

N-4-살리실로아미도-2-아미노-6-피페리디노피리미딘 3-옥사이드 · 철(III) 착체의 물성 및 지시약적 응용성

이종필* · 신준수 · 김경순 · 홍선표 · 김경호** · 김박광#

서울대학교 약학대학, *식품의약품안전본부, **강원대학교 약학대학

(Received October 8, 1996)

Properties and Application as the Indicator of N-4-Salicyloamido-2-Amino-6-Piperidinopyrimidine 3-Oxide Fe(III) Complex

Jong Pill Lee*, Joon Su Shin, Kyoung Soon Kim, Seon-Pyo Hong
Kyeong Ho Kim** and Bak-kwang Kim#

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

*Korea Food and Drug Administration, Division of natural medicines standardization, Seoul 122-070, Korea

**College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

Abstract—The combinations of N-4-salicyloamido-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (Salmi) and two transitional metals were colored. Among metals, Fe(III) made a distinct colored complex with Salmi. The mole ratio of Salmi and Fe(III) in the complex was 1:1. This Salmi-Fe(III) complex was re-crystallized in Hexane/Acetone(=10/1, v/v) and investigated its physico-chemical properties. The color of this complex was changed by pH: deep violet pink in acids, orange in neutral, and yellow in bases. The range of color change was approximately 0.7 pH unit. Acid-base titration of various acidic or basic drugs using Salmi-Fe(III) complex as an indicator showed good accuracy and reproducibility.

Keywords □ N-4-salicyloamido-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide- Fe(III) complex, synthesis, properties, indicator.

N-4-salicyloamido-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (Salmi, 살미)는 말초혈관 확장작용을 갖는 미녹시딜¹⁾에 각각 박리작용이 있는 살리실산⁶⁾을 축합반응시켜 김 등⁷⁾이 합성한 살리실산의 유도체이다.

한편, 살리실산과 그 유도체인 acetylsalicylic acid, salicylaldehyde, sulphasalicylic acid, salicylaldehyde, N,N'-disalicylideneethylenediamine 및 salicylhydroxamic acid 등과 같은 리간드는 철, 구리, 니켈 등 많은 무기 금속과 킬레이트반응하여 쉽게 착체를 형성한다고 알려져 왔다.⁸⁻¹⁴⁾ 특히 철은 1,10-phenan-

throline, ferroin, 8-hydroxylquinoline, saponine, 2,4,6-tripyridyl-s-triazine 등과 반응하여 뚜렷한 색깔변화를 나타내므로 이를 이용하여 수돗물 등 여러 시료 중에 함유된 철의 분석에 이용되고 있다.¹⁵⁻²¹⁾

또한 염화제이철용액은 페놀성 수산기를 갖는 화합물과 정색 반응하여 여러 색깔로 변색된다고 하였으며,²²⁾ ortho위치에 CHO, COR, COOH, COOR 등의 착체형성을 돕는 그룹이 있는 유기물은 수용액뿐만 아니라 메탄올용액에서도 정색반응하는 것으로 알려져 있다.²³⁾ Soloway 등²⁴⁾은 salicylic acid, phenylsalicylate, methylsalicylate, n-butylsalicylate, salicylaldehyde, sulfosalicylic acid, 3,5-dinitro-salicylic acid 와 여러 페놀기를 갖는 물질에 대한 염화제이철의 정색반응에 대

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7841 (팩스) 02-878-1652

하여 보고하였다.

그러므로 페놀성 수산기를 갖고, ortho위치에 COR 기가 있는 살미도 염화제이철용액과 정색반응이 기대되어, 살미 메탄올용액에 염화제이철용액을 가해 보니 즉시 선명한 적자색으로 발현되었다. 살미의 금속착체에 관한 연구의 일환으로 수 종 금속의 산성용액에 살미의 메탄올용액을 가해 본 결과 철, 구리 등이 철과 착체를 형성하였다. 이들 금속착체 중 우선 철 착체의 물성을 알아보고자 철 착체를 합성하여 용해도, 액성 영향, 결합비, 경시변화 등을 조사하고, spectroscopy 등 자료로부터 그 구조를 추정하였으며, 철 착체중의 Fe(III) 함량을 킬레이트적정법을 써서 정량하였다.

또한, 철 착체는 액성에 따라 산성용액에서는 적자색, 중성용액에서는 등황색, 그리고 알칼리용액에서는 황색으로 변색되며, 가역적인 반응이었으므로, 산·염기 지시약 용도로서의 응용성에 대하여 검토한 바 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기 - 살미는 김 등⁷⁾의 방법으로 합성한 다음 메탄올로 재결정하였으며 각 금속이온 수용액은 Fe(III), Cu(II) 등의 염산염 또는 질산염을 증류수로 적당히 녹여 만들었다.

완충액은 Elving 방법²⁵⁾에 따라 pH 1~12를 조제하였고, 탈이온수는 NANOpure (Barnstead)을 사용하여 정제한 후 원자흡광도법에서 금속이온이 전혀 검출되지 않은 것을 사용하였다. 박층 크로마토그래프용 precoated plate는 Kieselgel 60F₂₅₄ (Merk, Art. 5554), NMR용 DMSO-d₆, CDCl₃ 및 D₂O는 Aldrich사 제품을 사용하였고, 정량에 사용된 salicylic acid 등 18종의 의약품은 국립보건원의 정량용 원료를 분양 받았고, 그외 사용된 시약은 시판 특급품을 사용하였다. 기기는 Element analyzer (Carlo Erba EA 1108), UV-Spectrophotometer (Valian DMS200), IR-Spectrophotometer (Perkin-Elmer Series 1600), NMR Spectrometer (Jeol JNM-GSX 400, (400MHz)), MS Spectrometer (Jeol JMS AX 505WA), pH meter (Orion model 920A) 및 Electrothermal capillary melting point apparatus를 사용하였다.

금속 착체 형성 - 살미 메탄올용액(1×10^{-4} M) 5 ml 을 시험관에 넣고 여기에 각 금속 수용액(1×10^{-4} M) 5 ml을 가한 결과, Fe(III)은 적자색, Cu(II)은 녹색을 나타내었다. 다른 금속들은 선명한 변화를 나타내지 않았다.

철 착체 합성 - 살미 165 mg을 정확히 취하여 50 ml 용량플라스크에 넣고 메탄올 30 ml를 가하여 초음파 진탕하여 현탁시킨 다음 이 액에 염화제이철 메탄올용액 (5.28×10^{-2} M) 10 ml를 넣고 다시 초음파 진탕하여 반응을 완료시키고 메탄올로 표선을 맞춘 후 여과하여 여액을 감압농축하였다. 잔사에 인산염완충액 200 ml를 넣고 디클로로메탄 100 ml씩 2회 추출한 다음 증류수 100 ml로 세정하고, 상분리 여지와 무수황산나트륨을 통과시켜 얻은 여액을 감압농축하였다. 잔사를 감압 데시케이터에서 건조시킨 다음, 아세톤에 녹이고 헥산을 가하여 재결정한 후 헥산으로 세정하고 감압건조하여 적자색 비결정성 분말을 얻었다. 이때 생성물의 수율은 대략 90%였으며, Kieselgel 60 F₂₅₄ TLC판상에서 MeOH:CHCl₃ (1:1 v/v)의 전개용매로 TLC했을 때, 적갈색을 나타내었으며 Rf값은 0.66이었다.

실험결과 및 고찰

철 착체 구조 - 철 착체의 UV 흡수스펙트럼에 있어서의 최대 흡광파장은 메탄올용액 및 디클로로메탄용액

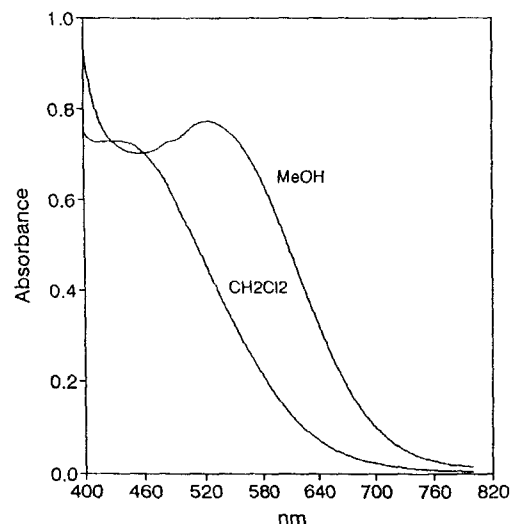


Fig. 1. Absorption spectra of Salmi-Fe(III) complex in MeOH and dichloromethane.

의 경우 각각 522 nm와 444 nm 이었고, MS 스펙트럼은 EI(70eV)에서 313(M-FeCl₂-O), 207, 193, 164, 84의 피이크가 나타났으며, FAB에서는 329(M-FeCl₂), 313(M-FeCl₂-O)의 피이크가 나타났다. ¹H-NMR 스펙트럼에서는 Fe(III)와 결합전 δ 7.5~7.1 ppm에서 나타난 NH₂가 δ 8.1~8.2 ppm으로 약 0.7 ppm 저자장 shift하였으며, D₂O로 치환한 경우에는 δ 8.1~8.2 ppm의 NH₂ 피이크가 소실되는 것으로 보아 철 착체에는 NH₂가 유리된 상태로 존재함을 알 수 있었다. 결합으로 인해 영향을 많이 받는 aromatic proton들과 CONH의 proton은 Fe(III)의 직접적인 영향으로 피이크가 거의 나타나지 않았으나, 결합 부위로부터 멀리 떨어진

어진 piperazine의 10개의 proton들은 Fe(III)의 영향으로 완전히 분리되어진 양상으로 나타났다.

살미의 구조로 보아 철과 배위결합될 가능성은 페놀성 OH와 -CO-R쪽에 결합하거나 pyrimidine ring의 N-O와 2-NH₂쪽에 결합하는 것으로 생각할 수 있다.

IR 흡수스펙트럼에 있어서 살미의 C=O기 신축진동에 의한 흡수는 1685 cm⁻¹ 근처에 나타나고 있으나, 착체의 경우는 1636 cm⁻¹ 부근으로 31 cm⁻¹정도 낮은 진동수 쪽으로 이동된 것으로 보아 C=O기의 산소가 철과 배위되었음을 추정할 수 있다. 그리고 살미는 1646, 1522, 1340 cm⁻¹ 근처에 제이급 amide NH 변각진동을 강하게 나타내지만, 철 착체는 1636, 1508, 1327 cm⁻¹ 근처에 나

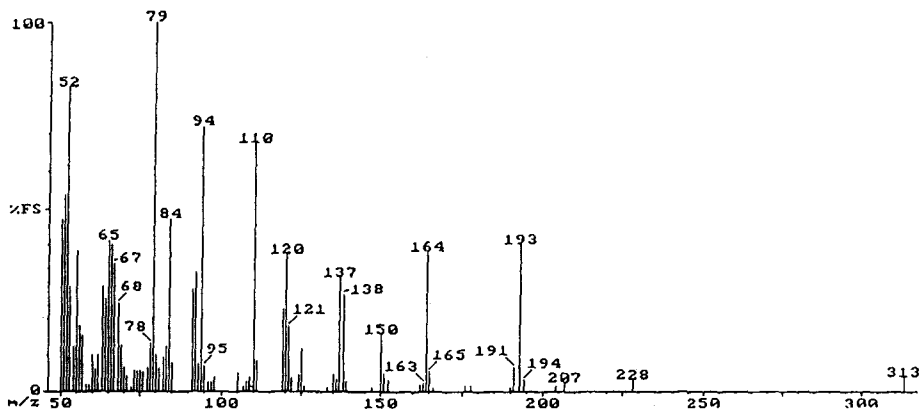


Fig. 2 — MS spectrum of Salmi Salmi-Fe(III) complex. (EI, 70eV)

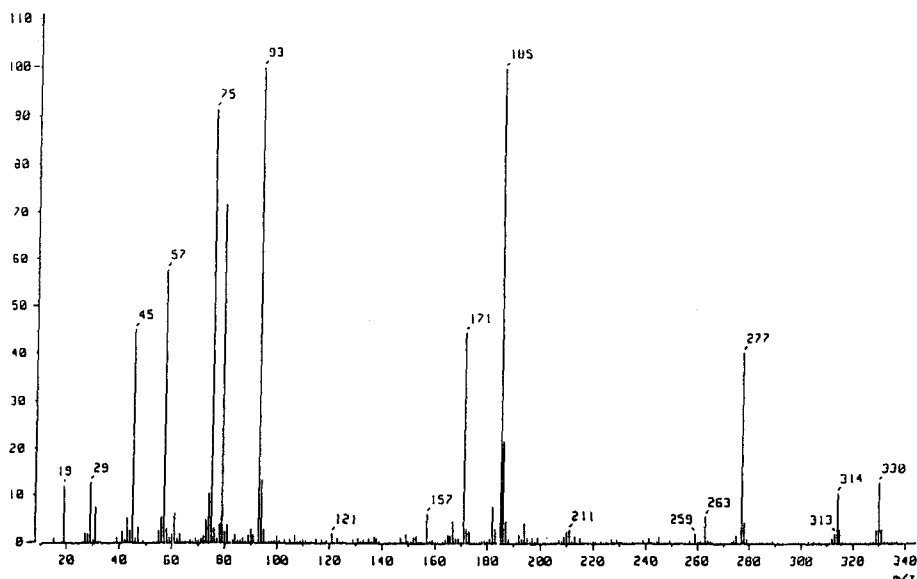


Fig. 3 — FAB-MS spectrum of Salmi Salmi-Fe(III) complex.

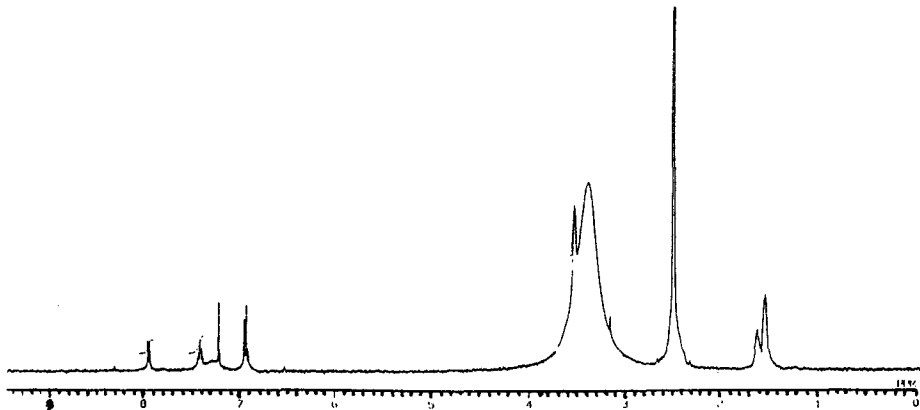


Fig. 4 — ¹H-NMR spectrum of Salmi. (400MHz, DMSO-d₆)

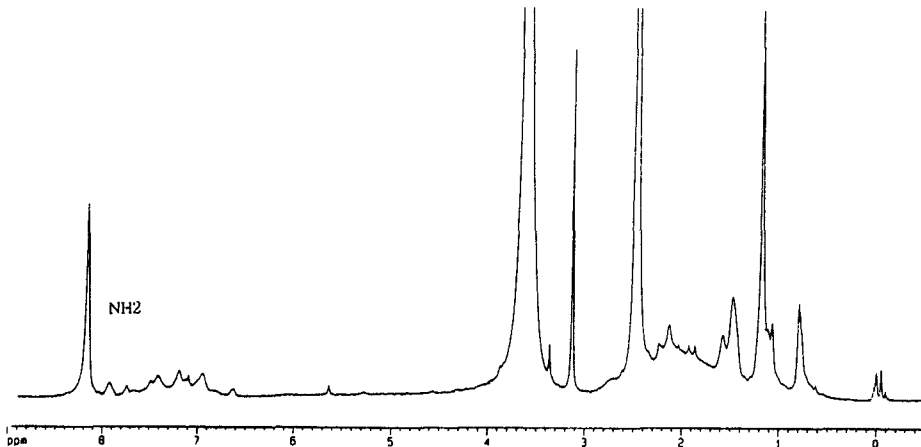


Fig. 5 — ¹H-NMR spectrum of Salmi-Fe(III) complex. (400MHz, DMSO-d₆)

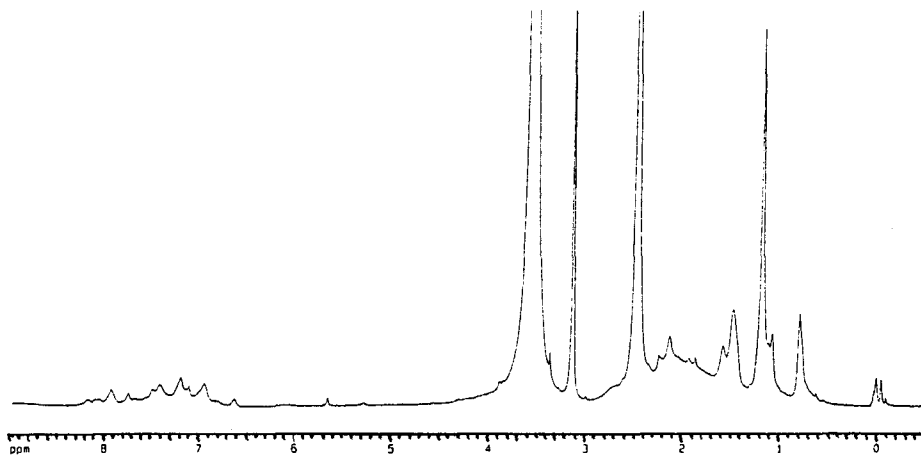


Fig. 6 — ¹H-NMR spectrum of Salmi-Fe(III) complex. (400MHz, DMSO-d₆, D₂O exchange)

타내어 제이급 amide 근처에 철과 결합된 형태임을 나타내고 있다. 또한 유리 아민피이크가 존재하므로 Fe

(III)은 페놀성 OH와 C=O에 결합될 가능성이 더 크다. 그리고 IR 흡수스펙트럼에서 C=O 피이크와 벤젠환의

수소 피크가 크게 변하는 것을 미루어 보아 Fe(III) 결합 부위쪽으로 벤젠환이 근접된 구조로 생각되었다.

그리고 유사구조를 가진 화합물인 salicylic acid, salicylanilide, salicylamide, minoxidil, minamyl 및 acetylsalicylic acid 용액과 염화제이철과의 변색을 관찰한 결과(Table I), 페놀성 OH와 -COOH기가 있는 salicylic acid는 남청색, 페놀성 OH 및 -CO-NH-기가 있는 salicylanilide는 흑자색, 페놀성 OH와 -CO-NH₂기가 있는 salicylamide는 청자색을 띄어, 페놀성 OH와 -CO-R쪽에 결합 가능성을 나타내었다. Minoxidil의 경우 염화제이철과 반응하여 적자색을 나타내어 pyrimidine ring의 N→O와 2-NH₂ 또는 4-NH₂쪽에 Fe(III)의 결합이 예상되나, N→O와 4-NH₂만을 가진 minamyl에서는 색깔변화가 없기 때문에 2-NH₂가 결합에 관여하는 것으로 생각된다. salmi의 경우 2-NH₂기를 가지고 있으므로 이 위치에 Fe(III)이 결합할 가능성이 있으나, 위의 MS, IR 및 ¹H-NMR 스펙트럼 등의 결과로부터 살미와 철(III)이 결합되는 부위는 페놀성 OH와 -CO-R 쪽으로서 Scheme 1과 같은 구조로 추정되었다.

C₁₆H₁₈O₃N₅FeCl₂ (mol.wt. : 455)

Anal. Cal. (%) : C 42.20%, H 3.96%, O 10.55%,

N 15.38%, Fe 12.27%

Found(%) : C 45.05%, H 4.48%,

N 14.81%, Fe 12.53%

m. p. : 165~170°C

수득율 : 90 %

T L C : Rf 0.66 (CHCl₃:MeOH=1:1 v/v,

Kieselgel 60 F₂₅₄,

발색 : UV 254 nm)

UV λ_{max} (MeOH) : 522 nm

UV λ_{max} (CH₂Cl₂) : 444 nm(ε=3.32×10³ l, mol⁻¹,cm⁻¹)

IR ν_{max} (KBr), cm⁻¹ : 3471(NH₂), 3313(?), 2948,

2890, 2360, 1654 (C=O), 1636, 1605, 1578,

1508, 1447, 1327(C-N or C-O), 1259(N→O),

1212(C-O), 1105, 1070, 780(NH oop)

MS (EI+, 70eV, Rel.Int) : 313(3.34)[M-FeCl₂-

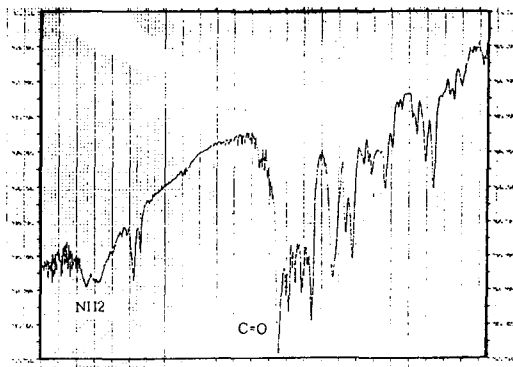
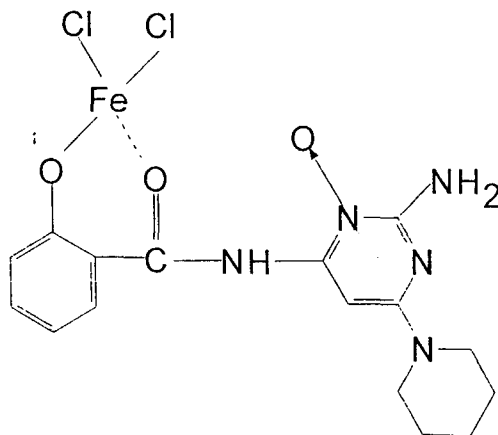


Fig. 7 — IR spectrum of Salmi-Fe(III) complex. (KBr)



Scheme I — Structure of Salmi-Fe(III) complex.

Table — I Color change of some compound by FeCl₃ in MeOH

FeCl ₃ sol.	MeOH Color	Radical	OH	CONH or CONH ₂	N→O	4-NH ₂	2-NH ₂	COOH	OAc
Salmi		적자색	0	0	0	-	0	-	-
Minoxidil		적자색	-	-	0	0	0	-	-
Minamyl*		황 색	-	-	0	0	-	-	-
Acetylsalicylic acid		황 색	-	-	-	-	-	0	0
Salicylic acid		남청색	0	-	-	-	-	0	-
Salicylamide		흑자색	0	0	-	-	-	-	-
Salicylanilide		청적자색	0	0	-	-	-	-	-

* Minamyl : N-2-cinnamylamido-4-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide

0), 207(2.23), 193(42.23), 164(38.88), 110 (68.88), 94(72.21), 84(47.76), 79(100), 52 (82.21)

철 착체의 성질

용해도 및 경시변화 - 철 착체 1 mg을 용해시키는데 필요한 용매량은 디클로로메탄 0.2 ml, DMF 0.2 ml, THF 0.2 ml, CHCl₃ 0.3 ml, 메탄올 0.1 ml, 에탄올 1.5 ml, 아세톤 1 ml, 벤젠 5 ml, 디에틸에테르 20 ml 였으며, 헥산 및 물에는 불용이었다. 용점은 165~170°C 이었고, 살미 용액에 Fe(III) 용액을 넣어 조제한 철 착체 메탄올용액을 실온에 24시간 이상 방치한 후 흡광도를 측정 한 결과 경시변화는 없었다.

pH 영향 - 10개의 10 ml 용량플라스크에 살미 메탄올용액 (2.5×10⁻³M)과 Fe(III) 수용액(FeCl₃ 6H₂O, 2.5×10⁻³M)을 각각 2 ml씩 넣고 pH 1.2~13.4인 완충액으로 각각 표선을 맞춘 다음 액성변화에 의한 변색 및 흡광도에 미치는 영향을 증류수를 대조로 최대 흡광파장 522 nm에서 흡광도를 측정 검토하였다.

철 착체는 Table II와 같이 강산성에서 무색, pH 2~5에서 선명한 적자색, pH 5.9~7.1에서 오렌지색, pH 9~10에서는 황색을 나타내었다. 그리고 최대 흡광파장 522 nm에서 흡광도를 측정 한 결과 pH 2~5일때 가장 높은 흡광도를 나타내었고, pH 5.9~7.1에서는 감소하는 경향이 있었으나, pH 9~10에서는 더 이상 감소하지 않고 거의 일정한 값을 나타내었다.

검량선 작성 - 1×10⁻³M 철 착체 메탄올용액 (0.01 N-HCl 1적을 가해 녹인 후 메탄올로 조제) 1~7 ml를 각각 10 ml 용량플라스크에 취해 메탄올로 표선을 맞추어 최대 흡광파장인 522 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성한 결과 검량선식은 Y=1.491×10³X-0.0104 (상관계수:0.9999)였다.

Table II— Color changes of Salmi-Fe(III) complex by pH

pH	Color	pH	Color
2.1-4.5	violet pink	13.4-13.1	pale yellow
5.2	violet red	12.8-10.0	yellow
5.5	dark orange	9.0	deep yellow
5.6	deep orange	8.0-7.5	light orange
5.9-7.1	orange	7.1-6.1	orange
7.6-8.5	light orange	5.4	dark orange
9.4	deep yellow	5.1	violet red
10.0-13.1	yellow	4.5-2.0	violet pink
13.4	pale yellow	1.2	clear

그리고 철 착체 분말 10 mg을 정확히 취해 25 ml 용량 플라스크에 넣고 디클로로메탄으로 표선을 맞추어 8.15×10⁻⁴M의 표준원액을 조제한 후, 이 액 1, 3, 5, 7 ml를 각각 10 ml 용량플라스크에 취해 디클로로메탄으로 표선을 맞춘 다음 디클로로메탄을 대조로 최대 흡광파장 444 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성한 결과 검량선식은 Y=2.788×10⁴X-0.0188 (상관계수: 0.9999) 였다.

결합비 - 살미와 Fe(III)의 결합비는 몰비법과 연속 변화법을 이용하여 각각의 시료용액을 최대 흡광파장 522 nm에서 흡광도를 측정하여 작성한 결과 모두 1:

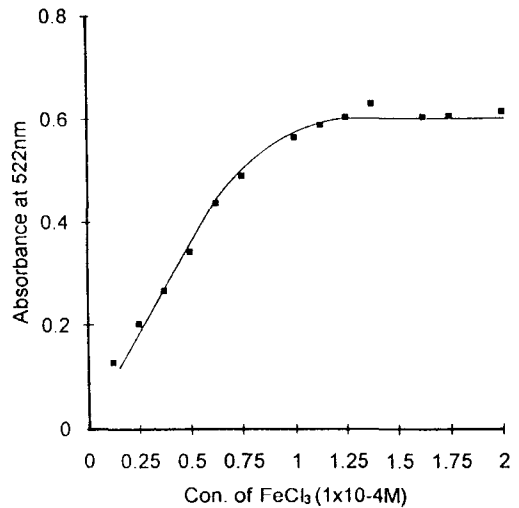


Fig. 8— Mole ratio of Salmi-Fe(III) complex in MeOH.

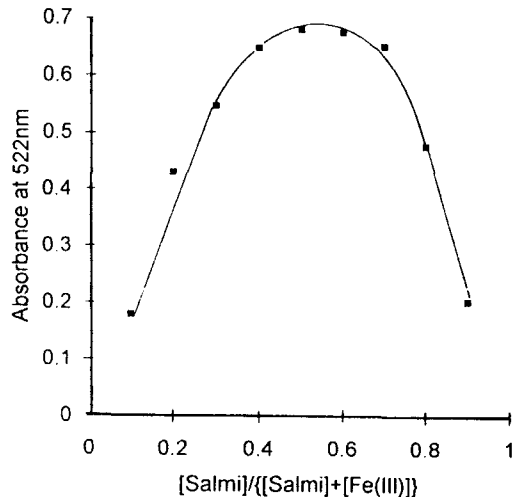


Fig. 9— Continuous variation method of Salmi-Fe(III) complex in MeOH.

1의 몰비였다.

해리정수 및 생성정수 - 해리정수는 몰비법의 흡광도곡선과 철 착체농도를 이용해서 다음식에 의해 계산한 결과 1.51×10^{-6} 이었다.

$$[Mx] = \frac{A}{A_m} \times C$$

$$K_1 = \frac{[M] \times [x]}{[Mx]}$$

$$= \frac{(1 - \frac{A}{A_m})^2 \times C^2}{\frac{A}{A_m}} = \frac{(1 - \frac{A}{A_m})^2 \times C}{\frac{A}{A_m}}$$

K_1 = 해리 정수

C = 착체의 몰 농도

A_m = 이론 흡광도

A = 실측 흡광도

생성정수는 연속변화법의 흡광도 곡선과 철 착체의 검량선을 이용해서 다음 식에 의해 계산한 결과 4.48×10^5 이었다.

$$K_2 = \frac{[ML]}{(C_{MA} - [ML])(C_{LA} - [ML])}$$

$$= \frac{[ML]}{(C_{MB} - [ML])(C_{LB} - [ML])}$$

K_2 = 생성 정수

$[ML]$ = 착체의 몰 농도

C_{MA} = 살미의 농도

C_{LA} = 철(III)의 농도

액성에 따른 추출효과 - 철 착체 메탄올용액을 증류수로 희석한 후 여러 유기용매로 추출한 결과 디클로로메탄등 알킬클로라이드계 용매에서 유기층으로 이행이 양호하였으므로 이후 실험에서는 디클로로메탄을 사용하였으며, 그리고 pH에 따른 추출영향을 검토하였다. 즉 철 착체메탄올용액 ($1 \times 10^{-2} M$) 1 ml 13개의 25 ml 용량플라스크에 넣고, 완충액 (pH 2, 4.4, 4.8, 5.2, 5.6, 6.0, 6.4, 6.8, 7.2, 7.6, 8, 10)으로 표선을 맞춘 다음 100 ml 용량의 분액깔때기에 옮겨 디클로로메탄 25 ml씩 2회 10분간 추출하고, 유기층만 모아서 감압농축하였다. 여기서 얻은 잔사에 디클로로메탄 10 ml를 넣어 다시 녹인 후 디클로로메탄을 대조로 하여 λ_{max} 444.0 nm 흡광도를 측정하여 각각의 추출량을 조사한 결과 pH 5~8에서는 거의 영향이 없었다.

철 착체중의 Fe(III) 정량 - Fe(III)정량은 킬레이트

Table III— Accuracy(%) of several drugs by acid-base titration with Salmi-Fe(III) complex as the indicator

Sample Name	Preparation(% solvent)	Accuracy(%)	Standard Dev.(%, n=4)
HCl	H ₂ O 50 ml	99.19	0.32
NaOH	H ₂ O 50 ml	99.52	0.33
Salicylic Acid	MeOH 50 ml	98.75	0.42
Ibuprofen	EtOH 50 ml	98.73	0.63
Probenecid	EtOH 50 ml	98.85	0.31
Mefenamic Acid	EtOH 50 ml, heat	98.91	0.34
Glibenclamide	TMF 50 ml	99.71	0.50
Ketoprofen	EtOH 50 ml, H ₂ O 25 ml	98.85	0.58
Phenylbutazone	Acetone 50 ml	99.71	0.56
Nicotinic Acid	H ₂ O 50 ml	98.16	0.68
Undecylenic Acid	EtOH 50 ml	98.88	0.42
Chlorambucil	Acetone 50 ml	98.43	0.36
Indometacin	MeOH 50 ml	99.00	0.73
Benzoic Acid	EtOH 50 ml	98.98	0.44
Acetohexamide	DMF 50 ml	98.70	1.22
Furosemide	DMF 50 ml	98.12	0.41
Naproxen	MeOH 50 ml	99.08	0.38
Ibupenac	EtOH 50 ml	98.94	0.28
Sulfisoxazole	MeOH 50 ml, heat	99.61	0.23
Busulfan	H ₂ O 50 ml reflux	98.80	0.45
Flubiprofen	EtOH 50 ml	98.20	0.70
Mean		98.91	0.49

적정법²⁶⁾에 따라, 착체 분말 27 mg을 정밀히 취하여 100 ml 삼각플라스크에 넣고 MeOH 20 ml을 가한 뒤, 염산 (1→2)을 용액이 적자색에서 황색으로 변할 때까지 적가하였다. 여기에 variamin blue-B 5 mg을 가하고, 0.01M-EDTA·2Na (f=1.002)로 청자색이 회색을 거쳐 황색이 될 때까지 적정하였다. 이때 소비된 표준액 량으로부터 철 착체중의 철(III) 함량을 정량한 결과 12.53%로서 거의 이론치와 비슷하였다.

지시약으로서의 응용성 검토 - 0.1N-HCl 검액에 1% 철 착체메탄올용액을 지시약으로 하여 0.1N-NaOH 표준액 일정량을 가할 때 마다 각 용액의 pH를 측정하여 작성한 중화적정곡선으로부터 산·염기 지시약으로서의 구비조건인 특정한 pH 범위내에서 예민하게 변색함과 동시에 가역적인 반응인가를 검토하여 보았다.

산·염기 중화적정법으로 0.1N-HCl에 1% 철 착체 메탄올용액을 지시약으로 사용하여 0.1N-NaOH로 적정하면, 강산성에서는 무색, 약산성(pH 2.5~4.5)은 적자색, pH 6~7에서는 짙은 등색으로 변하며, 여기에 0.1N-NaOH 1적을 더 넣으면 황색으로 급변하였다 (pH 10 이상). 또한 이 변색은 가역적인 반응이었고, pH 변색범위는 0.7로 지시약으로서의 구비조건을 갖추고 있었다. 실제로 응용적인 측면에서 이십여종의 시판 의약품의 정량용 원료 일정량을 삼각플라스크에 취해 산·염기 지시약으로 1% 철 착체 메탄올용액 수 적을 가한 후 일정농도의 표준액(0.1N-NaOH, f=0.989)으로 적정하여 적자색이 황색으로 변하는 점을 반응 종말점으로 하였다. 이 표준액의 소비량으로부터 시료중 목적성분의 함량(%)를 정량한 결과 98.9±0.49%로서 매우 양호한 결과를 얻었다 (Table III).

결 론

살리실산의 유도체인 살미와 Fe(III)을 반응시켜 얻은 철 착체의 물성과 지시약적 응용성에 대한 결과는 다음과 같다.

1. 철 착체는 짙은 적자색으로 m.p.는 165~170°C이며, 알코올, 디클로로메탄, 클로로포름 및 아세톤 등 유기용매에 잘 녹고, 물, 핵산에는 녹지 않았다.

2. 철 착체의 메탄올 및 디클로로메탄용액의 최대 흡광파장은 각각 522 nm 및 444 nm이고, 철 착체의 메탄올용액은 pH가 감소함에 따라 최대 흡광파장은

저파장쪽으로 이동되는 경향이 있었으며, 디클로로메탄용액의 몰흡광계수는 3.32×10^3 ($l \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) 이었다.

3. 철 착체의 해리정수 및 생성정수는 몰비법과 연속 변화법으로 각각 구한 결과 1.51×10^{-6} 과 4.48×10^5 이었다.

4. 철 착체의 결합비는 연속변화법 및 몰비법에 의하여 1:1 였으며, 염화제이철의 정색시험, IR, MS 및 NMR스펙트럼 등의 data로부터 그 구조를 Scheme 1과 같이 추정하였다.

5. 1% 철 착체 메탄올용액을 산 및 염기시료를 중화 적정할때 지시약으로 사용함으로써 목적성분의 함량을 98.9±0.49% 까지 분석할 수 있어서, 새로운 산·염기 지시약 용도로서의 활용성이 기대된다.

감사의 말씀

이 연구는 1995년도 서울대 발전기금, 약학연구재단 및 과기처 G7 선도기술개발사업 연구비의 일부로 수행되었으며, 이에 심심한 사의를 표합니다.

문 헌

- 1) Ackerman, B. H. : Pruritic rash with actinic keratosis and impending exfoliation in a patient with hypertension managed with minoxidil. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **22**, 702 (1988).
- 2) (a) Gilmore, E., Well, J. and Chidsey, C. : *N. Engl. J. Med.* **282**, 521 (1970). (b) Gottlieb, T. B., Katz, F. H. and Chidsey, C. : *Circulation*, **45**, 571 (1972). (c) Limas, C.J. and Freis, E. D. : *Am. J. Cardiol.* **31**, 355 (1973). (d) Pettinger, W.A. and Mitchell, H. C. : *N. Engl. J. Med.* **289**, 167 (1973). (e) Pettinger, W. A. and Mitchell, H. C. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **14**, 143 (1973).
- 3) Katritsky, A. R. and Lapowski, J. M. : Chemistry of the Heterocyclic N-oxides. Academic Press, New York, N.Y., p.22 (1971).
- 4) McCall, J. M., Aiken, J. W., Chidester, C. G., Ducharme, D. W. and Wendling, M. G. : Pyrimidine and Triazine 3-oxide sulfates: A New Family of Vasodilators. *J. Med. Chem.* **26**, 1791 (1983).

- 5) Carlson, R. G. and Feenstra, E. S. : Toxicologic Studies with the Hypotensive Agent Minoxidil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 1 (1977).
- 6) James E. F. Reynolds : Martindale-the extrapharmacopoeia. 13ed, London, p.767 (1993).
- 7) Kang, K. H., Kim, K. N., Moon, D-C., Suh, Y-G. and Kim, B-K. : Study on Properties of salicylic acid derivatives of minoxidil. *Yakhak Hoeji* in press (1995).
- 8) Foggy, P. G. T. and Hall, R. J. : Kinetics of the formation of monocomplexes of iron(III) with salicylic acid, sulphosalicylic acid, 8-hydroxyquinoline and salicylaldehyde. *J. Chem. Soc.(A)*, 1365 (1971).
- 9) Nakamura, M., Itoh, T., Okawa, H. and Kida, S. : Synthesis and properties of Iron(III) complexes with N,N'-Disalicylideneethyl- diamine and a bidentate ligand. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **3**, 281 (1981).
- 10) Williams, J. C. and Petrucci, S. : Chelation of Ni²⁺ and Co²⁺ with some aromatic ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7619 (1973).
- 11) Burger, K. and Egyed, I. : Effect of electrophilic and Nucleophilic substituents on the stability of salicylic acid complex of transition metals. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **27**, 2361 (1965).
- 12) Budavari, S. : The Merck index, 11ed, merck & Co.,Inc. p8300 (1989).
- 13) Soloway, S. and Rosen, P. : Differentiation of chelating from nonchelating phenols. *Anal. Chem.* **25**, 595 (1952).
- 14) Broumend, H. and Smith, J. H. : Composition of the complexes of Iron(III) with phenols and enols. *J. Chem. Soc.* **20**, 1013 (1952).
- 15) Hoshi, S., Yamada, M., Inoue, S. and Matsubara, M. : Simple and rapid spectrophotometric determination of Iron after pre-concentration as its 1,10-phenanthroline complex on the natural polymer "chitin". *Talanta*. **36**, 606 (1989).
- 16) 吉川裕泰, 岩田英夫 : 鐵(III)페로진錯體를 이용한 純鐵 中の 微量 轉移 原素의 間接吸光光度定量. *Bunseki Kagaku* **38**, 373 (1989).
- 17) Sukumar, R., Rao, T. P. and Damodaran, A. D. : Second derivative spectrophotometric determination of Iron by extraction of the Ferrioin-perchlorate ion association complex into mesityloxide. *Talanta* **36**, 694 (1989).
- 18) Fujita, Y., Mori, I., Fujita, K. and Nakahashi, Y. : Approach to analytical chemistry of saponin : Application of saponin as a surfactant having complex forming ability to spectrophotometry of Iron ion. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 254 (1988).
- 19) Collins, P. F. and Diehl, H. : 2,4,6-tripyridyl-s-triazine as a reagent for Iron determination of Iron in limestone, silicates and refractories. *Anal. Chem.* **31**, 1862 (1959).
- 20) Braterman, P. S., Song, J. I. and Peacock, R. D. : Electronic absorption spectra of the Iron(II) complexes of 2,2'-Obipyridine, 2,2'-byridine, 1, 10-phenanthroline, and 2,2':6'2'- tertyridine and their reduction products. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **31**, 555 (1992).
- 21) Bhattarya, S., Roy, S. K. and Chakraborty, A. K. : Spectrophotometric determination of traces of Iron after extraction of Fe(II)-phenantroline complex on polyuretane form. *Talanta* **37**, 1101 (1990).
- 22) 實驗化學講座 續編, 丸善株式會社, p472 (1965).
- 23) 實驗化學講座 續編, 丸善株式會社, p449 (1965).
- 24) Soloway, S. and Wilen, S. H. : Improved Ferric chloride test for phenols. *Anal. Chem.* **24**, 979 (1952).
- 25) Elving, P. J., Markowitz, J. M. and Rosenthal, I. : Preparation of buffer systems of constant ionic strength. *Anal. Chem.* **28**, 1179 (1956).
- 26) 定量分析化學, 東明社, p267 (1989).