

## IR 在新药沙纳唑结构确证中的应用\*

骆传环<sup>1</sup> 黄荣清<sup>1</sup> 舒融<sup>1</sup> 宋占军<sup>2</sup> 刘炳玉<sup>2</sup>

(1 军事医学科学院放射医学研究所 北京 100850)

(2 国家生物医学中心 北京 100850)

**摘要** 用 IR 对一类新药沙纳唑的化学结构进行确证, 主要得到 3403, 3108, 2995, 1668, 1555, 1371 和 1145 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 7 个吸收峰, 大部分是强的伸缩振动, 分别代表分子结构中的  $-\text{NH}$ ,  $=\text{CH}$ ,  $-\text{CH}$ ,  $-\text{CONH}$ ,  $-\text{NO}_2$  (反称),  $-\text{NO}_2$  (对称) 和  $-\text{OCH}_3$  官能团。结合 NMR, UV, MS, X 线衍射等测试结果, 确证沙纳唑的结构式确实为 N-(2-甲氧基乙基)-2-(3-硝基-1,2,4-三氮唑基-1-) 乙酰胺。

**关键词** IR 沙纳唑 结构确证

### 0 引言

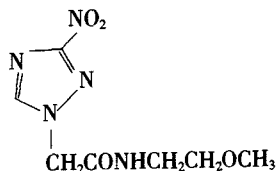
沙纳唑 (Sanazole AK-2123 以下简称 SA) 是一个新型肿瘤放疗增敏剂<sup>1-3</sup>, 属一类新药。按规定必须对其原料药进行化学结构确证, 为新药申报资料的第 6 项。用红外光谱 (IR) 测试后得到 IR 的谱图, 解析后证实分子结构中的官能团, 配合 NMR, UV, MS<sup>4</sup>, X 线衍射等综合解析, 确证沙纳唑的化学结构。本文重点叙述 IR 对 SA 分子结构中官能团的证实。

### 1 材料和方法

#### 1.1 检测样品

SA 的化学名为 N-(2-二甲氧基乙基)-2-(3-硝基-1,2,4-三氮唑基-1-) 乙酰胺。

结构式



分子式  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$

分子量 229.19

SA 的原料药由课题组合成制备, 重结晶后经熔点测定, C, H, N 元素分析, HPLC 测定 SA 含量达 99.95%, 备用。

#### 1.2 试验条件和方法

仪器型号: BIO-RAD 傅立叶变换红外光谱仪。

波长范围:  $4000^{-1} \sim 400\text{cm}^{-1}$ , 分辨率  $4\text{cm}^{-1}$ , 检测器为 DTGS, 扫描次数 64 次。

仪器经校验后使用。

KBr 压片法: 称取样品约 1mg, 加入光谱纯 KBr 粉末约 150mg, 在玛瑙研钵中混合研磨三次, 每次 1min, 在  $2 \times 10^{-6}$  Pa 压力下制成 KBr 片, 待测。

### 2 结果和讨论

#### 2.1 仪器校验图(见图 1)

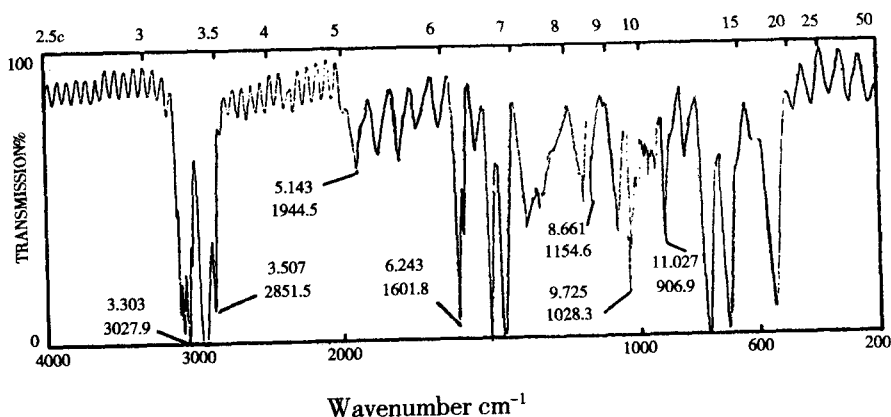


图 1 IR 仪器校正图谱

\* 该研究属国家九五重点科技攻关项目 (96-902-01-05)

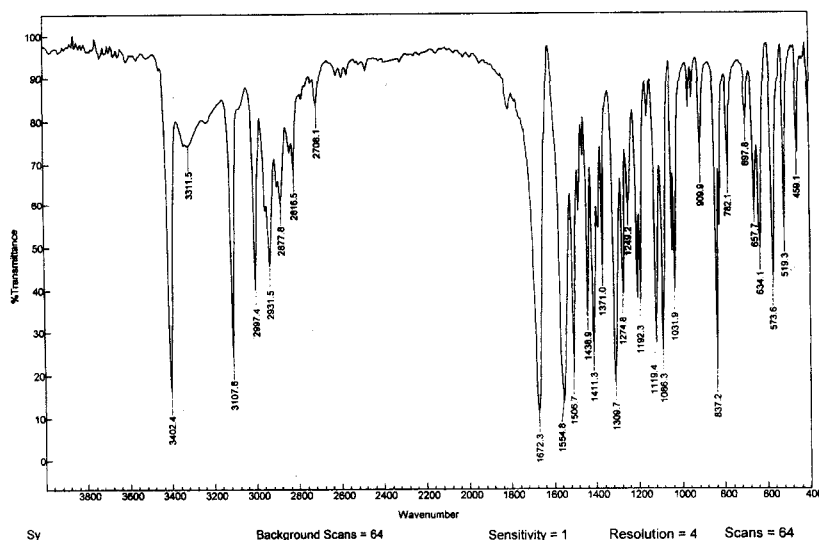


图 2 SA 的 IR 图谱

证明仪器功能正常,检测结果可信。

## 2.2 SA 的 IR 图谱(见图 2)

### 2.3 IR 图谱解析

吸收峰位于  $3403\text{cm}^{-1}$  的是氮氢键的强伸缩振动,表明分子结构中有氨基基团;位于  $3108\text{cm}^{-1}$  的吸收峰是不饱和的碳氢键,代表分子中的烯基基团;位于  $2295\text{cm}^{-1}$  的吸收峰是饱和碳氢键,代表分子中的烷基基团;位于  $1668\text{cm}^{-1}$  的吸收峰是羰基的强伸缩振动; $1555\text{cm}^{-1}$  和  $1371\text{cm}^{-1}$  为氮氧双键的反称和对称的强伸缩振动,是分子中的硝基; $1145\text{cm}^{-1}$  吸收峰是甲氧基上的碳氧键。

以上测定数据归纳排列于表 1。

表 1 SA 的 IR 测定数据解析

序号	吸收峰 / $\text{cm}^{-1}$	振动类型	归属基团	吸收峰强度
1	3403	N-H	-NH	S
2	3108	C-H	=CH	S
3	2995	C-H	-CH	M
4	1668	O=C-N	-CONH	S
5	1555	N=O(反称)	-NO <sub>2</sub>	S
6	1371	N=O(对称)	-NO <sub>2</sub>	S
7	1145	O-C	-OCH <sub>3</sub>	S

### 2.4 IR 检测结论

用 IR 检测 SA 原料药,对所得图谱解析后证明分子结构中有氨基,酰氨基,硝基,甲氧基,烯基,亚甲基等官能团。

### 2.5 讨论

SA 经 <sup>1</sup>H-NMR 测定后得到 6 组氢,化学位移

分布在 3.39, 3.48, 3.60, 4.81, 5.24, 8.71 ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )。相应质子位于  $-\text{OCH}_3-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CONH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{N}=\text{CH}-$  基团中,和以上 IR 测得官能团结果吻合。

<sup>13</sup>C-NMR 测得 7 个峰,对应分子中的 7 个碳。

紫外光谱(UV)测定得到 204nm 和 244nm 有吸收峰,分别显示三氮唑母核的 E 带吸收,共轭双键和上具增色团(NO<sub>2</sub>)的 B 带吸收。证实分子中有带硝基的三氮唑母核。

配合 MS 和 X 线衍射结果。

综合解析后证实 SA 原料药的化学结构式确实为 N-(2-甲氧基乙基)-2-(3-硝基-1,2,4-三氮唑-1-基)乙酰胺。

用红外光谱,紫外光谱,核磁共振,质谱,X 线衍射等波谱测试,完成一类新药沙纳唑化学结构的验证研究,为新药申报提供必不可少的项目资料。

### 参考文献

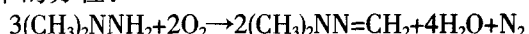
- 1 LuoCH, ShuR, AK-2123, Radiosensitize, The Drugs of the Future, 1995,20 (7):659-661
- 2 LuoCH, BaoYH, Clinical Pharmacokinetic Study and Sensitizer Effect of AK-2123
- Int.J.Radia Oncol.Bios and Phys, 1994, 29 (3):607-609
- 3 骆传环,黄荣清,舒融等. 放射增敏剂沙纳唑的生物利用度研究,中华临床医药杂志,2001, 2 (8):1-2
- 4 骆传环,黄荣清,舒融等. 质谱在新药沙纳唑结构中的应用,质谱学报,2001, 22 (3):15-20

(下转第 26 页)

表1 偏二甲肼氧化产物列表

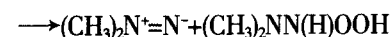
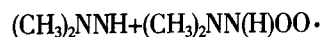
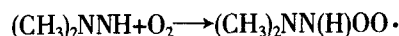
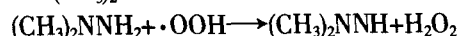
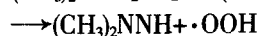
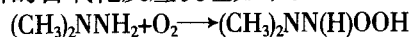
序号	R <sub>t</sub> /min	组分名称	分子离子峰	符合度
1	1.87	二氧化碳	44	43
2	2.45	甲胺	31	40
3	2.72	二甲胺	45	90
4	5.77	偏二甲肼	60	89
5	6.87	甲基肼	46	59
6	8.22	偏脞	72	91
7	8.64	二甲基乙基肼	88	83
8	9.50	三甲基肼	74	38
9	10.10	偶氮甲烷	73	38
10	13.51	偏二甲肼乙醛脞	86	95
11	17.48	1H-3-甲基-1,2,4-吡唑	83	45
12	21.56	亚硝基二甲胺	72	83
13	21.89	四甲基四氮烯	116	92
14	23.26	甲酰二甲胺	73	87

GC/MS 测定证实了黄色偏二甲肼 TIC 图 20min 附近的两个色谱峰为亚硝基二甲胺和四甲基四氮烯。偏二甲肼氧化前后 TIC 谱图的对比发现:甲基肼、二甲基乙基肼、三甲基肼为偏二甲肼原料中含有的杂质。偏二甲肼自氧化反应的主要产物为二甲胺、偏脞、乙醛脞、亚硝基二甲胺、四甲基四氮烯。这说明偏二甲肼自氧化反应并不是简单地遵循文献中的方程:

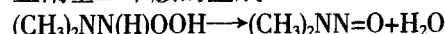


参考其它有机物的自氧化反应机理,推测偏二

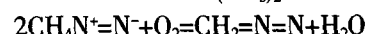
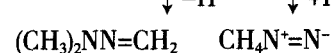
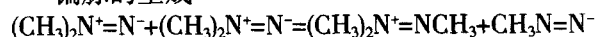
甲肼的自氧化反应机理如下:



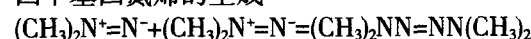
亚硝基二甲胺的生成



偏脞的生成



四甲基四氮烯的生成



#### 参考文献

- 1 邹利鹏等.偏二甲肼发黄变质机理及其纯化工艺,国防科技大学硕士论文,1997
- 2 Ury H and Kruse H W, Autosidation of 1,1-Dimethyohydrazine, U.S Naval Ordnance Test Station, AD622785, September, 1965
- 3 Sujit S H, Fate of 1,1-Dimethyohydrazine and Methyohydrazine in the Aquatic Environment, U.S Air Force Office of Scentific Research, AD-A070 190
- 4 Crossman K P, Wyatt J R, Material Capability for Transport of Unsymmetricao Dimethyohydrazine, AD-A224 166 July 13, 1990

## Gas chromatography/mass spectrometry analysis

### for yellow 1,1-dimethylhydrazine

Li Zhikun<sup>1,2</sup> Zou Lipeng<sup>1</sup> Hu Wenxiang<sup>2</sup> Liu Zhaorong<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Jiuquan Satellite Launching Centre, Lanzhou 732750)

(<sup>2</sup>Institrte of Military Medicine, Headquarters of General Equipment, Beijing 100101)

(<sup>3</sup>Department of Technical Physics, Peking University, Beijing 100871)

**Abstract** The Study of the autoxidation of 1,1-dimethylhydrazine by air was carried out at normal temepature. The principal products of this autoxidation reaction is formaldehyde dimethylhydrazone. 1,1,4,4-tetramethyl-2-tetrazene, N-nitrosodimethylamine were also identified. Seven other products were dectected by gas chromatography and mass spectral analysis. Mechanisms for the formation the various products are suggested.

**Key words** 1,1-Dimethylhydrazine Autoxidation Gas Chromatography/mass Spectrometry

## (上接第 24 页) Application of IR in chemical structure confirmation

### of a new drug Sanazole

Luo Chuanhuan Huang Rongqing Shu Rong Song Zhan jun\*\* Liu Bingyu\*\*

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medicine Sciences Beijing 100850)

(\*\*National Center of Biomedical Analysis, Beijing, 100850)

**Abstract** Sanazole, N-(2-methoxy ethyl)-2-(3-nitro-1,2,4-triazole-1-yl)-acetamine is a new radiosensitizer. Its chemica structure was confirmed with IR as well UV, NMR, MS, X-ray diffraction analysis techniques, etc. There are seven peaks in IR spectrum: 3403, 3108, 2995, 1668, 1555, 1371, and 1145 (cm<sup>-1</sup>) which are demonstracted separately as -NH, =CH, -CH<sub>2</sub>-, -CONH, -NO<sub>2</sub> (unsymmetry), -NO<sub>2</sub> (symmetry) and -OCH<sub>3</sub> in Sandazole molecular structre.

**Key words** IR Sanazole Structure confirmation