

研究简报

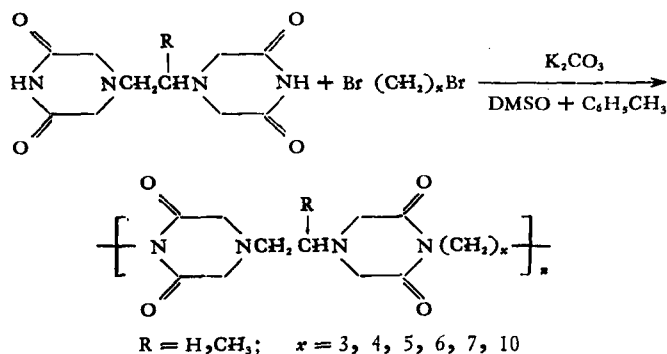
含 1,2-双(3,5-二氧嘧啶-1)乙烷和(±)-1,2-双(3,5-二氧嘧啶-1)丙烷低聚物的合成*

李其山 孙树门

(中国科学院化学研究所)

将低分子药物或有药理活性的基团,通过高分子化,所得的高分子药物,具有较高的为细胞吞噬或胞饮等活性,并期望它们在体内崩解缓释,与相应的低分子药物相比,可以发挥长效、低毒的优点^[1]。

1,2-双-(3,5-二氧嘧啶-1)乙烷和(±)1,2-双(3,5-二氧嘧啶-1)丙烷,是临床使用的低分子抗癌药物,对肉瘤-180、肉瘤-37、腺瘤-755的抑制率达98%以上,其主要作用是抑制细胞内脱氧核糖核酸(DNA)的合成,改变肿瘤组织周围血管形状,抑制肿瘤的血供应,从而阻止肿瘤细胞的逸出,防止肿瘤转移^[2-5],被认为控制肿瘤的有效药物,但服用药物后,均有不同程度的恶心、呕吐、食欲不振、白血球降低等副作用,为了克服这些缺点,本文试以下列反应,将它们高分子化^[6,7],以期药效有所改进。



在装有搅拌器、回流冷凝管、温度计的三口瓶中,放入1,2-双(3,5-二氧嘧啶-1)乙烷 2.54g(0.01mol)、1,3-二溴丙烷 2.02g(0.01mol)、干燥二甲基亚砜 100ml 和甲苯 50ml。加热使混合物溶解,随即加入焙烧磨细无水碳酸钾 2.74g(0.02mol),在90℃反应13小时,然后过滤,蒸去甲苯,滴入500mol水中,如遇乳化现象,可加入少许氯化钠使聚合物沉淀,过滤水洗,真空干燥。产物1.5g,产率50.1%。产物以二甲基甲酰胺溶解、乙醚沉淀精制。其元素分析、分子量测定结果见表1。(±)1,2-双(3,5-二氧嘧啶-1)丙烷聚合物的制备方法同上,其结果见表2。

* 1983年7月30日收到。

表 1 1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷聚合物的分析数据

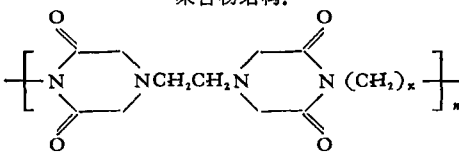
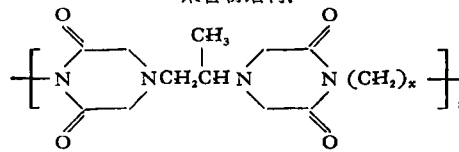
聚合物结构:		聚合物 产率 (%)	聚合物 分子量 $\bar{M}_n$	元素分析(%)					
				实 验 值			计 算 值		
				C	H	N	C	H	N
E	$x = 0$		254	47.54	5.60	23.35	47.24	5.57	22.04
PE ₃	$x = 3$	50.1	1381	52.93	6.13	19.12	53.06	6.12	19.04
PE ₄	$x = 4$	58.1	1447	53.86	6.21	17.48	54.54	6.40	18.18
PE ₅	$x = 5$	61.7	1513	55.69	6.69	16.75	55.90	6.83	17.39
PE ₆	$x = 6$	62.4	1587	56.98	6.93	16.24	57.14	7.14	16.66
PE ₇	$x = 7$	65.7	1657	57.74	7.34	15.38	58.28	7.28	16.10
PE ₁₀	$x = 10$	67.8	1847	60.87	7.79	13.77	61.22	8.16	14.28

表 2 (±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷聚合物的分析数据

聚合物结构:		聚合物 产率 (%)	聚合物 分子量 $\bar{M}_n$	元素分析(%)					
				实 验 值			计 算 值		
				C	H	N	C	H	N
R	$x = 0$		268	49.2	5.97	20.79	49.25	5.97	20.89
PR ₃	$x = 3$	61.3	1447	53.65	6.47	17.92	54.54	6.49	18.18
PR ₄	$x = 4$	63.4	1513	55.10	6.82	17.01	55.90	6.83	17.39
PR ₅	$x = 5$	63.1	1573	57.08	7.13	16.43	57.14	7.14	16.66
PR ₆	$x = 6$	64.5	1645	58.28	7.46	16.50	58.28	7.42	16.56
PR ₇	$x = 7$	64.7	1711	59.10	7.68	15.31	59.34	7.69	15.38
PR ₁₀	$x = 10$	65.2	1923	62.10	8.27	13.71	62.66	8.37	13.79

产物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱采用 Camecarn-250 核磁共振仪测定。聚合物的数均分子量采用 Molecular Weight Apparatus Model 233 仪。将 80—100mg 样品溶于 5.2g 二甲基亚砜中测定。

1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷和(±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷红外光谱的 $\nu_{\text{N-H}}$ 吸收峰为 3400cm^{-1} , 而它们的脂肪烃聚合物在 3400cm^{-1} 的吸收峰消失, 因此表明 N—H 基团在缩合中参加了反应。

1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷在 DMSO-d_6 溶剂中的质子化学位移 (ppm) 为 11.04 (s, 2H, NH); 而(±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷为 11.02 (s, 1H, NH)、10.94 (s, 1H, NH)。在同样溶剂中, 1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷聚合物含 $-(\text{CH}_2)_x-$ 链段在 11.04 的 N—H 信号及(±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷聚合物含 $-(\text{CH}_2)_x-$ 链段在 11.02 和 10.94 的 N—H 信号完全消失, 表明 N—H 基与 $\text{Br}(\text{CH}_2)_x\text{Br}$ 进行了缩聚反应。

从表 3 和表 4 的数据可以清楚看出, 在 1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷和(±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷聚合物链节上的 ^1H 质子和相应的单体, 即低分子抗癌药的 ^1H 质子的化学位移相比, 没有发生变化, 表明在聚合物中完全保持了 1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷和(±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷原结构。另外还可以看出, 随 $\text{Br}(\text{CH}_2)_x\text{Br}$ 中 x 值的增加, 聚合物 $-(\text{CH}_2)_x-$ 链段上的 ^1H 质子化学位移逐渐向高场移动, 当 x 增大到 4 后, 其 ^1H 质子不再出现明显的化学位移。

郑家骏在研究抗癌药物正定霉素 (*Daunomycin*) 及阿霉素 (*Adriamycin*) 等药物的结构时发现, 产生抗癌活性的物质, 均具有三边分别是约 3Å 、 6.5Å 、 8.0Å 的 $\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ 三角结构特征^[8], 当化合物失掉 $\text{N}-\text{O}-\text{O}$ 三角结构或虽有 $\text{N}-\text{O}-\text{O}$ 三角结构, 但三边原子之间的间距不符合上述长度, 则完全失掉抗癌活性或增大毒副作用。由于 1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)乙烷和(±)1, 2-双(3, 5-二氧嘧啶-1)丙烷也具有 $\text{N}-\text{O}-\text{O}$ 三角结构, 所以也有抗癌疗效。我们所合成的 12 个新的聚合物, 从结构研究中已经证明, 不但都含有 $\text{N}-\text{O}-\text{O}$ 这种特定的三角结构, 而且每个高分子主链上都含有多个重复的这种三角形结构单元。这些聚合物具有较稳定的主链结构, 有利于癌细胞对高分子药物的特异摄取、吞噬、胞饮作用。有关药理效应, 有待进一步验证。

致谢 元素分析、核磁共振测定分别由陈慧娥、李立朴同志所做, 一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Ringsdorf, H., *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **1975**, 51, 135.
- [2] Hellman, K., *Brit. Med. J.*, **1969**, 1, 322.
- [3] Patrick, J. C., *Cancer Chemother. Rep., Part 1*, **1974**, 58(3), 393.
- [4] Woodman, R. J., *Cancer Chemother. Rep., Part 2*, **1974**, 4(1), 45.
- [5] Woodman, R. J., *Cancer Chemother. Rep., Part 1*, **1975**, 59(4), 689.
- [6] Hargreaves, M. K., Pritchard, J. G., Dove, H. R., *Chem. Revs.*, **1970**, 70(4), 439.
- [7] 卓仁禧、陈耀生、沈革新, 中国化学会功能高分子学术论文报告预印集, 昆明, 1981年9月, 第38页。
- [8] 郑家骏, 国外医学(药学分册), **1982**, 9(1), 15.

SYNTHESIS OF OLIGOMERS CONTAINING 1, 2-BIS(3,5-DIOXOPYRIDAZINE-1) AND(±)-1,2-BIS (3,5-DIOXOPYRIDAZINE-1) PROPANE

Li Qishan and Sun Shumen
(Institute of Chemistry, Academia Sinica)

ABSTRACT

The oligomers containing 1,2-bis (3,5-dioxypyridazine-1) ethane (ICRF-154) and (±)-1,2-bis (3,5-dioxypyridazine-1) propane (ICRF-159) were prepared by reaction of 1,2-bis (3,5-dioxypyridazine-1) ethane or (±)-1,2-bis (3,5-dioxypyridazine-1) propane with various α , ω -dibromoalkanes in the presence of anhydrous potassium carbonate. The structural characteristics of the oligomers were investigated by IR and ^1H -NMR, respectively.