

合成以胸腺嘧啶及尿嘧啶衍生物为侧基的聚酯

陆承勋 李 强 章德宏 季爱雪

(北京大学化学系)

核酸的模型聚合物的合成引起人们极大的重视,这是因为它能提供很有意义的,关于其结构与性能以及生物活性的信息^[1].正是这些原因,关于聚合物主链及含氮的矽基间的多变化结构的核酸类似物已有较多的报道^[2-9].

近年来,Overberger、陆承勋及季爱雪开拓了直接酯化及选择性 N-酰基化反应,并成功地用于合成具有光学活性核酸矽基衍生物作为悬挂物的聚乙烯醇^[10],聚酰胺^[11]及聚(乙烯醇-乙烯胺)^[12].前不久,我们发现苯骈三氮唑(HBT)的活性酰胺与 N-羟基丁二酰亚胺(HOSu)及 N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰胺(HONB)的活性酯一样,对羟胺而言,它也是一个十分理想的选择性 N-酰基化试剂,可极易生成相应的 N-酰基羟胺化物.此外,它又是一个很好的 O-酰基化试剂,在此情况下,活性酰胺与 N-酰基羟胺的醇解是在三乙胺为催化剂下,经 O-酰基化反应从而形成相应的 O, N-双酰基羟胺化物.在这两个反应基础上,我们成功地合成了聚酰胺、聚酯以及有规整结构的聚(酰胺酯)^[13-14].

作为对选择性 N-酰基化及 O-酰基化反应研究的继续,我们又开拓了其新的应用,即在合成新型的聚核酸类似物的研究中,又提供了一种新的独特的方法用以合成一种新类型的聚酯,即合成含有尿嘧啶及胸腺嘧啶衍生物的聚酯.

本文将报道含有尿嘧啶及胸腺嘧啶衍生物的双醇类单体的合成及其与苯骈三氮唑的双活性酰胺,1,1'-(间苯二甲酰氧)双苯骈三氮唑的缩聚反应,以及所获得聚合物的性质.

在此之前,对合成类似于 DNA 或 RNA 结构的聚合物模型化物的研究中,聚酯模型化物也受到人们的重视.有些聚酯模型化物已见报道^[15],这些类似物的合成是经由二元醇的单体,核酸矽基化物的 2,3-二羟丙基衍生物与丙二酸,己二酸及苯膦酰二氯间的缩聚或经由核酸矽基化物的 3-羟基丁酸衍生物的缩聚反应.

实 验 部 分

单体 一个典型的合成步骤如下: N-(1',3'-双羟基-2'-甲基-2'-丙基)-2-(胸腺嘧啶基-1)丙酰胺 (Ia, HMPTPA).

在瓶中依次加入 0.792 克(4 毫克分子)的 2-(胸腺嘧啶基-1)丙酸(TPA), 0.476 克(4 毫克分子)苯骈三氮唑(HBT)和 20 毫升二甲基甲酰胺(DMF),搅拌使其成为均相溶液后,在 0°—5℃ 下,加入 0.824 克(4 毫克分子)的 N, N'-二环己烷基羰二亚胺(DCCI).先在 0—5℃,后在室温下各反应 2 小时.然后再加入 0.420 克(4 毫克分子)2-甲基-2-氨基-1,3-丙二醇.在室温下反应 5 小时后,先过滤除去 N, N'-二环己烷基脲,后蒸走 DMF 溶剂.剩

本文 1984 年 10 月 26 日收到. 1985 年 1 月 20 日收到修改稿.

表 1 双醇类单体的物理性质及分析数据

双 醇	熔 点 (°C)	$\lambda_{\max}$ (甲醇) nm	ϵ $\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$	产 率 (%)	分 子 式	分 析		
						计算值(%) / 分析值(%)		
						C	H	N
I _a	189.5—190.5	269	12080	76.4	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₇	50.52 50.58	6.71 6.79	14.73 14.41
I _b	192—194	264	12180	65.3	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₇	48.70 48.59	6.32 6.41	15.49 15.27
II _a	151—153	269	11800	64.3	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₇	50.52 50.65	6.71 6.74	14.73 14.56
II _b	137—139	264	12520	73.6	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₇	48.70 48.74	6.32 6.29	15.49 15.26

表 2 聚酯的物理性质及元素分析

聚合物	产率 %	η_{inh}^a	分 子 式	元 素 分 析					
				计 算 值 (%)			实 测 值 (%)		
				C	H	N	C	H	N
IV _a	67.9	0.08	(C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₇) · H ₂ O	55.42	5.34	9.69	55.02	5.14	9.43
IV _b	73.0	0.05	(C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₇) · 1/2H ₂ O	55.60	4.91	10.23	55.44	4.72	9.89
V _a	69.0	0.07	(C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₇) · H ₂ O	55.42	5.34	9.69	55.42	5.18	9.36
V _b	63.7	0.09	(C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₇) · 1/2H ₂ O	55.60	4.91	10.23	55.24	4.77	10.45

^a 测定是在 DMF 中, 浓度为 0.5g/dl, 30°C.

余物经硅胶柱层析(25 × 400 毫米)分离纯化。首先选用乙酸乙酯为洗脱剂, 开始收集的洗脱液中含有 HBT。当 HBT 被除尽后, 再改用乙醇为洗脱剂, 最后所收集的淋洗液中, 则含有产物, 蒸走溶剂, 剩余物经甲醇重结晶, 则得到 0.871 克 (76.4%) 的无色结晶, mp 189.5—190.5°C. NMR(DMSO-d₆); ppm, 1.19(s, 3H, CH₃); 1.41(d, 3H, J = 7.4Hz, CH₃CH); 1.78(s, 3H, ThC₅—CH₃); 3.47(d, 4H, J = 5.4Hz, 2CH₂); 4.59(t, 2H, J = 5.3Hz, 2HO—); 4.81(q, 1H, J = 7.0Hz, CH₃CH); 7.44—7.48(m, 2H, ThC₆—H 及 —NHCO—); 11.19(s, 1H, ThN₃—H).

按上相类似的实验步骤, N-(1', 3'-双羟基-2'-甲基-2'-丙烷基)-2-(尿嘧啶基-1) 丙酰胺 (Ib, HMPUPA), N-(β, β'-双羟乙基)-2-(胸腺嘧啶基-1) 丙酰胺 (IIa, HETPA); N-(β, β'-双羟乙基)-2-(尿嘧啶基-1) 丙酰胺 (IIb, HEUPA) 均可获得。制备的结果如表 1 所示。

聚合反应 缩聚反应的一般实验步骤如下: 将 0.5524 克 (1.5 毫克分子) 的 IPBBT, 0.85 毫升 (1.5 毫克分子) 的三乙胺溶于 25 毫升 DMF 中, 然后加入 1.5 毫克分子的二元醇单体 I 或 II。在 60°C 下搅拌反应 48 小时, 随后将聚合液倒至 600 毫升水或 400 毫升甲醇中, 过滤, 收集沉淀物, 用水或甲醇洗涤, 真空干燥。所有聚合物均经四氢呋喃/乙醚或 DMF/水重新沉淀纯化。

所有聚合反应的结果, 产率 % 及物理常数如表 2 所示。

结 果 与 讨 论

按类似于我们以前所常用的 N-羟基化物的活性酯方法^[16-18], 新的二元醇单体 I 及 II 是

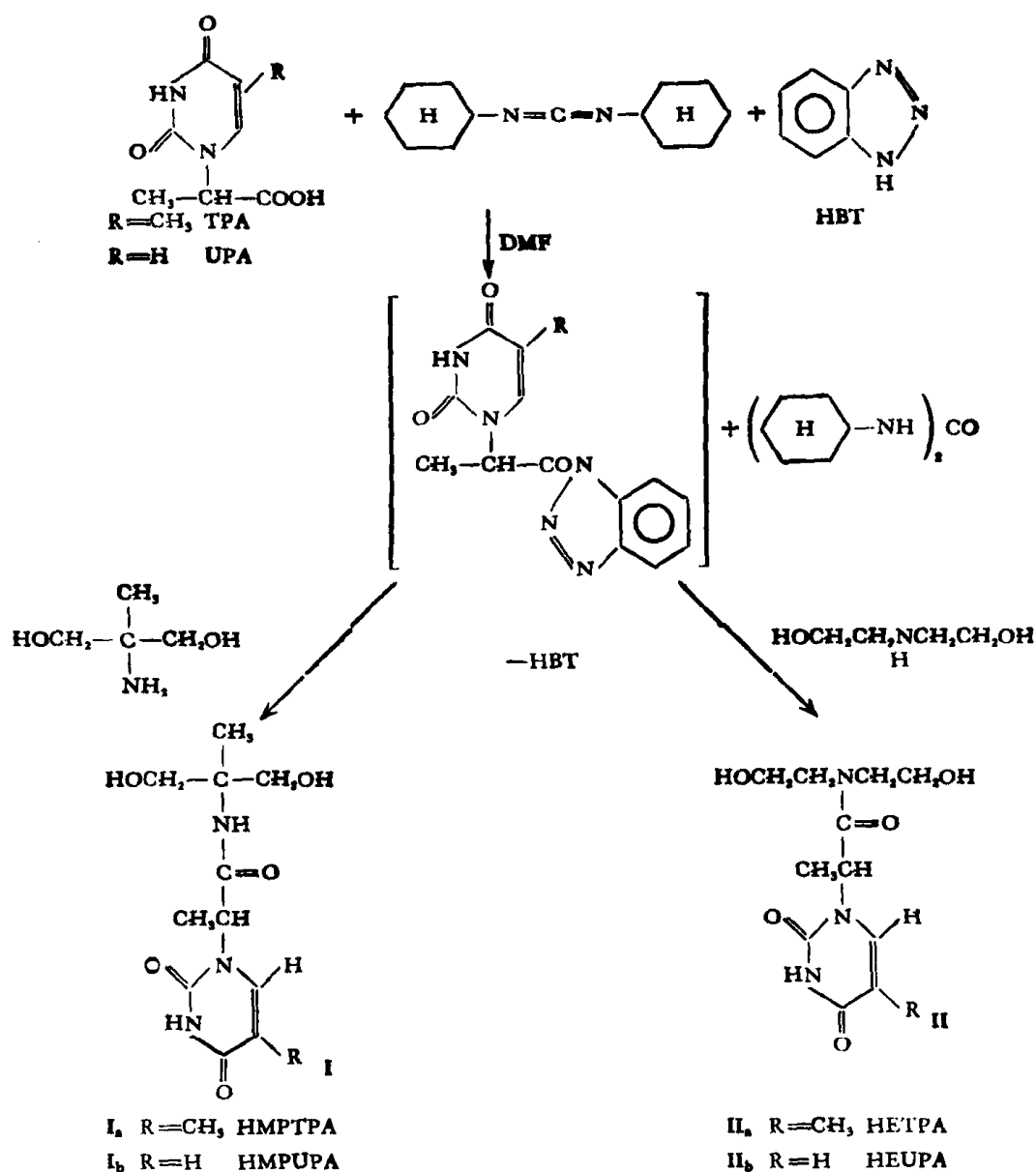


图 1

按苯并三氮唑的活性酰胺法，即以苯并三氮唑替代 N -羟基化物，分别与 TPA 及 UPA 在含有相等克分子量 DCCl 中相互反应形成相应的 TPA 及 UPA 的苯并三氮唑的活性酰胺，然后将第一胺醇，2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇及其异构体，第二胺醇，二乙醇胺分别加入，经选择性 N -酰基化反应转变成成为相应的所预期的单体，如图 1 所示。

所有单体是无色的，具有固定熔点的结晶体。既溶于水，又溶于普通的有机溶剂如甲醇，乙醇，乙酸乙酯及丙酮等中。它们的物理性质及元素分析列在表 1 中。

所有单体的紫外光谱 (UV) 及 NMR 谱图分析均证明分子中含有核酸衍基，胸腺嘧啶及尿嘧啶的特征吸收峰，在 269 及 264nm 处有 $\lambda_{\max}$ 的紫外吸收峰。对于 Ia 及 IIa 单体，它们的 NMR 谱图上呈现出 ThC_5-CH_3 的质子，位于 1.78ppm 呈单峰；在 1.42ppm 的双重峰及在 4.81 或 5.56ppm 的四重峰归属于 CH_2CH 基团的质子。在 7.5ppm 处的单峰归属于 ThC_6-H 及在 11.2ppm 的单峰则归属于 ThN_3-H 。对于 Ib 及 IIb 单体，在 1.4ppm 处的双重峰及在 5.09 或 5.50ppm 处的四重峰归属于 CH_2CH 基团；在 5.50 及 7.60ppm 处的两个双

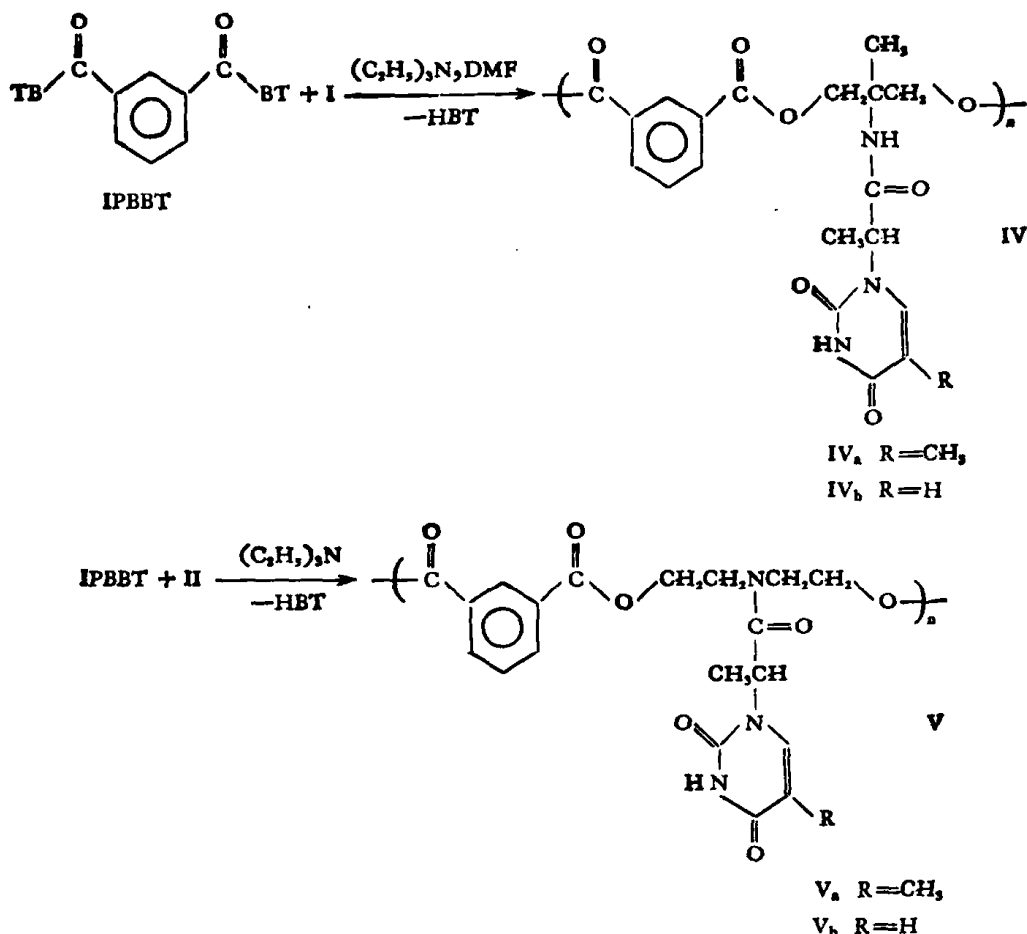


图 2

重峰分别归属于 $\text{U}_1\text{-H}$ 及 $\text{U}_6\text{-H}$ 及在 11.23ppm 处的单峰则归属于 $\text{UN}_3\text{-H}$ 。此外，由 2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇及二乙醇胺衍生而得的二元醇单体都呈现有相应的 N-(1,3-二羟基-2-甲基-2-正丙基)及 N-(2,2'-二乙醇基)。对于单体 I，在 3.46 ppm 的双重峰归属于次甲基及在 4.59 ppm 处的三重峰归属于两个羟基。对于单体 II，在 3.3 至 3.5 ppm 处的多重峰归属于次甲基及在 4.6 及 4.8 ppm 处的两个多重峰属于两个不同环境的羟基。在加入重水后，原来被指定是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 基的两个羟基的质子，即位于 4.59 或 4.6 及 4.8ppm 处的特征峰均已消失，而在 3.63 ppm 处则呈现出一个 DHO 单峰，这说明所获得的单体是我们所预期的结构，即 1,3-二羟基-2-甲基-2-丙基或 β, β' -二羟乙基是以一个酰胺基的结构与核酸衍基相联结。

必须指出，单体 II 的 NMR 谱图上，其两个羟基所呈现的两个不同的化学位移值是由于具有部分双键性质的酰胺键的 C—N 键所形成的空间位碍有关。因此 2-(胸腺嘧啶基-1)丙酰基及 2-(尿嘧啶基-1)丙酰基侧链的自由旋转受到较大的限制。

已被广泛应用来合成聚丙烯酰胺，聚丙烯酸酯^[19-20]，聚酰胺，聚酯及具有规整性结构的聚(酰胺-酯)^[13-14]的活性酰胺—HBT 法可适用于合成含有核酸衍基衍生物的聚酯。

双活性酰胺，1,1'-(间苯二甲酰基)双苯胍三氮唑 (IPBBT) 在 DMF 溶剂及三乙胺存在下与二元醇单体，如 HMPTPA，HMPUPA，HETPA 及 HEUPA 进行溶液缩聚，则可得到相应的聚酯 (IV) 及 (V)，如图 2 所示，所有聚合反应的结果列于表 2 中。

所有聚酯是白色的粉末状体。能溶于二甲亚砜 (DMSO)，DMF 及 N-甲基吡咯酮 (NMP)

中,而不溶于水及一般的有机溶剂如甲醇、乙酸乙酯及苯中。

聚酯(IV)及(V)的结构均经 NMR 分析及元素分析的鉴定。聚合体的 2-(胸腺嘧啶基-1)丙酰基及 2-(尿嘧啶基-1)丙酰基的所有特征吸收峰均在其相应的化学位移值处。在聚酯(IV)的 NMR 谱图上,位于 4.60 ppm 处已见不到由于二元醇单体(I)的羟基的质子吸收峰,而在 4.50 ppm 处出现一个新的单峰,它是属于酯基相联的次甲基吸收峰($-\text{COOCH}_2-$)。与此相类似,在二元醇单体(II)的 NMR 谱图中,位于 4.8 及 5.5 ppm 处的两个不同环境的羟基,在聚酯(V)的 NMR 谱图上均已消失,而在 3.87 及 4.50 ppm 处则呈现两个宽的单峰,它分别属于 $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{COOCH}_2-$ 的次甲基质子的吸收峰。此外,在所有聚酯的 NMR 谱图上,所有由于杂芳香环 HBT 的邻位二取代苯环的特征吸收峰均已消失。元素分析值也与其相应的计算值相一致。

从上述的结果可以认为在双活性酰胺 IPBBT 与二元醇单体的缩聚反应中,得到了我们所预期的含有核酸衍生物作为侧基的聚酯。因此这些聚酯模型化合物是很合适的聚核苷酸的模拟物。可以进一步研究这些聚合物主链的结构与核酸衍生物间的相互关系。有关这方面的工作,正在我们实验室中进行,全文将另行报道。

参 考 文 献

- [1] Stebbing, N., *Pharm. Ther.*, **6**(1979), 291—332; Pitha, J., in *Anionic Polymeric Drugs* (Eds. L. G. Donaruma, R. M. Ottebrite and O. Vogel), Wiley-Interscience, N. Y., 1980, 227.
- [2] Jones, A. S., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1**(1979), 194; Takemoto, K. and Inaki, Y., *Adv. Polym. Sci.*, **41** (1981), 1.
- [3] Overberger, C. G. and Morishima, Y., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **18**(1980), 1247, 1267, 1433.
- [4] Morishima, Y. and Overberger, C. G., *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A13** (1979), 573.
- [5] Overberger, C. G., Brandt, K. A., Kikytani, S. and Ludwick, A. G., *Polym. Bull.*, **5**(1981), 421.
- [6] Overberger, C. G. and Ludwick, A. G., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **20**(1982), 2123.
- [7] Ludwick, A. G. and Overberger, C. G., *ibid.*, **20** (1982), 2139.
- [8] Overberger, C. G. and Kikytani, S., *ibid.*, **21**(1983), 525, 541.
- [9] Brandt, K. A. and Overberger, C. G., *Nouveau Journal De Chimie*, **6**(1982), 673.
- [10] Overberger, C. G. and Lu, C. X., *J. Polym. Sci. Polym. Letter Ed.*, **22**(1984), 193.
- [11] Lu, C. X., Ji Aixue and Overberger, C. G., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* (to be published).
- [12] Overberger, C. G. and Lu, C. X., in preparation.
- [13] Lu, C. X. and Qiang Li, *Polymer Communications* (to be published).
- [14] Lu, C. X., Li Qiang and Pan Jingqi, *J. of Science (China)* (to be published).
- [15] Seita, T., Yamauchi, K., Kinoshita, N. and Imoto, M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **45**(1972), 926; *Makromol. Chem.*, **148** (1971), 321; **154** (1972), 255; **164** (1973), 7.
- [16] Lu, C. X., Feng Xinde, Wang Chongqing and Li Dechang, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **18**(1981), 2411.
- [17] Lu, C. X., Yang Jijin, Leng Liecheng, Feng Xinde and Li Dechang, *ibid.*, **19**(1981), 3333.
- [18] Lu, C. X. and Overberger, C. G., *ibid.*, **22**(1984), 2413.
- [19] Ferruti, P., Fere, A. and Cottica, *ibid.*, **12**(1974), 553.
- [20] Ferruti, P., Tanzi, M. C. and Vaccaroni, F., *Makromol. Chem.*, **180** (1979), 375.