

文章编号: 0529-6579 (2000) 01-0114-04

对-氨基苯磺酰胺同型物的红外和拉曼光谱研究^{*}

张卫红, 陈建, 张宇晖, 谢美琪, 张卓良

(中山大学测试中心, 广州 510275)

摘 要: 报道了对-氨基苯磺酰胺同型物的傅立叶红外光谱和激光拉曼光谱, 对其谱线归属作了指认, 并初步讨论了该类同型物对人体子宫颈癌细胞的生长抑制率与分子光谱结构的对应关系。

关键词: *p*-氨基苯磺酰胺同型物; 傅立叶红外光谱; 激光拉曼光谱; 抗肿瘤药物

中图分类号: O433.54 **文献标识码:** A

植物生长控制剂对植物肿瘤或病毒所导致的癌瘤组织有抑制作用, 国内外有关学者不断地研究合成各种类型的植物生长控制剂衍生物, 寻找有效的抗肿瘤药物并应用于临床。曾报道一系列植物生长控制剂衍生物^[1~3]以及氯霉素和具有较强生物作用的化合物为载体的植物生长控制剂衍生物的抗肿瘤作用^[4], 其中有以 *p*-氨基苯磺酰胺类为载体与植物生长控制剂所合成的 8 个新化合物, 它们对低分化鼻咽癌上皮细胞株 (CNE2) 的抑制率均在 70% 以上^[4]; 进一步研究了茶多酚 (I) 在体外细胞毒作用、体内抗肿瘤的作用^[5]; 通过去甲 (去氢) 斑螫素和外式双环 [2.2.1] 庚-5-烯-2, 3-二甲酸酐和 α -氨基烷基膦酸酯的反应, 合成了一系列斑螫素类似物, 并进行了抗肿瘤筛选, 以期寻找高效、低毒的抗肿瘤药物, 所合成的化合物的结构经 ¹H NMR、MS、IR 以及元素分析确认^[6]; 此类衍生物, 如 *p*-氨基水杨酸甲酯衍生物和甲砒霉素同型物的拉曼光谱亦有文献报道^[7,8]。

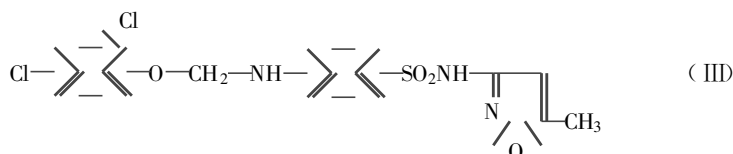
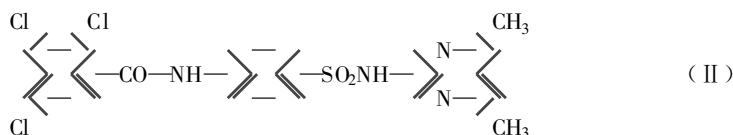
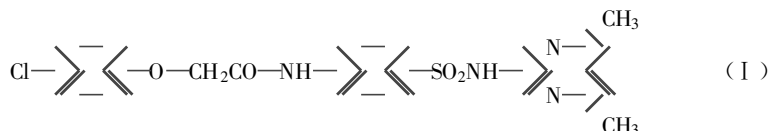
p-氨基苯磺酰胺类化合物是大家所熟悉的抗菌药物, 它们与肿瘤细胞生长过程中必需的叶酸的组成部分 *p*-氨基苯甲酸竞争, 有效地阻止菌体内叶酸的生成, 从而抑制肿瘤的生长。本文选用 *p*-氨基苯磺酰胺类为载体合成了植物生长控制剂的衍生物 *p*-氨基苯磺酰胺同型物, 并与植物生长控制剂作用合成植物生长控制剂衍生物 *p*-(4-氯苯氧乙酰氨基)磺胺二甲基嘧啶 (I), *p*-(2, 3, 5-三氯苯甲酰氨基)磺胺二甲基嘧啶 (II) 和 *p*-(2, 4-二氯苯氧乙酰氨基)磺胺甲基异恶唑 (III), 通过红外、核磁、质谱的测定, 确证了它们的化学结构, 并初步进行了抗癌试验。对这 3 个化合物的红外和激光拉曼光谱进行了研究, 将其谱线作了归属, 并讨论了药物的抗癌作用与其分子结构光谱的对应关系。

1 实验部分

1.1 样品制备及结构测定 *p*-氨基苯磺酰胺同型物 (I, II, III) 为郑懿雅惠赠。在碱性条件下^[4], 用磺胺二甲基嘧啶分别与 *p*-氯苯氧乙酸和 2, 3, 5-三氯苯甲酸反应制得衍

^{*} 收稿日期: 1999-09-15 作者简介: 张卫红 (1963~), 女, 工程师。

生物 I 和 II. I, $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, \text{TMS})$: 2.24 (s, 6H), 4.75 (s, 2H), 6.73 ~ 8.1 (m, 9H), 10.39 (brs, 1H); MS (FB): 447 ($\text{M}^+ + 1$), m/e : 382, 307, 289, 220, 154, 136, 124, 107, 89, 77, 65, 57, 51. II, $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, \text{TMS})$: 2.275 (s, 6H), 6.728 (s, 1H), 7.729 ~ 8.082 (m, 7H), 10.946 (s, 1H), 11.62 (s, 1H); MS (FB): M^+ 485, 487, 489, 511, m/e : 279, 186, 154, 124, 107, 79, 65, 51. 磺胺甲基异恶唑与 2, 4-二氯苯氧乙酸反应制得衍生物 III $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, \text{TMS})$: 2.14 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.00 ~ 8.10 (m, 8H), 11.4 (s, 1H); MS (FB): M^+ 456, 458, 460, m/e : 239, 219, 175, 157, 91, 79. 它们的结构式为



1.2 样品光谱的测定 红外光谱的测量是在 Nicolet 公司的 5DX 傅立叶变换红外光谱仪上进行, 样品与溴化钾混合均匀压制成待测样品, 扫描范围 $4\,000 \sim 400\text{ cm}^{-1}$.

拉曼光谱的测量是将样品研磨成粉末, 装入毛细管, 用美国 SPEX 公司 1403 型激光拉曼光谱仪进行测定. 激光波长为 514.5 nm, 输出功率为 50 mW, 扫描范围为 $500 \sim 2\,000\text{ cm}^{-1}$. 因样品有荧光本底, 先用 50 mW (输出功率) 激光照射样品约 10 min, 待荧光略有下降后, 再记录样品的拉曼光谱.

2 结果与讨论

3 个化合物结构非常相似, 它们的红外光谱和激光拉曼光谱也有相似之处. 从谱图中可以观察到一些共同的特征峰, 例如 $1\,685 \sim 1\,707\text{ cm}^{-1}$ 羰基的伸缩振动, $1\,587 \sim 1\,591\text{ cm}^{-1}$ 强的苯环伸缩振动, $1\,535 \sim 1\,541\text{ cm}^{-1}$ 的酰胺 II 振动, $1\,243 \sim 1\,274\text{ cm}^{-1}$ 为酰胺 III 的振动, $1\,149 \sim 1\,162\text{ cm}^{-1}$ 很强的磺酰胺的伸缩振动, 870 cm^{-1} 以下的环振动峰. 根据已有的工作^{3,4} 对谱线进行了初步归属 (表 1) 指认.

由于 Cl 原子取代位置和数量的不同, 三者的拉曼和红外光谱也有明显的差别. 在低波数范围, 样品 (I) 出现对取代 Cl 振动峰 $560, 581$ 和 623 cm^{-1} , 样品 (II) 则是间、邻取代 Cl 振动峰 586 cm^{-1} , 而 (III) 是对应间、对取代 Cl 的振动峰 639 cm^{-1} . 在高波数范围, 一些谱线的相对强度变化较大, 如对应于酰胺 II 振动的 $1\,535 \sim 1\,541\text{ cm}^{-1}$ 附近的谱线相对于对应苯环伸缩振动的 $1\,587 \sim 1\,591\text{ cm}^{-1}$ 谱线和对应于磺酰胺的伸缩振动的 $1\,149 \sim 1\,162\text{ cm}^{-1}$ 谱线有明显变化, 而某些谱线强度的强弱直接对应着化合物对癌细胞株生长抑制作用的大小^{18,9}. 在本实验中, 红外光谱中对应酰胺 II 振动和对应苯环伸缩振动谱

表 1 对-氨基苯磺酰胺同型物的红外和拉曼光谱及其归属指认¹⁾

Tab 1 FT-IR and Raman spectra and their assignments of the derivatives of analogues sulfanilamide

I		II		III		归属
Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	
—	—	—	—	1 707(m)	1 700	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1685(m)	1 693	1 699(m)	1 700	1 696(m)	1 700	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1591(s)	1 595	1 590(s)	1 595	1 587(s)	1 588	苯环伸缩振动
1535(m)	1 532	1 541(w)	1 546	1 536(s)	1 532	酰胺 II
1 384(m)	1 377	—	—	—	—	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$
1318(m)	1 321	1 319(m)	1 314	1 321(m)	—	$\delta(\text{CH}_2)$
—	—	1 274(m)	—	—	—	酰胺 III
1243(w)	1 236	1 258(m)	1 264	1 259(m)	1 250	酰胺 III
1 182(w)	—	—	—	—	—	$\omega(\text{CH}_2)$
1 152(s)	1 166	1 149(s)	1 159	1 162(s)	1 159	$\nu(\text{SO}_2)$
—	—	—	—	1 136(m)	—	$\nu(\text{SO}_2)$
1090(w)	1 075	1 088(w)	1 082	1 094(m)	1 096	$\delta(\text{CH}_2)$
—	—	1 049(w)	1 039	—	1 039	$\nu(\text{S}=\text{O})$
1001(w)	1 011	1 001(w)	—	—	1 011	环型呼吸振动
837(w)	—	842(w)	835	847(w)	842	C—C 骨架振动
823(m)	828	—	—	—	—	对取代
—	639	—	632	639(w)	632	环变形
623(w)	—	—	—	—	—	对取代环振动
581(w)	582	586(m)	589	—	582	环变形
560(w)	561	—	—	—	561	环变形

1) s 指峰强度较强, m 指强度中等, w 指强度较弱, 单位为 cm^{-1}

线峰值强度比分别为 $I_{1\,532}/I_{1\,595}=0.90$ (I), $I_{1\,546}/I_{1\,595}=0.88$ (II), $I_{1\,532}/I_{1\,588}=1.30$ (III), (II) < (I) < (III); 而在拉曼信号中, 选择对应的谱线, 得到 $I_{1\,535}/I_{1\,591}=0.50$ (I), $I_{1\,541}/I_{1\,590}=0.30$ (II), $I_{1\,536}/I_{1\,587}=0.63$ (III), (II) < (I) < (III), 与红外光谱结果一致. 该结果与 3 个 p-氨基苯磺酰胺同型物对人宫颈癌细胞 (HeLa) 的生长抑制率效果^[4] 对应良好, 可以初步推测该同型物中酰胺 II 结构存在的多少对抑制人宫颈癌细胞生长起一定作用.

参考文献:

[1] 郑懿雅, 王志高, 冯章明, 等. 抗肿瘤药物 VII. 对-氨基苯磺酰胺同型物的合成[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1993, 32(2): 93~96.

[2] 郑懿雅, 王沛滋, 陈海英, 等. 抗肿瘤药物 III. 对-氨基苯磺酰胺同型物的合成[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1989, 28(4): 124~127.

[3] 郑懿雅, 陈永向, 陈海英, 等. 抗肿瘤药物 VI. 异烟肼同型物的合成[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1991, 30(2): 168~170.

[4] 张鸿良, 高怡生. 植物生长控制剂衍生物的抗肿瘤作用[J]. 药学学报, 1979, 14: 300~302.

[5] 谢冰芬. 茶多酚细胞毒作用和抗癌作用的研究. 癌症, 1998, 17(6): 418.

[6] 高正洪, 陈茹玉. α -氨基烃基膦酸二苯酯与去甲(去氢)斑螫素和外式双环[2.2.1] 庚-5-烯-2, 3-二甲酸

酐的反应研究[J]. 高等学校化学学报, 1999, 19(12): 1954~1958.

- [7] 张卓良, 张卫红, 郑懿雅. 新化合物对-氨基水杨酸甲酯衍生物的激光拉曼光谱[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1993, 32(2): 101~105.
- [8] 张卓良, 张卫红, 郑懿雅. 甲砒霉素同型物的激光拉曼研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1993, 32(4), 130~133.

The FT-IR and Laser Raman Spectra of the Derivatives of Analogues of Sulfanilamide

ZHANG Wei-hong^{*}, CHEN Jian, ZHANG Yu-hui, XIE Mei-qi, ZHANG Zhuo-liang

Abstract: The FT-TR and laser Raman spectra of the new compounds, namely *p*- (4-chlorophenoxy-acety-amino) sulfamethazine, *p*- (2, 3, 5-trichlorophenozoly-amino) sulfamethazine and *p*- (2, 4-dichlorophenoxyacetyl-amino) sulfamethoxazole were measured. The vibration modes were assigned. The inhibitory action of the compounds on the growth of the human cervical cancer Hela cell was discussed.

Keywords: derivatives of analogues of sulfanilamide; FT-IR spectra; laser Raman spectra; drug of the antitumor

^{*} Instrumentation Analysis and Research Center, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China