서울特別市 保健環境硏究院報 第31卷 (1995)
Report of S.I.H.E., 31:27~34 (1995)

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

약품화학과

이 종 필 · 윤 원 용 · 박 성 배

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

Division of Pharmaceutical Chemistry

Jong-pill Lee, Won Yong Yoon and Sung Bae Park

= Abstract =

The combination of N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidino pyrimidine 3-oxide (Salmi) and some transitional metals were colored. We were able to quickly check the complex of Fe (III) by looking at the deep violet pink solution. We synthesized the Salmi-Fe (III) complex and recrystallized in hexane.

Salmi-Fe (III) complex is a violet-red powder and its m.p is 165~170°C. It is freely soluble in dichloromethane, chloroform and methanol but insoluble in hexane and water. Its dissociation constant is 1.51×10^{-6} in MeOH by mole ratios method. Salmi was combined to form a complex with at 1 : 1 mol ratio. The structure of the complex was determined by various spectra of IR, MS, NMR etc. The assay methods on this complex were established by a UV spectrophotometry and a chealate titration for Fe (III).

The color of the complex was changed by pH. It was deep violet pink in acids, orange in neutral, and yellow in bases. The range of color changes was approximately 0.7 pH unit. Hence we used 1% Salmi-Fe (III) complex in methanol as an indicator acid-base titration. Acid-base titration of various acidic or basic drugs using Salmi-Fe (III) complex as an indicator showed good accuracy and reproducibility.

서 론

N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (Salmi, 살미)는 말초혈관 확장 작용을 갖는 미녹시딜[1~5]에 각막 박리 작용이 있는 살리실산[6]을 축합반응시켜 김 등[7]이 합성한 살리실산의 유도체이다.

한편, 살리실산과 그 유도체인 acetylsalicylic acid, salicylaldoxime, sulphosalicylic acid, salicylaldeh-

yde, N,N'-disalicylidenethylendiamine 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-phenanthroline, 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 착체 형성을 돕는 그룹이 있는 유기물은 수용액 뿐만 아니라 메탄올용액에서도 정색 반응하는 것으로 알려져 있다.[23]

Soloway 등[24]은 salicylic acid, phenylsalicylate, methylsalicylate, n-butylsalicylate, salicylaldehyde, sulfosalicylic acid, 3,5,dinitro-salicylic acid와 여러 페놀기를 갖는 물질에 대한 염화제이철의 정색반응에 대하여 보고하였다.

그러므로 페놀성 수산기를 갖고, ortho위치에 COR기가 있는 살미도 염화제이철용액과 정색 반응이 기대되었으며, 살미 메탄올용액에 염화제이철용액을 가해 본 결과 즉시 선명한 적자색으로 나타났다. 살미의 금속 착체에 관한 연구의 일환으로 수 종 금속의 산성 용액에 살미의 메탄올용액을 가해 본 결과 철, 구리, 니켈, 망간, 코발트, 아연 등이 선택적으로 금속 착체를 형성하였다. 따라서 이들 금속 착체 중 우선 철 착체에 대하여 물성 및 정량법 등을 확립하고자 철 착체를 합성하여 용해도, 액성 영향, 결합비, 경시변화 등을 조사하고, spectroscopy 등 자료로부터 그 구조를 추정하였으며, 철 착체에 대하여 UV 흡광도법에 의한 정량법을 검토하였고, 철 착체중의 Fe (III)함량을 킬레이트 적정법을 써서 정량하였다.

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

재료 및 방법

1. 시 약

살미는 김 등[7]의 방법으로 합성한 다음 메탄올로 재결정하였으며 각 금속이온 수용액은 Fe (III), Cu (II), Ni (II), Mn (II), Co (II) 및 Zn (II)의 염산염 또는 질산염을 증류수로 적당히 녹여 만들었다.

완충액은 Elving 방법[25]에 따라 pH 1~12를 조제하였고, 탈이온수는 NANOpure (Barnstead)을 사용하여 정제한 후 원자 흡광도법에서 금속이온이 전혀 검출되지 않은 것을 사용하였다.

박층 크로마토그라프용 precoated plate는 Kieselgel $60F_{254}$ (Merk, Art. 5554), NMR용 DMSO-d_6, $CDCl_3$ 및 D_2O는 Aldrich사 제품을 사용하였으며, 정량에 사용된 salicylic acid 등 18종의 의약품은 국립보건원의 정량용 원료를 분양 받았고, 그 외 사용된 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

2. 기 기

실험에 사용한 기기는 다음과 같다.

Element analyzer : Carlo Erba EA 1108
UV : Valian DMS200 Spectrophotometer
Shimadzu UV-2100 UV-Visible Recording Spectrometer
IR : Perkin-Elmer Series 1600 Spectrometer
pH : Orion model 920A pH meter
NMR : Jeol JNM-GSX 400 Spectrometer (400 MHz)
MS : Jeol JMS AX505WA Spectrometer
M.P. Apparatus : Electrothermal capillary melting point apparatus

3. 실험방법

1) 금속 착체 형성

살미 메탄올용액 (1×10^{-4}M) 5 ml을 시험관에 넣고 여기에 각 금속 수용액 (1×10^{-4}M) 5 ml을 가하면, Fe (III), Cu (II), Ni (II), Mn (II), Co (II) 및 Zn (II) 등은 표 1과 같은 변색을 나타내었다.

2) 철 착체 합성

살미 165 mg을 정확히 취하여 50 ml 용량 플라스크에

Table 1. Color changes by formation of Salmi-Metal complex.

Metal	Fe^{3+}	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Mn^{2+}	Co^{2+}	Zn^{2+}
Blank	yellowish brown	blue	light blue	light pink	pink	clear
Complex	violet red	green	green yellow	deep pink	brown red	light yellow

넣고 메탄올 30 ml를 가하여 초음파 진탕하여 현탁시킨다. 이 액에 염화제이철 메탄올용액 (5.28×10^{-2}M) 10 ml를 넣고 다시 초음파 진탕하여 반응을 완료시킨 다음 메탄올로 표선을 맞추고, 여과한 후 여액을 취하여 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 비 결정성 분말을 얻었다. 이때 생성물의 수율은 대략 90% 였다.

$C_{16}H_{18}O_3N_5FeCl_2$ (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 ($CHCl_3$:MeOH=1:1 v/v, Kieselgel 60 F_{254}, 발색: UV 254 nm)

UV λ_{max} (MeOH) : 522 nm,

UV λ_{max} (CH_2Cl_2) : 444 nm ($\varepsilon=3.32\times10^3$ L, Mol^{-1}, cm^{-1})

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3471 (NH_2), 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-$FeCl_2$-O], 207 (2.23), 193 (42.23), 164 (38.88), 110 (68.88), 94 (72.21), 84 (47.76), 79 (100), 52 (82.21)

3) 철 착체의 성질

용해도 및 경시변화: 철 착체 1 mg을 정확히 취하여 디클로로메탄, 클로로포름, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 벤젠, 디에틸에테르, 헥산, DMF, THF 및 물 등의 용매를 사용하여 용해시키는데 필요한 용매량을 측정하였다.

50 ml 용량 플라스크에 1×10^{-5}M 살미 메탄올용액 5 ml 및 1×10^{-5} M $FeCl_3$ 수용액 10 ml를 넣고 인산염완충액 (pH 6.0)을 써서 표선을 맞춘 다음 실온에서 하룻동안 방치한 후 최대 흡광파장 (메탄올용액) 522 nm에서 흡광도를 측정하여 경시변화를 관찰하였다.

pH 영향: 10개의 10 ml 용량 플라스크에 살미 메탄올용액 (2.5×10^{-3} M)과 Fe (III) 수용액 ($FeCl_3$ $6H_2O$, 2.5×10^{-3} M)을 각각 2 ml씩 넣고 pH 1.2~13.4인 완충액으로 각각 표선을 맞춘 다음 액성 변화에 의한 변색 및 흡광도에 미치는 영향을 증류수를 대조로 최대 흡광파장 522 nm에서 흡광도를 측정 검토하였다.

검량선 작성: 1×10^{-3} M 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 $y=1.491\times10^3x-0.0104$ (상관계수: 0.9999)였다.

그리고 다시 철 착체 분말 10 mg을 정확히 취해 25 ml 용량 플라스크에 넣고 디클로로메탄으로 표선을 맞추어 8.15×10^{-4} M의 표준원액을 조제한 후, 이 액 1, 3, 5, 7 ml를 각각 10 ml 용량 플라스크에 취해 디클로로메탄으로 표선을 맞춘 다음 디클로로메탄을 대조로 최대 흡광파장 444 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성한 결과 검량선식은 $y=2.788\times10^4x-0.0188$ (상관계수: 0.9999)였다.

4) 결합비

연속변화법은 9개의 시험관에 살미 메탄올용액 (5×10^{-4}M)을 각각 1~9 ml를 차례로 취하고, 여기에 $FeCl_3$ 메탄올용액 (5×10^{-4} M)을 9~1 ml씩을 각각 넣어 최대 흡광파장 522 nm에서 흡광도를 측정하였다.

몰비법은 살미 메탄올용액 (2×10^{-4} M) 10 ml에 0.5~5×10^{-4} M 농도로 Fe^{+3}가 함유되도록 7개의 시험관에 각각 넣어 최대 흡광파장 522 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5) 액성에 따른 추출효과

소량의 철 착체 메탄올용액을 증류수로 희석한 후 여러 유기용매로 추출한 결과 디클로로메탄 등 알킬클로라이드계 용매에서 유기층으로 이행이 양호하였으므로 pH에 따른 추출 영향을 디클로로메탄을 써서 실험하였다.

철 착체 메탄올용액 (1×10^{-2} M) 1 ml를 취하여 13개의 25 ml 용량 플라스크에 넣고, 증류수와 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 분액여두에 옮겨 디클로로메탄 25 ml씩 2회 10분간 추출하고, 유기층만 모아서 감압농축한다. 여기서 얻은 잔사에 디클로

로메탄 10 ml를 넣어 다시 녹인 후 디클로로메탄을 대조로 하여 max 444.0 nm에서 흡광도를 측정하여 각각의 추출량을 조사하였다.

6) 철 착체의 변색 구조 확인

철 착체의 변색 구조를 확인하고자 N-4-cinnamylamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (minamyl), cinmi, minoxidil, salisylic acid, salicylanilide, salicylamide 및 acetylsalicylic acid 메탄올용액에 염화제이철 메탄올용액을 가하여 색깔 변화를 관찰하였다.

7) 철 착체 중의 Fe (III) 정량

Fe (III)정량은 킬레이트 적정법[26]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 적가한다. 여기에 variamin blue-B 5 mg을 가하고, 0.01 M-EDTA · 2Na (f=1.002)로 청자색이 회색을 거쳐 황색이 될 때까지 적정하였다. 이때 소비된 표준액량으로부터 철 착체중의 철 (III) 함량을 정량하였다.

8) 지시약으로서의 응용성 검토

0.1 N-HCl 검액에 1% 철 착체 메탄올용액을 지시약으로 하여 0.1 N-NaOH 표준액 일정량을 가할 때 마다 각 용액의 pH를 측정하여 작성한 중화적정곡선 (그림 1)으로부터 산 · 염기 지시약으로서의 구비조건인 특정된 pH 범위 내에서 예민하게 변색함과 동시에 가역적인 반

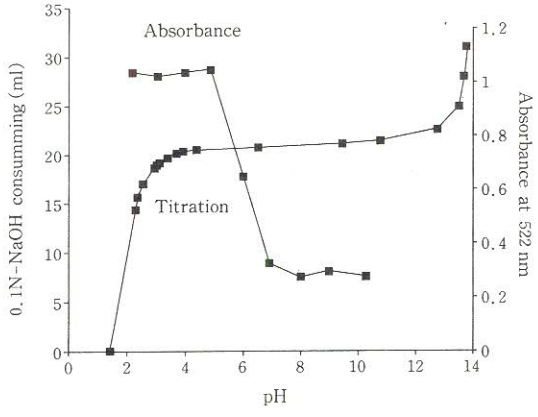

Fig. 1. Titration curve of acid-base when used Salmi Fe (III) complex and its absorbance by pH.

응인가를 검토하여 보았다. 그리고 이십여 종의 시판 의약품 일정량을 삼각 플라스크에 취해 여기에 산 · 염기 지시약으로 1% 철 착체 메탄올용액 수 적을 가한 후 일정 농도의 표준액 (0.1 N-NaOH, f=0.989)으로 적자색이 등황색으로 변색될 때까지 적정하여, 이 표준액의 소비량으로부터 시료 중의 목적 물질의 함량 (%)을 구하였다. 그리고 공시험을 하여 적정 오차를 보정하였다.

결과 및 고찰

1. 철 착체 합성

살미 용액을 킬레이트 시약으로 하여 실온에서 Fe (III)과 반응시키면 선명한 적자색의 착체가 생성되며, 이 착체 용액은 디클로로메탄과 클로로포름으로 추출시 쉽게 유기층으로 이행되었으며, 살미보다 약간 과량의 Fe (III) 용액을 가하면 살미와 모두 반응하여 착체만 유기층으로 이행되어 등적색 용액으로 변하였다. 유기층을 모아서 증발건고 시킨 다음 소량의 아세톤에 녹여 헥산으로 재결정한 후 데시케이터 (감압, 실리카겔)에서 건조하여 얻은 짙은 적자색의 철 착체는 Kieselgel 60 F_{254} TLC 판상에서 적갈색을 띈 채로 전개되었으며, MeOH : $CHCl_3$ (1:1 V/V) 의 전개용매로 TLC 했을때 Rf값은 0.66이었다.

2. 철 착체의 성질

철 착체 1 mg을 용해시키는데 필요한 용매량은 디클로로메탄 0.2 ml, DMF 0.2 ml, THF 0.2 ml, $CHCl_3$ 0.3 ml, 메탄올 0.1 ml, 에탄올 1.5 ml, 아세톤 1 ml, 벤젠 5 ml, 디에틸에테르 20 ml였으며, 헥산 및 물에는 불용이었다. 융점은 165~170°C이었고, 살미 용액에 Fe (III) 용액을 넣어 조제한 철 착체 메탄올용액을 실온에 24시간 이상 방치한 후 흡광도를 측정한 결과 경시변화는 없었다.

살미와 Fe (III)의 결합비를 알고자 연속변화법과 몰비법[27]을 이용하여 각각의 시료용액을 조제한 후 최대 흡광파장인 522 nm에서 측정한 결과 모두 몰비가 1:1일 때 최대 흡광값을 보였다. 이로부터 살미와 Fe (III)는 1:1의 몰비로 결합됨을 알 수 있었고, 그리고 해리정수 및 생성정수는 각각 몰비법과 연속변화법에 의해 구한 결과 1.51×10^{-6} 및 4.48×10^{5}이었다.

한편, P. Collins 등은[19] 2,4,6-tripyridyl-s-triazine의 Fe (III) 착체를 니트로벤젠으로 추출하였고, R. Chernin 등은[28] phenyl-2-pyridyl ketoxime의 Fe

(III) 착체를 pH 2~9에서 이소아밀알콜로 추출하여 흡광도법으로 쉽게 Fe (III)를 정량하였다. 그리고 J. Hoste 등이[29] Fe (III)착체인 Fe (phen)$_3^{2+}$를 높은 pH에서 클로르포름으로 추출하였다고 한다.

따라서 이들 유기용매와 알킬클로라이드계 용매로 철 착체를 추출한 결과 모두 유기용매층으로 쉽게 이행되었다. 그러나 이소아밀알콜과 니트로벤젠은 b.p.가 각각 128°C, 210.8°C로 높아 철 착체의 회수가 어려웠지만 디클로로메탄, 클로르포름 및 디클로로에탄 용매에서는 쉽게 회수되었다. 또한 디클로로메탄 사용시의 pH에 따른 영향을 검토한 결과 pH 5~8에서는 거의 영향이 없었다.

철 착체는 표 2와 같이 강산성에서 무색, pH 2~5에서는 선명한 적자색이었고, 알칼리성에서는 황색을 나타내었다. 착체용액의 액성 변화에 따른 흡광도 변화는 최대 흡광파장 522 nm에서 액성이 pH 2~5일 때 가장 높은 흡광도를 나타내었으나 pH 7~10에서는 감소되었으며, 최대 흡광파장의 위치는 약간 저파장쪽으로 이동되는 경향이 있었다.

Table 2. 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

3. 철 착체 구조

철 착체의 MS 스펙트럼은 EI (70eV)에서 313[M-$FeCl_2$-O], 207, 193, 164, 84의 peak가 나타났으며, FAB에서는 329[M-$FeCl_2$], 313[M-$FeCl_2$-O]의 peak가 나타났다.

살미의 구조로 보아 철과 배위결합될 가능성은 페놀성 OH와 -CO-R쪽에 결합하거나 pyrimidine ring의 N->O와 2-NH_2쪽에 결합하는 것으로 대별할 수 있다.

철 착체의 IR 흡수스펙트럼에서 살미의 C=O기 신축진동에 의한 흡수는 1685 cm^{-1} 근처에 나타나고 있으나, 착체의 경우는 1636 cm^{-1} 부근으로 31 cm^{-1} 정도 낮은 진동수쪽으로 이동된 것으로 보아 C=O기의 산소가 철과 배위되었음을 추정할 수 있다(표 3). 그리고 살미는 1646, 1522, 1340 cm^{-1} 근처에 제이급 amide NH 변각진동을 강하게 나타내지만, 철 착체는 1636, 1508, 1327 cm^{-1} 근처에 나타내어 제이급 amide 근처에 철과 결합된 형태임을 나타내고 있다. 또한 유리 아민기 peak가 존재하므로 Fe (III)은 페놀성 OH와 C=O에 결합될 가능성이 더 크다.[13-14] 또한 IR 흡수스펙트럼에서 C=O peak와 벤젠환의 수소 peak가 크게 변하는 것을 미루어 보아 Fe (III) 결합 부위쪽으로 벤젠환이 근접된 구조로 생각되었다.

Table 3. Assignment of the observed infrared vibrational frequencies (cm^{-1}) of Salmi and Salmi-Fe (III) complex.

SALMI		SALMI-Fe (III) complex	
Band	Assignment	Band	Assignment
1685s	C=O	1654s, sh	C=O
1646s	-NH-	1636vs	-NH-
1620 m	NH_2	1605	NH_2
1522vs	-NH-	1508s	-NH-
1450s	CH	1447vs	CH
1340 m	C(arom)-N	1325s	C(arom)-N
1301 m	N-O	1259 m	N-O
1228 m	C-O	1212 m	C-O

Abbreviation : very strong (vs), strong (s), shoulder (sh)

^{1}H-NMR 스펙트럼에서는 Fe (III)와 결합전 δ7.5~7.1 ppm에서 나타난 NH_2가 8.1~8.2 ppm으로 약 0.7 ppm 저자장 shift하였으며, D_2O로 치환한 경우에는 8.1~8.2 ppm의 NH_2 peak가 소실되는 것으로 보아 철 착체에는 NH_2가 유리된 상태로 존재함을 알 수 있었다. 결합으로 인해 영향을 많이 받는 aromatic proton들과 CONH의 proton은 Fe (III)의 직접적인 영향으로 peak가 거의 나타나지 않았으나, 결합 부위로부터 멀리 떨어진 piperazine의 10개의 proton들은 Fe (III)의 영향으로 완전히 분리되어진 양상으로 나타났다.

유사 구조를 가진 화합물인 salicylic acid, salicylanilide, salicylamide, minoxidil, minamyl, cinmi 및 acetylsalicylic acid 용액과 염화제이철과의 변색을 관찰한 결과(표 4), 페놀성 OH와 -COOH기가 있는 salicylic acid는 남청색, 페놀성 OH 및 -CO-NH-기가 있는 salicyanilide는 흑자색, 페놀성 OH와 -CO-NH_2기가 있는 salicylamide는 청자색을 띄워, 페놀성 OH와 -CO-R쪽에 결합 가능성을 나타내었다. Minoxidil의 경우 염화제이철과 반응하여 적자색을 나타내어

Table 4. Color change of some compound by $FeCl_3$ in MeOH.

$FeCl_3$ MeOH sol. \ Radical / Color	OH	COOH CONH $CONH_2$	N- >O	4- NH_2	2- NH_2	OAc
Salmi	적자색	○	○	○	-	○	-
Salicylic acid	남청색	○	○	-	-	-	-
Salicylamide	흑자색	○	○	-	-	-	-
Salicylanilide	청자색	○	○	-	-	-	-
Minoxidil	적자색	-	-	○	○	○	-
Minamyl	-	-	-	○	-	○	-
Cinmi	-	-	○	○	-	○	-
Acetylsalicylic acid	-	-	○	-	-	-	○

pyrimidine ring의 N->O와 2-NH_2 또는 4-NH_2쪽에 Fe (III)의 결합이 예상되나, N->O와 2-NH_2만을 가진 minamyl 및 cinmi에서는 색깔 변화가 없기 때문에 4-NH_2가 결합에 관여함을 알 수 있다.

이상의 MS, IR 및 ^{1}H-NMR 스펙트럼 등의 결과로부터 4-NH_2가 없는 살미와 철 (III)이 결합되는 부위는 페놀성 OH와 -CO-R쪽으로서 그림 2와 같은 구조로 추정되었다.

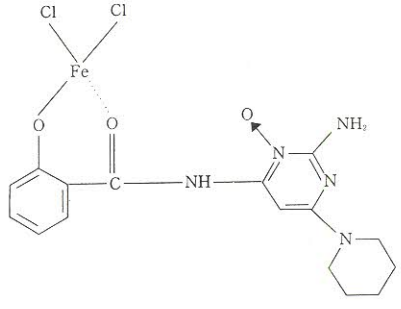

Fig. 2. Structure of Salmi-Fe (III) complex.

4. 철 착체중의 Fe (III) 정량

적자색의 철 착체 메탄올용액은 염산 (1→2)에서 쉽게 분해됨으로서 Fe (III)의 정량이 용이하였다. 철 착체 분말 27 mg 중의 Fe (III)함량을 variamin blue-B 5 mg을 기해 0.01 M-EDTA · 2Na (f=1.002, 소비량: 6.05 ml)로 청자색이 황색이 될 때까지 적정한 결과 철 (III)함량은 12.53%로서 거의 이론치와 비슷하였다.

5. 지시약으로서의 용도

산 · 염기 중화 적정법으로 0.1 N-HCl에 1% 철 착체를 지시약으로 사용하여 0.1 N-NaOH로 적정하면, 강산성에서는 무색, 약산성 (pH 2.5~4.5)은 적자색, pH 6~7에서는 짙은 등색으로 변하며, 여기에 0.1 N-NaOH 1적을 더 넣으면 황색으로 급변하였다 (pH 10 이상). 또한 이 변색은 가역적인 반응이었고, pH 변색 범위는 0.7로 (표 2) 지시약으로서 사용 가능하였으며, 이십여 종의 시판 의약품의 정량용 원료를 산 · 염기 중화 적정법으로 정량시 목적성분의 함량은 표 5와 같이 모두 98.1% 이상이었고, 평균 표준편차는 0.49이었다.

Table 5. Accuracy (%) of several drugs by acidbase titration with Salmi-Fe (III) complex as indicator.

Sample Name	Preparation (%, solvent)	Accuracy (%)	Standard Dev. (%, n=3)
HCl	H_2O 50 ml	99.19	0.32
NaOH	H_2O 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 25 ml, H_2O 25 ml	98.85	0.58
Phenylbutazone	Acetone 50 ml	99.71	0.56
Nicotinic Acid	H_2O 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_2O 50 ml, reflux	98.80	0.45
Flubiprofen	EtOH 50 ml	98.20	0.70
Mean		98.91	0.49

결 론

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

클로로메탄용액의 몰흡광계수는 3.32×10^{3} ($LMol^{-1}cm^{-1}$) 이었다.

3. 철 착체의 해리 정수 및 생성 정수는 몰비법과 연속변화법으로 각각 구한 결과 1.51×10^{-6}과 4.48×10^{5}이었다.
4. 철 착체의 결합비는 연속변화법 및 몰비법에 의하여 1:1였으며, 철 착체 중의 Fe (III)는 0.01 M-EDTA · 2Na로 킬레이트 적정법에 의해 쉽게 정량되었고, 염화제이철의 정색시험, IR, MS 및 NMR 스펙트럼 등의 data로부터 그 구조는 그림 2와 같이 추정되었다.
5. 1% 철 착체 메탄올용액을 산 및 염기 시료를 중화적정할때 지시약으로 사용함으로서 목적 성분의 함량을 98.9±0.49%까지 분석할 수 있어서, 새로운 산 · 염기 지시약 용도로서의 활용성이 기대된다.

참 고 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 III C. : N. Engl. J. Med. 282:521(1970)
   (b) Gottlieb, T.B., Katz, F.H. and Chidsey III 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. For a review, see Katritsky, A.R. and Lapowski, J.M. : Chemistry of the Heterocyclic N-oxides, Academic Press, New York, N.Y. p.23(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. Pharmcol. 39:1(1977)
6. Reynolds, James E.F. : Martindale-the extrapharmacopoeia. 13ed, London, p.767(1993)
7. K.H. Kang, K.N. Kim, D-C. Moon, Y-G. Suh and B-K Kim : 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 monocomplexs 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'-Disalycylideneethyldiamine and a bidentate ligand. J. Inorg. Nucl. Chem. 3(10):281 (1981)
10. Williams, J.C. and Petrucci, Sergio : Chelation of Ni^{2+} and Co^{2+} with some aromatic ligands, J. Am. Chem. Soc. 95(23):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 Merk index. 11ed, merk & co. Inc. p.8300(1989)
13. Soloway, S. and Rosen, P. : Differentiation of chelating from nonchelating phenols. Anal. Chem. 25(4):595(1952)
14. Broumend, H. and Smith, J.H. : Composition of the complexs 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 preconcentration as its 1,10-phenanthroline complex on the natural polymer "chitin". Talanta. 36(5):606(1989)
16. 吉川裕泰, 岩田英夫 : 鐵 (III)페로진錯體를 이용한 純鐵 中의 微量 轉移 原素의 間接吸光光度定量. Bunseki Kagagu. 38:373(1989)
17. Rugumii, S., Rao, T.P. and Damodaran, A.D. : Second derivative spectrophotometric determination of Iron by extraction of the Ferroin-perchloate ion association complex into mesityloxide. Talanta. 36(6):694(1989)
18. Fujita Y., Mori I., Fujita K. and Nakahashi Y. : Aprroach to analytical chemistry of saponin : Application of saponin as a surfactant having complex forming ability to spectrophotometry of Iron ion. Chem. Pharm. Bull. 36(1):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(11):1862(1959)
20. Braterman, P.S., Jae-Inh Song and Peacock, R. D. : Electronic absorption spectra of the Iron (II) complexes of 2,2'-0bipyridine, 2,2'-bypridine,

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(11):1101(1990)
22. 實驗化學講座 續編, 丸善株式會社, 東京 p.472 (1965)
23. 實驗化學講座 續編, 丸善株式會社, 東京 p.449 (1965)
24. Soloway, S. and Wilen, S.H. : Improved Ferric chloride test for phenols. Anal. Chem. 24(6): 979(1952)
25. Elving, PJ., 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, 서울 p.267(1989)
27. Job, P. : Ann. chim. 9:113(1928)
28. Chernin, Robert and Simonsen, E.R. : Spectrophotometric determination of iron in ethylene amines with phenyl-2-pyridyl ketoxime. Anal. Chem. 36(6):1093(1964)
29. Hoste, J. and Gillis, J. and Koninkl, M.V. Acad. Weten-schap., Belg. 13(2, 3)(1951)