한 DTCH 및 Cu(II) chelate의 항균력을 Table III에 나타내었다.

DTCH의 경우 그람양성균인 *St. aureus*에 대해서는 MIC가 16~256µg/ml인 반면 그람음성균에 대해서는 64~256µg/ml로 그람양성균에 항균효과가 더 높았으며 화합물 6은 그람음성균에도 항균력이 비교적 높았다. Cu(II) chelate의 경우 그람양성균에 대해서는 3-Cu를 제외하고는 DTCH 자체보다도 더 강력하였으며 그람음성균에는 512µg/ml의 농도에서도 균의 억제력을 볼 수 없었다. 진균의 경우 *Cryptococcus neoformans*에 대해서는 DTCH 및 Cu(II) chelate 모두 항균력이 높았고 *Candida*속에 대해서는 비교적 낮았으며 DTCH와 Cu(II) chelate의 항균력의 차이는 분명하지 않았다. 이상의 항균실험결과를 검토해 보면 DTCH 중 5-nitrofurfural의 DTCH가 그람양성균 및 음성균에 대해 높은 것은 일반적으로 항균작용을 나타내는 5-nitrofurfuryl기의 기여가 큰 것으로 생각된다.¹⁶⁾

그람음성균에 대해 Cu(II) chelate가 리간드인 DTCH보다도 효과가 낮은 것은 Cu(II)-TSC와 마찬가지로 Cu(II) chelate의 상태에서 배지에의 난용성, 세포막투과도의 차이 및 미생물의 필수금속에 대한 chelate 형성능의 결핍 등으로 인한 환성의 상실등⁴⁾으로 설명가능하나 같은 조건하에서 그람양성균인 *St. aureus*에 대한 Cu(II) chelate의 항균력의 증대는 위의 추정으로 해석할 수 없는 작용기전이 다른 것으로 생각되며 그람양성균 및 음성균에 대한 이러한 선택성의 차이는 항균제인 8-hydroxyquinoline에 Cu²⁺를 동수 첨가시 그람양성균에는 항균력이 훨씬 강력하나 그람음성균에는 효과의 감소를 가져온다는 Albert^{17a)}와 上野^{17b)}의 보고와 본 실험결과와 일치한다.

결 론

1. 문헌에 준하여 합성한 2-formylpyridine monothiocarbohydrazone과 방향족 알데히드를 반응시켜 6종의 새로운 2-formylpyridine dithiocarbohydrazone을 얻고 이들을 각각 리간드로 하여 Cu(II)염을 작용시켜 얻은 Cu(II) chelate등 12종을 합성하였으며 몇가지 분석결과를 기초로 Cu(II) chelate의 구조를 추정하였다.

2. 여기서 합성한 화합물 1~6은 그람양성균인 *St. aureus*에 대해서는 비교적 항균효과가 높았으나 그람음성균에는 다소 낮았다. 그러나 화합물 6 (2-formylpyridine-5-nitrofurfural dithiocarbohydrazone)은 양자에 대해서 효과가 높았다. Cu(II) chelate는 그람양성균에는 3-Cu를 제외하고는 DTCH 보다도 항균력이 높았으나 그람음성균에는 DTCH보다 항균력이 약하여 512µg/ml에서도 균의 발육이 억제되지 않았다.

진균인 *Cryptococcus neoformans*에 대해서는 PTCH 및 Cu(II) chelate 모두 항균력이 비교적 높으나 *Candida albicans* 및 *Candida pseudotropicalis*에 대해서는 Cu(II) chelate가 DTCH보다도 항균력이 오히려 낮은 경향을 나타내었다.

감사의 말씀

이 연구를 지도해 주신 영남대학교 약학대학 김종윤 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Domagk, G., Behenisch, R., Mietzsch, F., and Schmidt, H.: *Naturwissenschaften*, 33, 315 (1946).
- 2a) Chough, Y.S., and Kim, M.Y.: Syntheses of N-piperidinothiosemicarbazones and morpholinothiosemicarbazones and their antimicrobial and anticancer activities. *J. Pharm. Soc. Korea*, 17, 147 (1973).
- 2b) Gingras, B.A., Colin, G., and Bayley, C.H.: Antifungal activity of thiocarbazones. *J. Pharm.*

- Sci.*, **54**, 11 (1965).
- 2c) French, F.A., Blanz, E.J., and Doamaral, J.R.: The carcinostatic activity of thiosemicarbazones of formyl heteroaromatic compounds. *J. Med. Chem.*, **9**, 585 (1966).
- 3a) Carl, E., and Marquardt, P.: *Z. Naturforsch.*, **46**, 280 (1949).
- 3b) Sartorelli, A.C., Agrawal, K.C., and Moore, E.C.: Mechanism of inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by α -(N)-heterocyclic aldehyde thiosemicarbazones. *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 3119 (1971).
- 4) Benns, B.G., Gingras, B.A., and Bayley, C.H.: Antifungal activity of some thiosemicarbazones and their copper complexes. *Appl. Microbiol.*, **8**, 353 (1960).
- 5) Brockman, R.W., and Thomson, J.R.: Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones and thiocarbohydrazone. *Cancer Res.*, **16**, 167 (1956).
- 6a) Antholine, W., Knight, J., Whelan, H., and Petering, D.H.: Studies of the reaction of 2-formylpyridine thiosemicarbazone and its iron and copper complex with biological systems. *Mol. Pharmacol.*, **13**, 89 (1976).
- 6b) French, F.A., and Blanz, E.J.: α -(N)-formylaromatic thiosemicarbazones. *J. Med. Chem.*, **17**, 172 (1979).
- 7) Wiles, D.M., and Suprochuk, T.: The preparation and fungistatic properties of thiosemicarbazones. *J. Med. Chem.*, **13**, 323 (1970).
- 8) Rhee, Shanghi: Syntheses and evaluation of antimicrobial-antitumor activities of methylthiosemicarbazones and thiocarbohydrazones. *J. Pharm. Soc. Korea*, **16**, 162 (1972).
- 9) Srivastava, T.N., Sen. Gupta, A.K., and Jain, S.P.: Biological activities of some Schiff base complexes of organo-tin and antimony chlorides. *Bokin Bobai*, **9**, 285 (1981).
- 10) Audrieth, L.F., Scott, E.S., and Kippur, P.S.: Hydrazine derivatives of the carbonic acids. *J. Org. Chem.*, **19**, 733 (1954).
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Tentative Standard M7-T. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Vol. 3, No. 2 p. 39 (1983).
- 12) Geary, W.J.: The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coord. Chem. Rev.*, **7**, 81 (1971).
- 13) Lehtinen, M.: Studies on the Schiff bases of medicinal sulfonamides and formation and properties of their transition metal chelates. *Ann. Acad. Sci. Fenn.*, Ser. A II, 194 (1981).
- 14) Nakamoto, K.: Infrared spectra of inorganic and coordination compounds. John Wiley & Sons. New York pp.226 (1978).
- 15) El-Sayed Laila, El-Toukhy Ahmed, Kady, N. El., and Iskander M.F.: Coordination compounds of hydrazine derivatives with transition metals. part 21. *Transition Met. Chem.*, **5**, 293 (1980).
- 16) Tazima, Y., Kada, T., and Murakami, A.: Mutagenicity of nitrofurantoin derivatives including furoylamide, a food preservative. *Mutation Research*, **32**, 55 (1975).
- 17a) Albert, A.: *Biochem. J.*, **47**, 531 (1950); *ibid.*, **50**, 690 (1952). *ibid.*, **54**, 646, (1953).
- 17b) 上野高正, 日薬誌, **76**, 831, 839, 925 (1956).