

9-乙烯基腺嘌呤-顺丁烯二酰亚胺 共聚物的合成及其特性的研究*

叶大铨 刘振华 李贵华 孟令芝 陈欢平

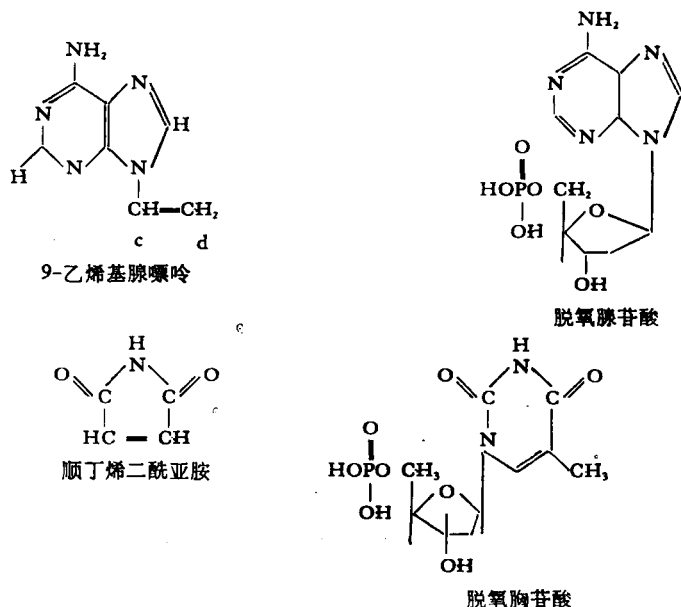
(武汉大学化学系)

摘 要

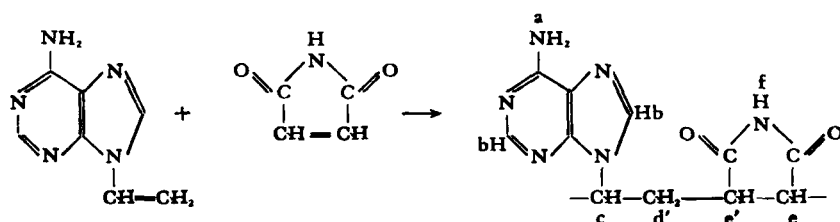
由一种简便的方法合成了9-乙烯基腺嘌呤,并用9-乙烯基腺嘌呤与顺丁烯二酰亚胺共聚合,制得了一种新的聚合物。测定了该聚合物 NMR, IR 和 UV, 并与聚9-乙烯基腺嘌呤及聚顺丁烯二酰亚胺相比较,表明为一种共聚物,链间形成氢键。UV 表明共聚物具有与 RNA 相同的紫外吸收。

脱氧核糖核酸 (DNA) 是生物遗传物质。生物遗传和 DNA 中腺嘌呤与胸腺嘧啶,鸟嘌呤与胞嘧啶的相互配对过程有关。细胞的癌变以及其它的遗传性疾病也多半是由于 DNA 的突变所引起。将碱基引进聚合物链上作为 DNA 的模拟物来研究 DNA 的结构与功能,以及把这种聚合物作为一种药物是近十年来发展比较快的新领域。竹本喜一等^[1]报道过聚9-乙烯基腺嘌呤能与核酸络合。Pitha 等^[2]报道过聚9-乙烯基腺嘌呤能有效地抑制病毒,是治疗白血病有希望的药物。

9-乙烯基腺嘌呤的制备已有报道^[3-4]。本文采用一种比较简便的方法合成了9-乙烯基腺嘌呤,并把它作为腺苷酸的模拟物,以顺丁烯二酰亚胺作为胸苷酸的模拟物进行共聚合反应,得到乙烯基腺嘌呤与顺丁烯二酰亚胺共聚物:



* 曾在 1980 年全国高分子学术会议上宣读; 1982 年 1 月修改完毕。



为了对照研究,另合成了聚9-乙烯基腺嘌呤与聚顺丁烯二酰亚胺这两种均聚物。

实 验 部 分

试剂

腺嘌呤为生化试剂;顺丁烯二酰亚胺是根据文献^[5]制备;二氧六环、乙腈、二甲基甲酰胺为化学试剂经纯化后使用。

9-氯乙基腺嘌呤的制备

称取 2.3g (0.1mol) 金属钠,分批加入在电磁搅拌下的 160ml 甲醇中,待金属钠反应完毕,加入 13.5g (0.1mol) 腺嘌呤,继续搅拌,加热保持微沸。反应物呈乳白色。6 h 后停止搅拌,过滤,滤液浓缩至糊状,加入 200ml 乙醚,折出白色固体,过滤收集固体,用乙醚洗涤三次、干燥得 13.3 g 腺嘌呤钠盐备用。

把 1.33 g 腺嘌呤钠盐, 41.6g(0.42 mol) 1,2-二氯乙烷和 400ml 二甲基甲酰胺加入三口瓶中,搅拌、沸水浴上加热 1h, 过滤。滤液减压蒸除二甲基甲酰胺至干。用沸腾甲苯抽提,得白色结晶。于乙醇中重结晶,得 7.7g (产率 39%) 产物。用乙醇再结晶,得无色针状晶体。m. p. 205—207℃, 文献值为 204—205^[3]; UV $\lambda_{\max} = 262\text{nm}$, ($\epsilon = 14224$)。

9-乙烯基腺嘌呤的制备

把 1g (0.005mol) 9-氯乙基腺嘌呤悬浮于 90ml 二氧六环中、搅拌,加入预先制备的甲醇钠溶液(0.75g 金属钠和 7.5g 甲醇)。于沸水浴中搅拌 5h。过滤,滤液减压蒸干。残留物用沸苯抽提,使结晶,得 0.45g (产率 55%)。用苯重结晶,得白色针状结晶。m. p. 197—198℃ (文献^[4] 198—200℃, 196—197^[3])。UV $\lambda_{\max} = 262\text{nm}$ ($\epsilon = 11847$) (文献^[4] $\lambda_{\max} = 261\text{nm}$, $\epsilon = 11861$)。

共聚物与均聚物的合成

9-乙烯基腺嘌呤 1.127 克 (0.007 mol), 顺丁烯二酰亚胺 1.358g(0.014 mol), 乙腈 81ml, 偶氮二异丁腈 50mg 加入安瓶中。冷冻抽真空、经氮置换四次后真空封管。将封管于 60℃ 恒温水浴中摇动 20h, 停止加热。开封管,用甲醇沉淀,离心分离。沉淀物用二甲基甲酰胺溶解,过滤。滤液再用甲醇沉淀。产物用甲醇洗涤四次,50℃ 真空干燥 2d。得土黄色产物,重 0.46g。 $\eta_r = 1.15$ (1g/100ml, DMF, 30℃)。元素分析为 *C 46.39%, H 4.57%, N 26.35%。

聚顺丁烯二酰亚胺是把顺丁烯二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺中,偶氮二异丁腈作为引发剂,60℃ 中聚合。于醋酸乙酯中沉淀。经重沉淀处理、干燥后备用。

聚9-乙烯基腺嘌呤放在水中,过硫酸钾作引发剂,90℃ 下聚合而得。甲醇沉淀,干燥后

* 湖南省邵阳市电子仪器厂测定。

备用。

红外光谱测定, KBr 压片, 于岛津 IR-450 红外光谱仪上测定; 紫外光谱测定, 配成稀溶液于 UV-300 型岛津自动记录紫外光谱仪上测定; 核磁共振氢谱测定, 以氘代 DMSO 作溶剂, TMS 作内标, 于 EM360L 核磁共振仪上测定。

结果与讨论

于不同溶剂中进行共聚合反应, 其结果列于表 1。

表 1 不同溶剂中共聚合产量 (60℃)

乙烯基腺嘌呤	顺丁烯二酰亚胺	溶 剂	产 量
1.127g (0.007 mol)	1.358g (0.014mol)	乙 腈	0.46g
		二氧六环	0.506g
		二甲基甲酰胺	0.09g

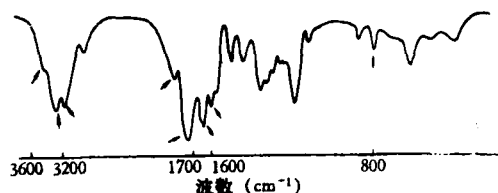


图 1 9-乙烯基腺嘌呤-顺丁烯二酰亚胺共聚物红外光谱图

从图 1 共聚物的红外光谱中出现 800, 1600, 1640, 1710, 1778 cm^{-1} 等峰, 表明有嘌呤环、腺嘌呤氨基与顺丁烯二酰亚胺的羰基等基团存在。

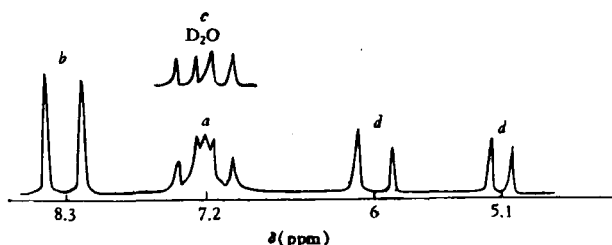


图 2 9-乙烯基腺嘌呤的 NMR 谱图

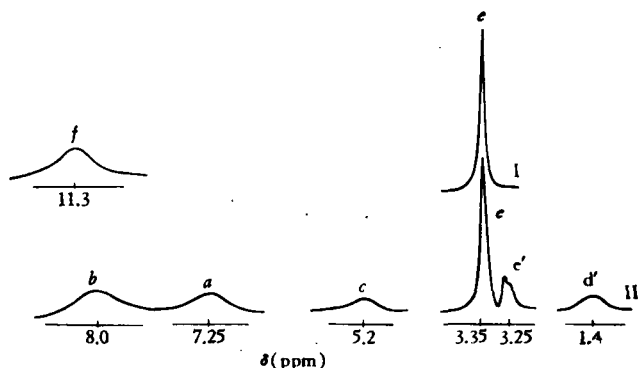


图 3 I-顺丁烯二酰亚胺的 NMR; II-9-乙烯基腺嘌呤与顺丁烯二酰亚胺共聚物 NMR

图 3 谱线 I 为聚顺丁烯二酰亚胺的 NMR, 加 D_2O 后, 单 c 峰及 f 峰消失. 图 3 谱线 II, 为 9-乙烯基腺嘌呤与顺丁烯二酰亚胺共聚物的 NMR, 有 c 峰和 f 峰出现, 在 c 峰旁 3.25ppm 处出现一个新的 c' 峰. 加 D_2O 后 f、c、c' 峰均消失, 说明是 c 和 c' 的两个不等性的 H. a 峰加 D_2O 后消失, b 为一宽峰. 表明样品中有乙烯基腺嘌呤及顺丁烯二酰亚胺残基, 并且是相联结的.

溶解沉淀试验结果表明, 聚乙烯基腺嘌呤不溶于二甲基甲酰胺中. 聚顺丁烯二酰亚胺溶于二甲基甲酰胺后, 于甲醇中不沉淀. 因此, 经过溶解于二甲基甲酰胺中用甲醇处理之后, 沉淀物中不再含有这两种均聚物.

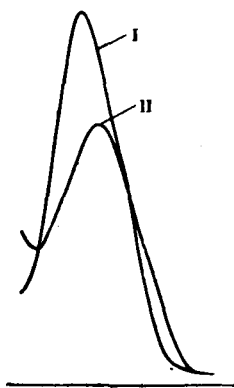


图 4 紫外光谱图

I-聚 9-乙烯基腺嘌呤; II- 9-乙烯基腺嘌呤-顺丁烯二酰亚胺共聚物.

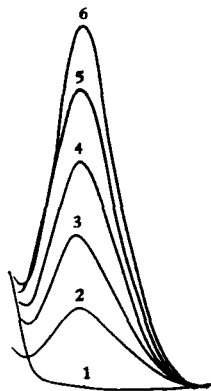


图 5 两种均聚物混合液的紫外光光谱图

将 9-乙烯基腺嘌呤与顺丁烯二酰亚胺共聚产物溶于水-乙二醇 (1:1v/v) 中, 配成浓度为 1mg/dL 溶液, 测定其紫外光谱. 图 4 谱线 II, $\lambda_{max} = 260nm$. 另将聚 9-乙烯基腺嘌呤测定紫外光谱, 图 4 谱线 I $\lambda_{max} = 254 nm$. (文献^[4]值为 $\lambda_{max} = 254nm$). 聚顺丁烯二酰亚胺在此范围内无吸收. 共聚产物与均聚产物的最大吸收值之差别表明腺嘌呤环在这两种分子中处于不同的结构环境.

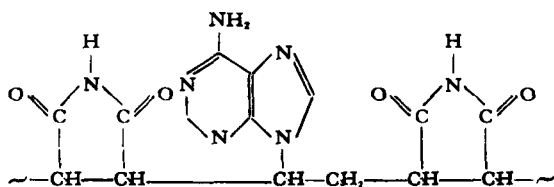
将聚 9-乙烯基腺嘌呤和聚顺丁烯二酰亚胺这两种均聚物分别在水中 ($pH = 10$) 配成溶液, 再配成不同比例的混合液, 见表 2. 分别测定其紫外光谱, 如图 5.

表 2 两种均聚物的混合溶液 (mg/dL)

编 号 名 称	1	2	3	4	5	6
聚乙烯基腺嘌呤	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
聚顺丁烯二酰亚胺	1.0	0.8	0.6	0.4	0.2	0

图 5 谱线 2 至 6 的 λ_{max} 不变, 均为 254nm. 表明两种均聚物不管按什么比例混合, 其峰值不会改变.

红外光谱表明共聚物中含有腺嘌呤和顺丁烯二酰亚胺残基; 核磁共振谱证明两种残基以共聚方式存在; 溶解沉淀试验排除了两种均聚物的存在; 紫外光谱表明两个腺嘌呤环之间应被顺丁烯二酰亚胺残基隔开; 元素分析计算出顺丁烯二酰亚胺与腺嘌呤残基之比为 2.4:1. 从以上结果可以推论得共聚物基本链段排列为:



天然的 RNA 中腺嘌呤碱基也是由其它碱基所隔开。

图 6 是共聚物与天然 RNA 的紫外光谱, 谱线 I 为 RNA 的紫外吸收; 谱线 II 为共聚物紫外吸收. 两谱线的最大吸收相同, $\lambda_{\max} = 260\text{nm}$.

红外光谱表明共聚物存在 3200cm^{-1} 和 3350cm^{-1} 两峰, 应为氢键型峰, 表明共聚物中链节之间存在着氢键。

以水/乙醇 = 1/1(v/v) 作溶剂, 把共聚物溶于其中, pH 为 7.16, 放置一星期后, 于 $\lambda_{\max} = 260\text{nm}$ 测定不同温度下的紫外吸收, 结果如图 7 所示. 当温度从 10°C 逐渐升至 70°C 时, 紫外吸收相应增加. 表明是共聚物链间氢键逐渐被破坏的结果。

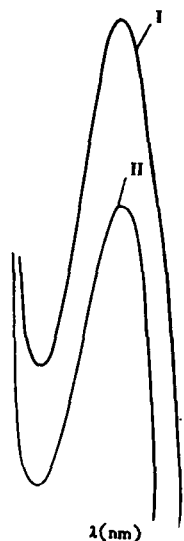


图 6 共聚物 (II) RNA (I) 的紫外光谱图
水: 乙醇 = 1:1 (v/v)

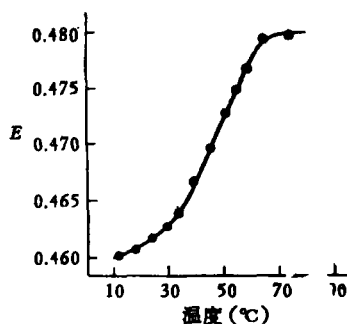


图 7 共聚物的紫外吸收随温度变化曲线

上述结果表明: 9-乙基腺嘌呤与顺丁烯二酰亚胺共聚合, 得到了一种新的含腺嘌呤碱基的共聚物. 这种共聚物分子链间存在着氢键, 它与 RNA 具有相类似的紫外吸收。

参 考 文 献

- [1] Kawakubo, F., Kondo, K. and Takemoto, K., *Makromol. Chem.*, **169**, 37—44 (1969).
- [2] Pitha, J., *Polymer Preprints* **20**(1), 326—327 (1979).
- [3] Ueda, N., Kondo, K., Kono, M., Takemoto, K. and Imoto, M., *Makromol. Chem.*, **120**, 13—20

(1968).

[4] Bailey, W. J., *Macromolecular Syntheses*, 4, 133—136 (1972).

[5] Tawney, P. O., Snyder, R. H., et al., *J. Org. Chem.*, 25, 56—60 (1960).

SYNTHESIS AND CHARACTERISTICS OF 9-VINYLADEININE- MALEIMIDE COPOLYMER

Ye Dakeng, Liu Zhenhua, Li Guihua,
Meng Lingzhi and Chen Huanping
(*Department of Chemistry, Wuhan University*)

ABSTRACT

9-vinyladenine was synthesized by a simple method, and a new polymer was prepared by copolymerization of 9-vinyladenine with maleimide. By comparing the IR, NMR and UV spectra of this polymer, with those of polyvinyladenine and polymaleimide, it clearly shows that it is a copolymer having hydrogen bonds between molecular chains. This copolymer has the same UV absorption as nucleic acid.