

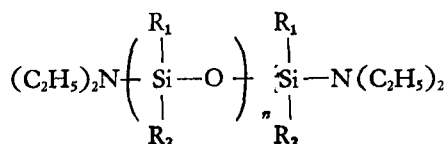
含5-氟脲嘧啶的聚硅氧烷的合成*

朴爱植 孙树门

(中国科学院化学研究所)

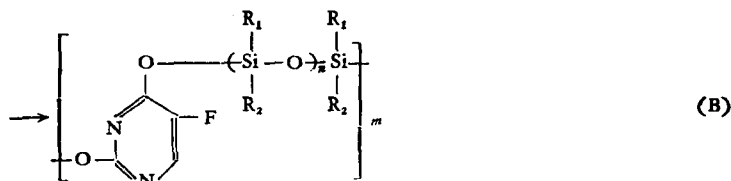
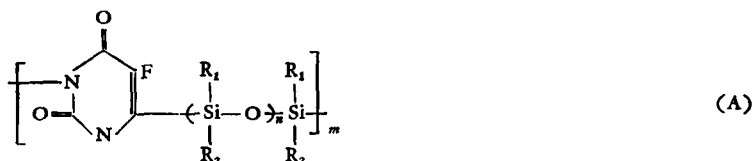
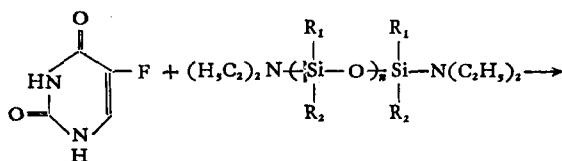
摘 要

5-氟脲嘧啶与 α 、 ω 双二乙胺基聚二取代基硅氧烷反应



可得含5-氟脲嘧啶的缩聚物。并以红外、核磁对缩聚物进行了研究。在室温将所得缩聚物在不同 pH 介质中,进行水解,以 266.5 nm 处紫外吸收光度,定量测定所释放出来5-氟脲嘧啶。当缩聚物 n 值增大时,水解速度减慢,1、3 结构 $\leftarrow Si-N \rightarrow$ 则比 2、4 结构 $\leftarrow Si-O \rightarrow$ 缩聚物为快。

前文中我们合成了含5-氟脲嘧啶和二元羧酸的齐聚物,以期提高5-氟脲嘧啶的疗效,和减低它的毒性⁽¹⁾。本文以同样的目的,用硅氧烷取代二元羧酸按下法合成了含5-氟



$R_1 = CH_3-$, C_6H_5- ; $R_2 = CH_3-$, C_6H_5- , $CF_3CH_2CH_2-$; $n = 1, 2, 3, 4, 9$.

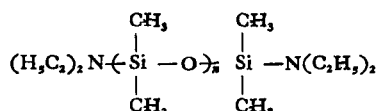
* 1982年6月1日收到。

脲嘧啶的缩聚物, α, ω 双二乙胺基聚二取代基硅氧烷, 很易与 5-氟脲嘧啶反应而得 5-氟脲嘧啶通过 $-N-Si-$ 与 $-O-Si-$ 共价相连缩聚物, 期望它们在体内水解, 有可能使抗癌药 5-氟脲嘧啶在肿瘤病灶内富集, 然后缓慢释放出来, 另一方面, 代谢产物聚硅氧烷又是无毒的⁽²⁾, 这就有可能由于药物结合成缩聚物而达到改进 5-氟脲嘧啶药效的目的。

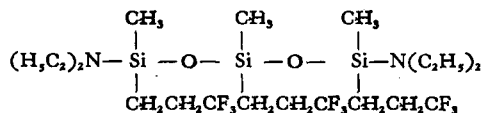
实 验 部 分

α, ω 双二乙胺基聚二取代基硅氧烷

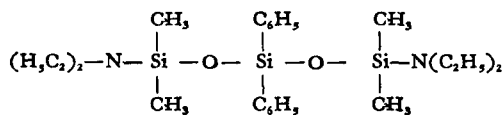
α, ω 双二乙胺基聚二取代基硅氧烷按照 Андрианов. 方法制得⁽³⁾。



$n = 1$ b. p. $80^\circ\text{C}/1.5\text{mm}$; $n = 2$ b. p. $94\sim 95^\circ\text{C}/1.5\text{mm}$; $n = 3$ b. p. $115\sim 116^\circ\text{C}/1.5\text{mm}$; $n = 4$ b. p. $129\sim 130^\circ\text{C}/1.5\text{mm}$; $n = 9$ b. p. $192\sim 195^\circ\text{C}/1.5\text{mm}$.



b. p. $150\sim 152^\circ\text{C}/1\sim 1.5\text{mm}$.



b. p. $170\sim 172^\circ\text{C}/2\text{mm}$.

聚二甲基硅氧烷与 5-氟脲嘧啶的缩聚物 (A) $n = 3$ 的制备

在 25ml 三口瓶中, 放入 2.6 g (0.02 mol) 5-氟脲嘧啶和 8.48 g (0.02 mol) α, ω 双二乙胺基 1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7, 八甲基四硅氧烷, 通入高纯氮, 小心排除系统中潮气后, 加热到 90°C , 开始反应, 此时有低沸物馏出, 20 分钟后, 固体消失, 反应物变为透明液体, 继续在减压下反应 2.5 小时, 得到 7.9g 乳白色粘稠产物, 产率 96.3%。

聚二甲基硅氧烷与 5-氟脲嘧啶的缩聚物 (B) $n = 3$ 的制备

取 2.5 g 缩聚物 (A) _{$n=3$} , 溶于 5 ml 干燥丙酮中过滤, 滤液在减压下蒸出丙酮, 再加 5 ml 干燥甲苯溶解过滤, 再将滤液减压除去甲苯, 得 1.9 g 乳白色粘稠缩聚物 (B), 产率为 76%。

聚二甲基硅氧烷与 5-氟脲嘧啶的缩聚物 (A) $n = 1, 2, 4, 9$ 和 (B) $n = 1, 2, 4, 9$; 聚 [1, 3, 5 三甲基 1, 3, 5 三(3, 3, 3 三氟丙基)三硅氧烷] 与 5-氟脲嘧啶的缩聚物 (A) 和 (B); 聚 (1, 1, 5, 5 四甲基 3, 3 二苯基三硅氧烷) 与 5-氟脲嘧啶的缩聚物 (A) 的制备方法同上, 它们的粘度, 红外光谱及元素分析等数据见表 1。聚 (1, 1, 5, 5 四甲基 3, 3 二苯基三硅氧烷) 与 5-氟脲嘧啶的缩聚物 (B) 按上法不易制得。

缩聚物的水解

分别称取缩聚物 0.002g 分散在 5 ml 0.5 M NaCl pH = 1.3, 10 溶液中, 在室温摇动, 按不同时间取出过滤, 量取 1ml 滤液, 稀释至 10 ml, 测定 266.5 nm 处的紫外吸光度。

表 1 缩聚物的物理性质

缩聚物类别	n 值	结构类型	n ₂₅ (°C) CP	产率 (%)	元素分析						红外吸收 (cm ⁻¹)									
					测定值			计算值			O N 2800~3300	C—H 2970	C=O 1690~1700	C=N 1610	六元环 1450 1495	C—F 1290	Si—O—Si 1060~1130	Si(CH ₃) ₂ 830	SiC ₄ H ₈ 1140	CF ₃ 1310
					C	H	N	C	H	N										
	1	A	橡胶状	65.4	35.46	4.48	12.50	36.92	5.00	10.76										
		B		52.9																
	2	A																		
		B	27300		32.23	5.89	7.76	34.28	5.40	8.00										
二甲基	3	A	29500	96.3	32.64	6.02	6.51	35.29	6.12	6.86										
		B	10500	76.0	34.64	6.45	6.12	35.29	6.12	6.86										
	4	A	5500		31.11	7.20	4.56	34.85	6.48	5.80										
		B	3500	75.0																
	9	A	1100	99.5	32.93	7.59	2.76	33.80	7.14	3.29										
		B	1400	88.2	33.24	7.71	2.80	33.80	7.16	3.29										
三氟丙基	2	A	13800	99.5	32.95	4.37	3.99	33.10	4.83	3.78										
		B		60.0																
二苯基	2	A	143000	99.5	51.33	5.83	5.51	52.40	5.20	6.11										

注: S 强, M 中, W 弱;

^1H NMR 谱: 用 CAMECARNM-250 核磁共振仪测定.

粘度: 用锥板粘度计测定.

结果与讨论

缩聚物的红外光谱

如图1-(a)所示, 5-氟脲嘧啶的 $\nu_{\text{C=O}}$ 吸收峰为 1690 cm^{-1} , 同时 $2800\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ 有宽带酰胺键的吸收. 当 5-氟脲嘧啶与 α, ω 双(二乙氨基)聚二取代基硅氧烷反应后, 得到的(A)型缩聚物, 如图1-(b)所示, 除了 Si—O—Si 和 CH_3 —吸收峰外, 其它吸收峰的形状强度与1-(a)相同, 因此可以认为缩聚物的结构应为(A); 缩聚物(B)的红外吸收光谱图2-(b)所示, 1690 cm^{-1} 和 $2800\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ 吸收峰消失, 在 1610 cm^{-1} 出现了 $\nu_{\text{N=C}}$ 吸收峰, 同时, $1450, 1495\text{ cm}^{-1}$ 出现了较强六元环共轭吸收峰, 这与 2, 4-双(三甲基硅氧烷基)5-氟脲嘧啶的红外光谱图2-(a)相似, 所以应为结构(B).

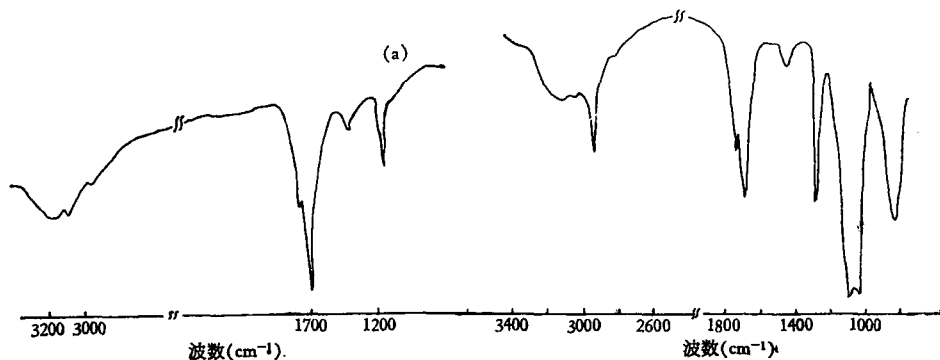


图1 5-氟脲嘧啶和缩聚物(A) $_{n,m}$ 红外光谱图
(a) 5-氟脲嘧啶; (b) 缩聚物(A) $_{n,m}$.

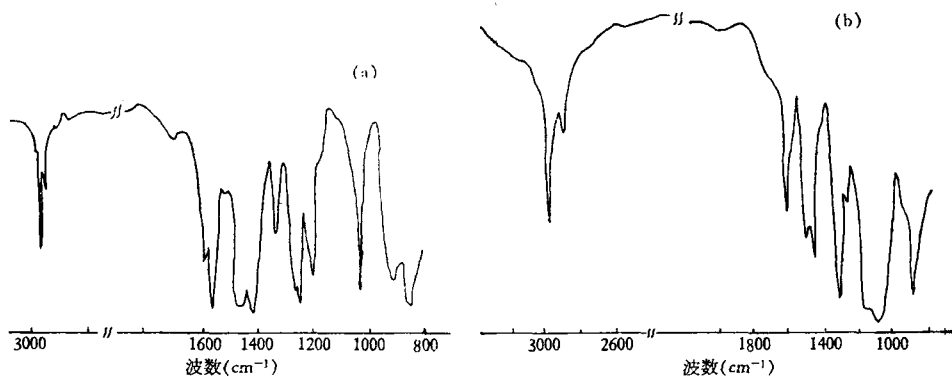


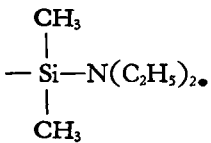
图2 2, 4 双(三甲基硅氧烷基)5-氟脲嘧啶和缩聚物红外光谱图
(a) 2, 4 双(三甲基硅基烷)5 氟脲嘧啶; (b) 缩聚物(B) $_{n,m}$.

(A)型缩聚物, 在室温长期储藏过程中, 也会缓慢转变为(B)型缩聚物, 以图3说明了这点.

缩聚物在 $(\text{DMCO-}d_6)$ 中质子化学位移 ppm 为 5-氧脲嘧啶*: 7.60 (d, 1H 6 位),

10.52 (S, 1H, N₁, H), 11.30 (S, 1H, N₃H): 聚 1, 3 (1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7) 八甲基四硅氧烷基)-5-脲嘧啶: 7.52 (*d*, 1H, 6 位), 2.70 (S, 2H, NCH₂CH₃-; 1(S, 3H, NOH₂CH₃), 0~0.2 (*m*, 3H, SiCH₃); 聚 2, 4 (1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7 八甲基四硅氧烷基)-5-氟脲嘧啶: 7.52 (*d*, 1H, 6 位), 2.70 (S, 2H, NCH₂CH₃; 1 (S, 3H, NCH₂CH₃), 0~0.2 (*m*, 3H, SiCH₃)

从以上结果可看出缩聚物中, 只留下 5-氟脲嘧啶 6 位氢的信号, 同时可看到乙基胺的质子信号, 因此可认为缩聚物的末端基为



缩聚物的水解

从聚二甲基硅氧烷与 5-氟脲嘧啶的缩聚物的水解结果中看出, 随 n 值的增大, 水解稳定性也相应增大, 图 4 所示, (A) 型缩聚物 $n = 1, 2, 3, 4$ 时, 分别以 0.5 M NaCl, pH = 1, 3, 8, 10 溶液进行水解, 在 30 分钟内, 能全部水解, 但当 $n = 9$ 时情况, 水解则显著减慢. 同时可以看出, (B) 型缩聚物比 (A) 型缩聚物水解稳定性为好.

(A) (B) 两种缩聚物, 在相同的介质中, 水解稳定性也有所不同. 图 5 所示, 在酸性介质中, (A) _{$n=9$} 比 (B) _{$n=9$} 水解快, 但在碱性介质中, (A) _{$n=9$} 反比 (B) _{$n=9$} 水解慢. 这结果可以考虑为 (A) 型缩聚物以 Si 原子与 N 原子相连形成 Si—N 链, Si—N 链易受亲电试剂的进攻, 所以在酸性中较易水解. 而 (B) 型缩聚物则以 Si 原子通过 O 原子相连, 形成 Si—O 链, Si—O 链则易受亲核试剂进攻, 所以 nS 在碱性中较快水解.

从图 6 可看出, 代在 Si 原子上不同取代基对缩聚物的水解稳定性, 也有较大的影响,

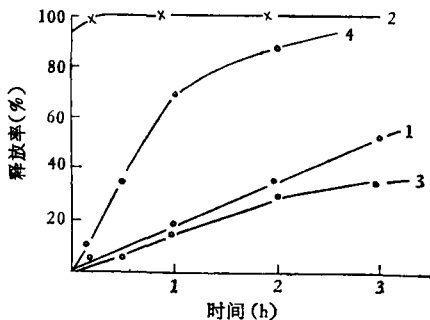


图 4 不同 n 的缩聚物在 0.5 M NaCl 溶液中的水解
1, A _{$n=1$} ; 2, A _{$n=2,3,4$} 时 pH = 1, 3, 8, 10 溶液中的水解得到相同结果; 3, B _{$n=3$} ; 4, B _{$n=3$} .

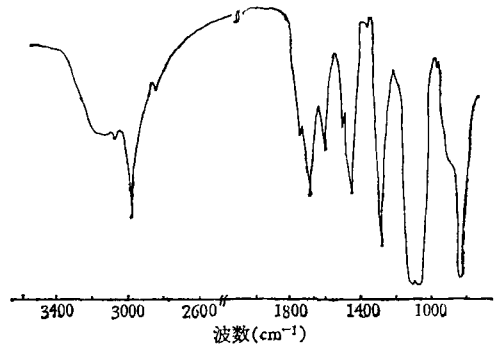


图 3 缩聚物(A) _{$n=9$} 在室温储存 7 个月后的红外光谱图

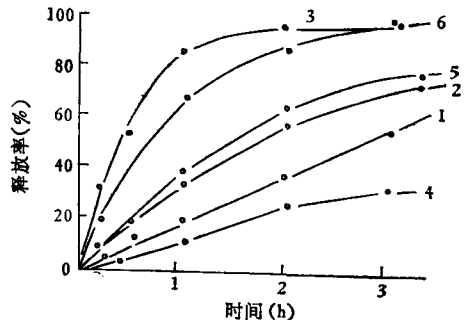


图 5 缩聚物 $n = 9$ 在不同介质中的水解
1, A 0.5 M NaCl; 2, A pH = 10; 3, A pH = 1.3; 4, B 0.5 M NaCl; 5, B pH = 10; 6, B pH = 1.3.

* 在 DM30-d₆ 中质子化学位移.

极性取代基如三氟丙基,水解稳定性最好,二苯基的则为其次。

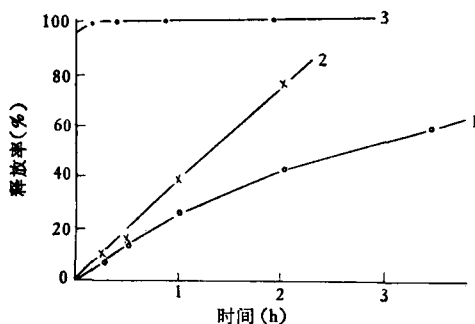


图 6 不同取代基的 $(A)_n = 2$ 在 $0.5 M NaCl$ 溶液中的水解
1—三氟丙基; 2—二苯基; 3—二甲基

参 考 文 献

- [1] 朴爱植、孙树门, 功能高分子学术报告会预印集, 中国昆明, 1981年, p. 29.
 [2] McDougall, J. D. B., *Nature (London)*, **1953**, 172, 124.
 [3] Алдрианов, К. А., и др., *Изв. АН СССР, Ж. Неорганической Химии* **1965**, 71(11), 1849.

SYNTHESIS OF POLYSILOXANES CONTAINING 5-FLUOROURACIL

Piao Aizhi and Sun Shumen

(*Institute of Chemistry, Academia Sinica*)

ABSTRACT

The polysiloxanes containing 5-fluorouracil were prepared by reacting diethylaminopolydisubstituted siloxanes with 5-fluorouracil. The obtained polymers were structural characterized by IR and H-NMR spectra. The products were hydrolyzed in acidic, alkaline and neutral medium at room temperature respectively. The amount of 5-fluorouracil released was quantitated by measuring its UV absorbance at 266.5 nm. However in the case of polymers containing dimethylsiloxy $((CH_3)_2SiO-$) moiety, their stabilities toward hydrolysis are increased as the value n increases. Polymers with Si—N— linkage (type A) hydrolyze more rapidly in acidic medium but slowly in alkaline medium than the polymers with Si—O— linkage (type B).