

研究简报

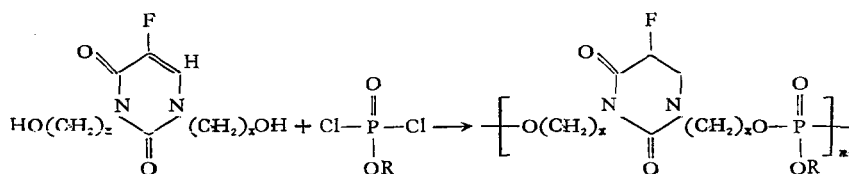
## 高 分 子 药 物 研 究

### IX. 1,3-二羟烷基-5-氟尿嘧啶与二氯磷酸酯 缩聚物的合成\*

范昌烈 麦才淞 徐建军 卓仁禧

(武汉大学化学系)

核酸的抗代谢物是研究正常细胞和肿瘤细胞代谢、发展新的抗肿瘤药物的极好来源。近年来合成含核酸碱基、核酸碱基衍生物的聚合物引起了人们的极大兴趣。在这些聚合物中,核酸碱基及其衍生物均以侧基支载在聚合物上<sup>[1-5]</sup>。我们将5-氟尿嘧啶引入不同化学结构的高分子主链上,合成了一系列高分子抗癌药物<sup>[6-10]</sup>,经动物试验和一期临床观察表明有较好的抗肿瘤活性、免疫性能和较低的毒副作用。为了进一步研究化学结构,键联方式与药效的关系,寻求新的高分子抗癌药物,考虑到磷酸是核酸的重要组成部分之一,有可能赋予聚合物的水溶性。本文报道一类主链含5-氟尿嘧啶聚磷酸酯抗癌药物,其合成路线如下:



I<sub>a</sub> R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, x = 1, I<sub>b</sub> R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, x = 2, I<sub>c</sub> R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, x = 3

II<sub>a</sub> R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, x = 1, II<sub>b</sub> R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, x = 2, II<sub>c</sub> R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, x = 3

作者曾用5-氟尿嘧啶双钾盐分别与o-乙基, o, o-二(氯乙基)磷酸酯, o-乙基, o, o-二(氯丙基)磷酸酯缩聚得到I<sub>b</sub>、I<sub>c</sub><sup>[10]</sup>,其余聚合物均未见文献报道。

1,3-二羟烷基-5-氟尿嘧啶与o-乙基(或苯基)二氯磷酸酯的缩聚反应(表1)是在DMF中进行的,得到的聚合物经甲醇/乙醚体系重沉淀纯化,并用膜动态渗透压法测得聚合物的分子量为2400—3600。

在合成I<sub>b</sub>和I<sub>c</sub>的方法中,所用的某些o-烷基, o, o-二(氯代烷基)磷酸酯的沸点较高,需在较高的真空下蒸馏,给实验操作带来某些困难,因而只适用于某些沸点较低的o-烷基, o, o-二(氯代烷基)磷酸酯。由于1,3-二羟甲基-5-氟尿嘧啶热稳定性较差,甚至室温长时间放置也会缓慢分解,因而缩聚时以新制备的为好,缩聚反应的温度也低。我们曾用I<sub>b</sub>的缩聚温度来制备I<sub>a</sub>,结果得到较多的水不溶物,反应收率显著下降,聚合物也难以纯化。所得聚合物均经IR、U、V、NMR鉴定(见表2)。

\* 1984年1月3日收到。

表 1 缩聚反应温度和理化性质

聚合物	缩聚反应温度	分子量	元素分析				收率(%)
			P%		N%		
			计算值	测定值	计算值	测定值	
I <sub>a</sub>	0—5°C 4小时, 室温 10小时, 50°C 下 4小时	3600	10.98	10.22	9.92	10.06	76
I <sub>b</sub>	5—10°C 4小时, 50°C 下 10小时	2400	9.97	9.71	9.01	8.42	78
I <sub>c</sub>	同上	2700	9.14	8.84	8.27	8.06	77
II <sub>a</sub>	同上	2500	9.36	—	8.46	8.46	49
II <sub>b</sub>	同上	2600	8.63	8.19	7.81	6.96	67
II <sub>c</sub>	同上	3000	8.01	7.31	7.24	7.50	57

表 2 聚合物的光谱

聚合物	UV ** (λ <sub>max</sub> )	IR **b (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR **c (δ <sub>nm</sub> )
I <sub>a</sub>	207.5	1660—1710	1 (t 3H CH <sub>3</sub> )
	265	1260 1040	3.3 (m 2H P—O—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ) 5.3 (m 4H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> O—N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> O—) 8 (d 1H C <sup>6</sup> H)
I <sub>b</sub>	207.5	1660—1710	1.1 (t 3H CH <sub>3</sub> )
	207.5	1260 1040	3.6 (m 10H P—O—CH <sub>2</sub> —N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—) 8.1 (d 1H C <sup>6</sup> H)
I <sub>c</sub>	207	1660—1710	1.1 (t 3H CH <sub>3</sub> )
	272	1260 1040	1.9 (m 4H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—, N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—) 3.7 (m 10H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—, N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—, P—O—CH <sub>2</sub> —) 8.1 (d 1H C <sup>6</sup> H)
II <sub>a</sub>	211	1660—1710	5.0 (m 4H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> O—N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> O—)
	270	1250 1100	7.2 (m 5H C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 7.8 (d 1H C <sup>6</sup> H)
II <sub>b</sub>	211	1660—1710	4.0 (m 8H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—, N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—)
	270	1250 1100	7.2 (m 5H C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 7.8 (d 1H C <sup>6</sup> H)
II <sub>c</sub>	211	1660—1710	2.0 (m 4H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—, N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—)
	270	1250 1100	4.0 (m 8H N <sup>1</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—, N <sup>3</sup> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> O—) 7.2 (m 5H C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) 7.8 (d 1H C <sup>6</sup> H)

\*a, 溶剂 H<sub>2</sub>O \*b, 溴化钾压片 \*c, 溶剂 CD<sub>3</sub>OD

聚合物的红外光谱均有 1660—1710cm<sup>-1</sup> 的 5-氟尿嘧啶环的特征吸收, 1260cm<sup>-1</sup>, 1040cm<sup>-1</sup> 的磷酸酯键特征吸收. 聚合物的 NMR 表明: δ<sub>5.3</sub>—δ<sub>6.3</sub> 的 1,3-二羟烷基-5-氟尿嘧啶的羟基峰完全消失, 保留 δ<sub>8.1</sub> 5-氟尿嘧啶环 C<sup>6</sup>H 的核磁共振峰, I<sub>a</sub>, I<sub>b</sub>, I<sub>c</sub> 有 δ<sub>1</sub> CH<sub>3</sub> 的核磁共振峰, 而 II<sub>a</sub>, II<sub>b</sub>, II<sub>c</sub> 则有 δ<sub>7.2</sub> 的 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 核磁共振峰. 聚合物的紫外吸收 λ<sub>max</sub> 见表 2, 均有 5-氟尿嘧啶衍生物的最大吸收.

表 3 聚合物 I<sub>c</sub> 的水解实验

时间 (h)	0	3	18	42	66	94
pH	3.20	3.20	3.19	3.22	3.20	3.17
	6.13	6.12	6.08	6.09	6.04	6.06
	9.94	9.52	9.21	9.17	8.86	8.69

表 4 聚合物 I<sub>b</sub>、I<sub>c</sub> 的抗肿瘤活性

聚合物	瘤株	剂量 (mg/kg)	给药途径	抑制率(%)	动物数 (始/末)	体重增加 (%)
I <sub>b</sub>	Lewis	352.5	注射	60.40	11/11	4.72
I <sub>c</sub>	Lewis	282.3	注射	68.02	11/11	5.88

主链含 5-氟尿嘧啶聚磷酸酯均易溶于水, 甲醇, 二甲亚砜中, 在空气中放置迅速吸潮。我们选作了这类聚合物的水解稳定性和抗肿瘤活性实验。水解试验是将聚合物 I<sub>c</sub> 配制成浓度为 0.01M, pH 值分别为 3.20, 6.20, 9.94 的三份水溶液, 置于 37°C 的水浴恒温箱中, 定时取样并用 pH 计检测溶液的 pH 值变化, 结果见表 3。结果表明, 这类聚合物在碱性水溶液中可缓慢水解, 在中性(蒸馏水)或酸性水溶液中没有明显的变化。聚合物 I<sub>b</sub> 和 I<sub>c</sub> 对小鼠 Lewis 肺癌显示了较好的抗肿瘤活性(见表 4)。

聚合物制备的一般方法: 单体 1,3-二羟甲基-5-氟尿嘧啶, 1,3-二羟乙基-5-氟尿嘧啶, 1,3-二羟丙基-5-氟尿嘧啶按文献[11]制备。

在装有搅拌器、滴液漏斗, 温度计和带有干燥迴流冷凝管的 100 毫升三口烧瓶中, 加入 0.025 克分子 1,3-二羟烷基-5-氟尿嘧啶, 25 毫升 DMF, 一滴吡啶, 于 0—5°C 搅拌下滴加等克分子的 o-乙基(或苯基)二氯磷酸酯, 继续按表 1 的温度缩聚。缩聚完全后, 减压下蒸去 DMF, 残余物溶于 50ml 水中, 用碳酸钾中和至中性, 过滤, 除去水不溶物, 滤液减压蒸干, 再用甲醇溶解, 过滤, 滤液用乙醚沉淀, 反复三次, 最后用适量甲醇溶解, 过滤, 滤液减压蒸去溶剂后经真空干燥, 捣碎得粉末状固体, 密封置于干燥器中保存。

## 参 考 文 献

- [1] Takemoto, K., *J. Polym. Sci. Polym. Sym.* 1976, 55, 105.
- [2] Seita, T. Takapashi, K., Kinoshita, M., and Imoto, M., *Macromol. Chem.*, 1973, 172, 19.
- [3] Gebelein C. G., and Morgan, R. M., *Polym. Prepr., (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, 1977, 18(1), 811.
- [4] Gebelein, C. G., and Ryan, T. M., *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* 1978, 19(1), 533.
- [5] Pesip, Umrigar, P. P., Ohashi, S., and Butler, G. B., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, 1979, 17, 351.
- [6] Zhuo Renxi et al., Preprints of 27th International Symposium on Macromolecules p. 1335.
- [7] 卓仁禧等, 高分子通讯, 1984, (1), 11.
- [8] 卓仁禧等, 武汉大学学报(自然科学版), 1983, (3), 114.
- [9] 卓仁禧等, 武汉大学学报(自然科学版), 1984, (2), 57.
- [10] 范昌烈, 麦才淞, 卓仁禧等, 1983年高分子学术论文报告会预印集.
- [11] 范昌烈, 麦才淞, 卓仁禧等, 武汉大学学报(自然科学版), 1984, (2), 115

## CHEMOTHERAPEUTIC POLYMERS

### IX. Synthesis of Condensation Polymers of 1,3-Dihydroxylalkyl-5-Fluorouracil with Dichlorophosphates

Fan Changlie, Mai Caisong, Xu Jianjun and Zhuo Renxi

*(Department of Chemistry, Wuhan University)*

#### ABSTRACT

Six new polyphosphoric esters containing 5-fluorouracil in the main chain were synthesized by condensation polymerization of 1,3-dihydroxyalkyl-5-fluorouracil with ethoxyphosphoryl or phenoxyphosphoryl dichloride. The polymers are powdered materials with molecular weight 2400—3600 and easily soluble in water. The antitumor activity of some of these polymers were tested on mice against tewis, it shoewd good antitumor activity.