

研究简报

含5-氟脲嘧啶齐聚物的合成*

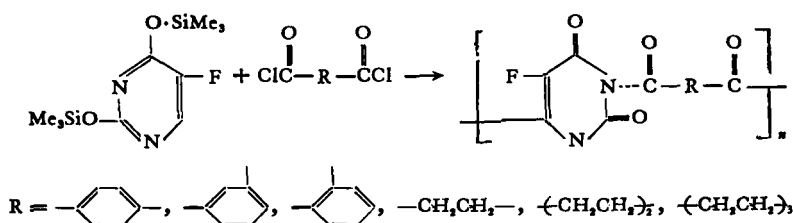
朴爱植 孙树门

(中国科学院化学研究所)

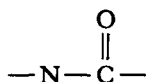
5-氟脲嘧啶是用于治疗肺癌、肾癌、乳癌、结肠癌等癌变的药物。虽然5-氟脲嘧啶具有上述疗效,但在临床应用时,尚存在恶心、呕吐、腹泻,白细胞、血小板下降等副作用。更为严重的缺点,是既对肿瘤细胞有活性,同时也作用于正常细胞^[1],为克服此缺点,将抗癌药物与低分子化合物结合,诸如激素、磺胺,这些是已知能集聚在一定组织内药物,但利用此法,迄今也很少获得成效^[2]。

寻找运载物增加对肿瘤细胞的识别,近年来,引起日益增长的兴趣。企图以天然或合成的高分子化合物作为运载体,已有研究^[2]。用它们作运载低分子抗癌药物的优点,是由于它们有较高为细胞内吞的活性^[3],这就可能为肿瘤细胞所摄取,提高药物在肿瘤细胞中的浓度,活性代谢物可以固定在细胞内。

本文以下法合成5-氟脲嘧啶与二元羧酸的齐聚物作为运载系统



芳基二元酰氯很易与5-氟脲嘧啶硅烷化衍生物——2,4双(三甲基硅氧基)5-氟脲嘧啶反应,但在脂肪二元酰氯情况下则必须加溶剂进行反应,而得5-氟脲嘧啶通过



键与二元羧酸共价相连齐聚物,期望它们在体内水解,使5-氟脲嘧啶缓慢释放出来。这就有可能由于药物结合成齐聚物而减少副作用。

实 验 部 分

2,4双(三甲基硅氧基)5-氟脲嘧啶按照 R. Duschinsky 等氏方法制备^[4]。

聚[1,3(对苯二甲酰)-5-氟脲嘧啶]的制备

用25ml三口烧瓶,放入2.75g 2,4双(三甲基硅氧基)-5-氟脲嘧啶(0.01mol)和2.02g对苯二甲酰氯(0.01mol),通纯氮排除系统中潮气后,加热回流4小时,然后将反应液蒸

* 本文曾在中国化学会“功能高分子学术论文报告会”(1981年9月,昆明)上宣读。本刊于1981年12月7日收到。

干, 残留物溶于 10ml 干燥丙酮中, 在激烈搅拌下, 滴入 100ml 己烷中, 得白色沉淀, 过滤, 真空干燥, 再重复以 15ml 干燥丙酮溶解, 过滤除去不溶物, 产物再于 100ml 己烷中沉淀, 得齐聚物 2.3g, 产率 79.3%。

聚[1, 3(间苯二甲酰)-5-氟脲嘧啶]和聚[1, 3(邻苯二甲酰)-5-氟脲嘧啶]的齐聚物制备

同上。对、间、邻齐聚物的分子量分别为 977, 655 和 683。

聚[1, 3(琥珀酰)-5-氟脲嘧啶]的制备

用 25ml 三口烧瓶, 放入 1.37 g 2, 4 双(三甲基硅氧基)-5-氟嘧啶 (0.005mol) 通入纯氮小心排除系统中潮气后, 边冷却, 边搅拌, 滴入 0.8g 琥珀酰氯 (0.005mol) 和 10ml 干燥乙腈, 50 分钟滴加完毕, 继续搅拌 3 小时, 此时反应液变为棕黄色, 减压下除去乙腈和三甲基氯硅烷, 得到棕黄色粉状固体, 溶于 5ml 干燥丙酮中, 将丙酮液滴入 100ml 己烷中得黄色沉淀。过滤, 真空干燥, 再溶解、沉淀一次, 得齐聚物 1.08g, 产率 93%。

聚[1, 3(己二酰)-5-氟脲嘧啶]和聚[1, 3(辛二酰)-5-氟脲嘧啶]的齐聚物制备

同上。但在反应时, 可适当加热。

琥珀酰、己二酰、辛二酰等齐聚物的分子量分别为 347, 389 和 588。

齐聚物的水解

分别称取齐聚物 0.0015g 分散在 5ml 0.5M NaCl, pH 各为 1.3, 12, 12.3, 12.6 的水溶液中, 室温摇动, 按不同时间取出过滤, 量取 1ml 滤液, 稀释至 10ml, 测定 266.5nm 处的紫外吸光度。

$^1\text{H-NMR}$ 谱的测定

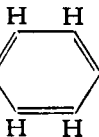
用 CAMECA TSN-250 型核磁共振仪。

结 果 和 讨 论

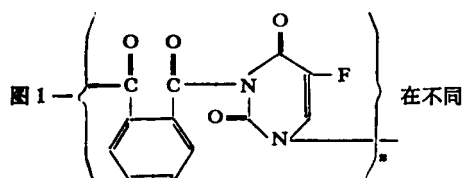
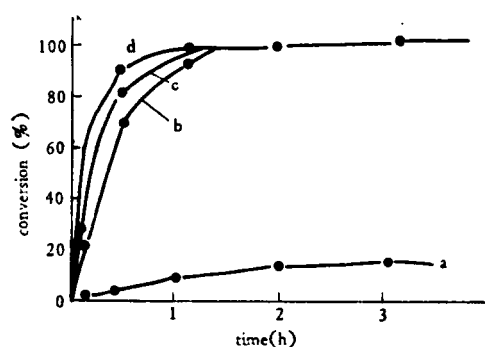
5-氟脲嘧啶红外的 $\nu_{\text{C=O}}$ 吸收峰为 1869cm^{-1} , 但用六甲基硅氮烷硅烷化后, 1689cm^{-1} 吸收峰消失, 在 1590cm^{-1} 出现了强的 $\nu_{\text{C=N}}$ 吸收峰, 因此认为 5-氟脲嘧啶硅烷化后的结构应为 2, 4 双(三甲基硅氧基)-5-氟嘧啶。当它与二元酰氯反应后, 得到的齐聚物, 1590cm^{-1} $\nu_{\text{C=N}}$ 吸收峰以及 $\nu_{\text{Si-O}}$ 1040cm^{-1} , $\nu_{\text{Si-CH}_3}$ 3000cm^{-1} 等吸收峰均告消失, 由此

齐聚物的结构, 当为 $\text{—N—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}$ 连结而不是 $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}$ 连结。

齐聚物在 (DMSO-d_6) 中质子化学位移 ppm 为: 5-氟脲嘧啶: 7.66(t, 1H, 6 位), 10.58(s, 1H, N_1H), 11.36(s, 1H, N_3H)。聚[1, 3(对苯二甲酰)-5-氟脲嘧啶]: 8.00(m,

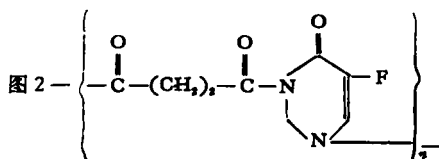
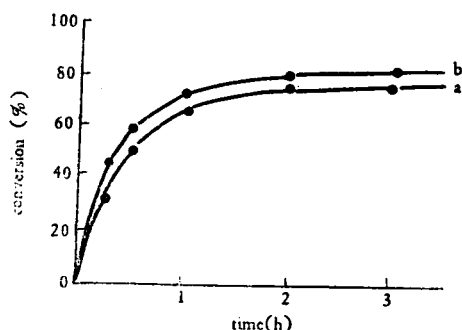
1H, 6 位, 4H, , 11.40(s, 1H, N_3H), 13.40(br, 1H, COOH)。聚[1, 3

(琥珀酰)-5-氟脲嘧啶]: 2.42(s, 4H, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$), 8.28(t, 1H, 6 位), 12.00(s, 1H, N_3H)。从中可以看出齐聚物的 N_1H 信号消失, 留下 N_3H 信号, 同时又可看到宽的 COOH



碱介质中的水解。

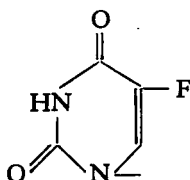
a) pH = 10, b) pH = 12,
c) pH = 12.3, d) pH = 12.6



在氯化钠和酸性介质中的水解。

a) = 0.5M NaCl, b) pH = 1.3

信号, 所以认为齐聚物的末端为



和 $-\text{COOH}$ 。又从聚[1, 3(对苯二甲

酰)-5-氟尿嘧啶]核磁图谱峰面积计算的缩聚度为 2.8, 这与从分子量 $\bar{M} = 720$ 计算的缩聚度 2.7 相符合。

在不同的酸碱介质中, 将齐聚物在室温进行水解时, 用 266.5nm 处紫外吸光度, 定量测定水解齐聚物所释放出来的 5-氟尿嘧啶。从图 1 得到, 含苯撑齐聚物, 在酸性或中性介质中, 不能得到 5-氟尿嘧啶, 仅在碱性介质中能水解, 这样, 有可能期望齐聚物用于肠道肿瘤, 因人的肠液 pH 为 8 左右。

另一类含次甲基齐聚物的情况见图 2, 无论酸性、碱性或中性介质, 均易水解, 则可以期望齐聚物适用于胃部癌变, 因人的胃液是酸性的, 一般 pH 1—2.5, 但这些只是设想, 均有待于药理试验后, 才能加以验证。

致谢 红外、紫外分别承顾菊瑛、夏永侠二同志分析, 齐聚物的分子量由杨国仪同志测定, 一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Gericke, D., Schorr, M., "Arzneimittel, Entwicklung Wirkung und Darstellung" Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. W-Germany 1972.
- [2] Hirano, T., Kleese, W., Ringsdorf, H., *Makromol. Chem.* 1979, 180, 1125.
- [3] Ringsdorf, H., *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* 1975, 51, 135.
- [4] Duschinsky, R., Gabriel, T. F., *U. S. Pat.* 1967, 3,354,160.

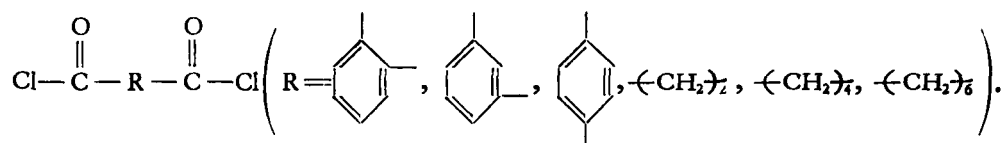
SYNTHESIS OF OLIGOMERS CONTAINING 5-FLUOROURACIL

Piao Aichih and Sun Shumen

(Institute of Chemistry, Academia Sinica)

ABSTRACT

The condensation oligomers of 5-fluorouracil were prepared by reacting 2, 4 bis-(trimethylsilyloxy)5-fluoropyrimidine with various dicarboxylic chlorides, e.g.



The structural characteristics of the oligomers obtained were investigated by IR, ¹HNMR. The oligomers were then hydrolyzed in acid, alkaline and neutral medium at room temperature respectively and the amount of 5-fluorouracil released was quantitated by measuring its absorbance at 266.5 nm. However, in the case of oligomers containing phenylene moiety, 5-fluorouracil was not detected, when the hydrolysis was conducted in acid or neutral medium, while in the case of oligomers containing methylene moiety, hydrolysis proceeded readily in acid, alkaline and neutral medium.