

# 高分子药物研究

## II. 主链含 5-氟脲嘧啶聚酯的合成\*

卓仁禧 陈衡生 刘高伟 刘振华 王 宣

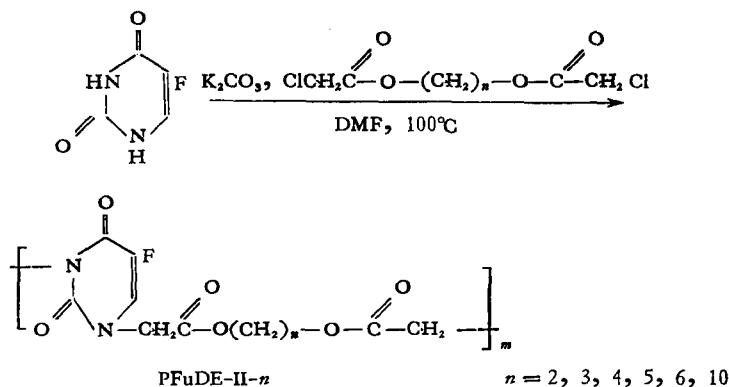
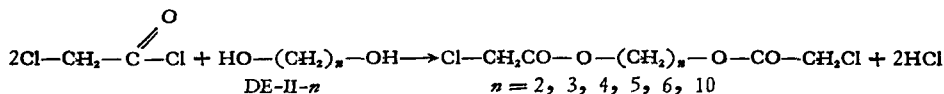
(武汉大学化学系)

### 摘 要

本文报道主链含 5-氟脲嘧啶聚酯的合成及抗动物肿瘤初步试验。将 5-氟脲嘧啶在二甲基甲酰胺中与无水碳酸钾作用,所生成的 5-氟脲嘧啶钾盐随即与双氯乙酸二醇酯进行共缩聚,得到了 6 种主链含 5-氟脲嘧啶的聚酯。同时还合成了三种新的双氯代乙酸二醇酯单体。

近年来,高分子药物的研究颇为活跃。将某些抗癌药物引入聚合物侧链,已有文献报道<sup>[1-5]</sup>。在前文中,我们报道了主链含 5-氟脲嘧啶的脂肪烃聚合物的合成及其抗肿瘤药效的初步测定<sup>[6]</sup>。本文报道主链含 5-氟脲嘧啶 (5-Fu) 聚酯的合成和抗动物肿瘤的初步试验。

这类聚酯的合成,是将 5-Fu 与无水碳酸钾在二甲基甲酰胺中反应,形成 5-Fu 双钾盐,随即加入双氯乙酸二醇酯与其进行缩聚反应,得到了主链含 5-Fu 的六种新型聚酯。双氯乙酸二醇酯单体是通过  $\alpha, \omega$ -二元醇与氯乙酰氯直接反应制备,反应式如下:



\* 曾在 1981 年中国化学会功能高分子学术报告会上宣读,本刊于 1982 年 5 月 26 日收到。

## 实 验 部 分

### 1. 材料

$\alpha$ ,  $\omega$ -二元醇为试剂级。氯乙酰氯用前蒸馏, 沸点 105—107°C。5-Fu 用水重结晶, 真空干燥, 熔点为 281°C。二甲基甲酰胺(DMF)经氢氧化钾干燥, 重新蒸馏, 沸点 151°C—152°C, 无水碳酸钾用前烘干。

### 2. 双氯乙酸二醇酯单体的制备

将氯乙酰氯迅速滴入  $\alpha$ ,  $\omega$ -二元醇中(克分子比为 2.3—2.4:1), 待激烈反应后, 在 100°C 油浴中加热 1 小时, 逐渐升温至 120°C, 待基本上没有氯化氢放出后(约 6 小时), 水泵减压蒸去多余的氯乙酰氯, 然后真空蒸馏, 收集双氯乙酸二醇酯。产率、物理常数和分子数据列于表 1。

表 1 双氯乙酸二醇酯的产率、物理常数和分子数据:

编 号	产率 (%)	沸点或熔点			分子式	元素分析(Cl)		红外光谱特征吸收峰( $\text{cm}^{-1}$ )
		b. p. °C/mmHg	m · p°C	文献值		实测(%)	计算(%)	
DE-II-2	51.2	142—144/2	—	<sup>[7]</sup> 142—144/2	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4\text{Cl}_2$	—	—	/
DE-II-3	72.1	128—129 /0.3			$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Cl}_2$	30.11	31.00	$\nu_{\text{C=O}}$ 1760, $\nu_{\text{C-Cl}}$ 784 (s.br) $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1165—1305
DE-II-4	84	129—132 /0.2	74—76	<sup>[8]</sup> 76—77	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}_2$	—	—	/
DE-II-5	76.3	148—150 /0.25			$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Cl}_2$	26.54	26.20	$\nu_{\text{C=O}}$ 1760 (s. br) $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1190 (s. br) $\nu_{\text{C-Cl}}$ 784
DE-II-6	72	150—152 /0.25			$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Cl}_2$	26.44	26.14	$\nu_{\text{C=O}}$ 1750, $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1178 $\nu_{\text{C-Cl}}$ 783, $\delta(\text{CH}_2)_6$ 725
DE-II-10	88.3	196—198 /0.45		<sup>[9]</sup> 160—164 /0.05	$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Cl}_2$	21.28	21.66	$\nu_{\text{C=O}}$ 1760, $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1180 $\nu_{\text{C-Cl}}$ 787 $\delta(\text{CH}_2)_{10}$ 720

### 3. 5-Fu 聚酯 (PFuDE-II-n) 的制备

在装有搅拌器, 冷凝管(连接氯化钙干燥管)和温度计的 250 ml 三口烧瓶中, 置入 5-Fu 6.5 克(0.05 克分子)。于 100°C 加热搅拌 1 小时, 使 5-Fu 生成双钾盐。然后加入双氯乙酸二醇酯 0.05 克分子在 25 毫升二甲基甲酰胺的溶液中, 继续加热搅拌 9 小时进行聚合。反应毕, 将反应混合物倒入 1500 毫升水中(若有乳化现象可加入 1N 盐酸促使沉淀)。将沉淀过滤, 水洗数次, 在 50—60°C 下真空干燥至恒重, 称重计算产率。将所得聚合物用二甲基甲酰胺溶解, 并在水中重新沉淀纯化。

## 结 果 和 讨 论

### 1. 聚合物的化学结构

表 2 中所列聚合物的红外光谱特征吸收峰表明, 这些聚合物都具有相似的化学结构。

表 2 聚合物产率、分析数据、特性粘度和分子量\*

编号	产率 (%)	元素分析						[ $\eta$ ] (ml/g)	$\bar{M}_n \times 10^{-4}$	红外光谱特征峰 (cm <sup>-1</sup> )
		实测值(%)			计算值(%)					
		C	H	N	C	H	N			
PFuDE-II-2	22.1	43.60	3.19	9.44	43.77	3.39	9.49	5.3	0.233	$\nu_{=CH}$ 3080 $\nu_{C=O}$ 1760, 1160 $\nu_{C-O-C}$ 1190, $\nu_{C-Cl}$ 788
PFuDE-II-3	77.6	46.15	4.46	9.26	46.03	3.90	9.79	8.40	0.457	$\nu_{=CH}$ 3080 $\nu_{C=O}$ 1760 1163 $\nu_{C-O-C}$ 1190 $\nu_{C-Cl}$ 1287, 784
PFuDE-II-4	64.2	48.17	5.04	9.00	48.00	4.07	9.02	10.49	0.605	$\nu_{=CH}$ 3080, $\nu_{C=O}$ 1758, 1670 $\nu_{C-O-C}$ 1190 $\nu_{C-Cl}$ 1287, 786
PFuDE-II-5	71.2	49.89	5.47	8.15	49.76	4.85	8.56	6.80	0.517	$\nu_{=CH}$ 3080 $\nu_{C=O}$ 1760 1665 $\nu_{C-O-C}$ 1200 $\nu_{C-Cl}$ 1290, 770
PFuDE-II-6	73.0	50.06	5.44	8.92	51.29	5.29	8.00	6.30	0.364	$\nu_{=CH}$ 3080, $\nu_{C=O}$ 1750, 1670 $\nu_{C-O-C}$ 1204 $\nu_{C-Cl}$ 788
PFuDE-II-10	79.7	55.19	6.68	7.12	56.32	6.56	7.08	19.1	0.981	$\nu_{=CH}$ 3080 $\nu_{C=O}$ 1750, 1670 $\nu_{C-O-C}$ 1205 $\nu_{C-Cl}$ 770

\* 动态渗透压测定  $\bar{M}_n$  (30°C, DMF), 特性粘度 (30°C, DMF), 元素分析计算值根据分子量计算。

从单体和聚合物的红外光谱对比, 可以看到, 例如聚合物 PFuDE-II-6 在 1750 cm<sup>-1</sup>, 1240 cm<sup>-1</sup>, 788 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰与单体 DE-II-6 的吸收峰 1750 cm<sup>-1</sup>, 1178 cm<sup>-1</sup>, 783 cm<sup>-1</sup> 相符, 在 3080 cm<sup>-1</sup>, 1670 cm<sup>-1</sup> 的吸收峰也与 5-Fu 的吸收峰一致, 而 5-Fu 的 N-H 特征吸收峰 (3140 cm<sup>-1</sup>, 860 cm<sup>-1</sup> 及 810 cm<sup>-1</sup>) 在聚合物中则完全消失。这表明, 我们所合成的主链含 5-Fu 聚酯具有预期的化学结构 (见反应式); 另一方面从核磁共振谱来看, 5-Fu 的 NMR 图谱 (图 1) 低场  $\delta$  10.5 和  $\delta$  11.3 分别为 5-Fu 环上 H<sub>1</sub> 和 H<sub>3</sub> 的共振吸收, 在聚合物的 NMR 图谱 (图 2) 中则完全消失, 而 H<sub>2</sub> 依然存在, 同时还出现了新的吸收峰 H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>。这些结果以及聚合物元素分析结果 (见表 2) 进一步证实了上述的化学结构。

## 2. 聚合物的合成方法及溶解性能

我们考虑到单体之一是酯类化合物, 所以在采用上述合成方法 (A) 的同时, 还试验了另一种加料次序 (B), 即将 5-Fu 和双氯乙酸二酯溶于二甲基甲酰胺中, 然后加入无水碳酸钾进行反应。将两种方法所制得聚合物特性粘度 (表 3) 进行比较, 可以看到, 在本实验条件下, 无水碳酸钾对羧酸酯没有明显的影响。

PFuDE-II-*n* 聚合物系列溶解性能试验列于表 4。

## 3. 动物抗肿瘤试验

从表 5 可见, PFuDE-II-4 的抗动物肿瘤活性不及 5-Fu, 但毒性却比 5-Fu 低, 其它

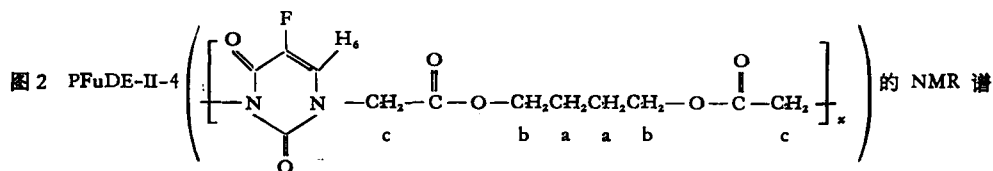
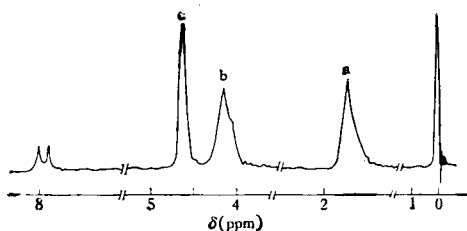
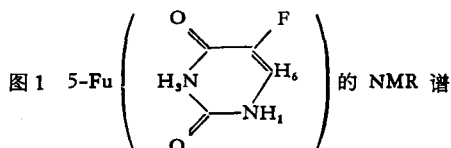
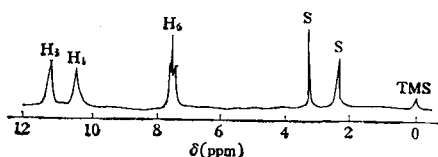


表 3 特性粘度比较

编 号	[ $\eta$ ](ml/g)	
	A	B
PFuDE-II-2	5.24	4.37
PFuDE-II-3	8.41	7.52
PFuDE-II-4	10.39	8.45

表 4 聚合物的溶解度试验\*

编号	溶剂 结果	苯甲醇	丙 酮	二氧六环	醋酸乙酯	二甲基 甲酰胺	正庚烷	水
		PFuDE-II-2	易	易	微	不	易	不
PFuDE-II-3	易	易	微	不	易	不	不	
PFuDE-II-4	易	易	微	不	易	不	不	
PFuDE-II-5	易	易	微	不	易	不	不	
PFuDE-II-6	易	易	溶	微	易	不	不	
PFuDE-II-10	易	易	溶	微	易	不	不	

\* 室温, 100 mg 聚合物/5 ml 溶剂

聚酯化合物药效试验正在进行中。

表 5 聚合物抗动物肿瘤试验数据(小白鼠)

聚合物	瘤株	剂量 (毫克/ 公斤)	给药途径 × 疗程 (天)	动物数		体重变化率 (%)		瘤重(克)		抑制率 (%)
				C*	T*	C	T	C	T	
				始/末	始/末					
5-Fu'	S <sub>180</sub>	54	po×9	11/11	10/7	+15.5	-15.5	2.50	0.885	64.6
PFuDE	S <sub>180</sub>	154	po×9	11/11	10/10	+15.5	+14.05	2.50	1.96	24.0
-II-4	S <sub>180</sub>	130	ip×7	11/11	10/10	+15.5	+1.9	2.0636	1.55	24.88

C\* 为实验对照组; T\* 为实验治疗组; po 为口服; ip 为腹腔注射。

致谢 本文抗动物肿瘤试验由武汉医学院药理学系曾凡波等同志协助进行。谨此致谢。

### 参 考 文 献

- [1] Gebelein, C. G., Morgan, R. M., *Polymer Preprints*, 1977, 18(1), 811.
- [2] Gebelein, C. G., Byan, T. M., *Polymer preprints*, 1978, 19(1), 538.
- [3] 竹本喜一, 化学增刊, 1980, 84, 103.
- [4] Pischel, H., Holy, A., Wagner, G., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1979, 44, 1634.
- [5] Gebelein, C. G., Glowacky, R., *Polymer preprints*, 1977, 18(1), 806.
- [6] Zhuo Renxi, Ye Dakeng, Liu Gaowei, Liu Zhenhua and wang Xuan. 27th International Symposium on Macromolecules, p. 1335 (Strasbourg, July 6—9, 1981).
- [7] Meerwein H., Sonke, H., *J. Prakt. Chem.* 1933, 137, 295.
- [8] "Beilstein Handbuch der Organischen Chemie" E III2, p. 448(4th. Ed.)
- [9] "Beilstein Handbuch der Organischen Chemie" E IV 2, p. 485(4th Ed.).

## STUDIES ON CHEMOTHERAPEUTIC POLYMERS

### II. SYNTHESIS OF POLYESTERS CONTAINING 5-FLUOROURACIL IN THE MAIN CHAIN

Zhuo Renxi, Chen Qusheng, Liu Gaowei, Liu Zhenhua  
and Wang Xuan

(Department of Chemistry, Wuhan University)

#### ABSTRACT

By reacting dipotassium salt of 5-fluorouracil with bis-( $\alpha$ -chloroacetoxy) polymethylenes, six new polyesters containing 5-fluorouracil in the main chain were prepared. The anti-tumor activity of some of these polymers were tested on mice against Sarcoma 180. Three new bis-( $\alpha$ -chloroacetoxy) polymethylene monomers were also prepared and characterized.