

## 8-羟基喹啉丙烯酸活性酯的合成及其聚合物与蛋白质的偶联\*

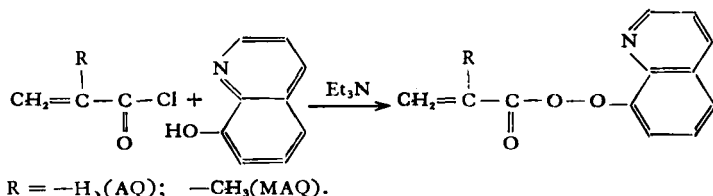
李福绵 王林 李跃青 冯新德

(北京大学化学系,北京)

近些年来,关于丙烯酸活性酯、活性酰胺的研究已有较多的报道。这些活性酯或活性酰胺大多是含有氮、氧等杂原子的杂环化合物。报道较多的是N-羟基丁二酰亚胺(NHS)、苯骈三氮唑等的衍生物,我们曾将NHS、苯骈三氮唑引至大孔水不溶性球状聚乙烯醇上,制备了亲水性的活性酯反应性载体<sup>[1-3]</sup>。8-羟基喹啉的羟基旁边因有带孤对电子的氮原子,以其邻近基团效应可用于制备活性酯。HO<sup>[4]</sup>报道了各种酰氧基喹啉的选择N-酰基化反应。Manecke<sup>[5]</sup>、大河原<sup>[6]</sup>等将8-羟基喹啉接在聚苯乙烯载体上,用以作固相多肽合成的酰基化试剂。本文比较了丙烯酸、甲基丙烯酸-8-羟基喹啉酯聚合物的胺解、醇解,以期用于蛋白质的偶联。关于丙烯酸-8-羟基喹啉酯,Huber-Emden等<sup>[7,8]</sup>曾经报道了作为杀菌剂的应用,Pittmann等<sup>[9,10]</sup>研究了丙烯酸-8-羟基喹啉酯聚合物在防腐涂层中的抗霉菌作用,坂口等<sup>[11]</sup>报道了通过丙烯酸-8-羟基喹啉酯以制备等规结构聚丙烯酸的工作。本文研究了(甲基)丙烯酸-8-羟基喹啉酯聚合物作为高分子活性酯方面的结果,从我们所得的实验数据来看,丙烯酸-8-羟基喹啉酯可以作为高分子活性载体,在温和条件下固定生物活性物质。

### 1. 单体合成及聚合

丙烯酸-8-羟基喹啉酯是由丙烯酰氯与8-羟基喹啉在三乙胺作用下反应而得<sup>[6,10]</sup>:



产物的熔点、分子量及元素分析见表1。所得单体皆易溶于乙醚、乙醇、二甲基甲酰胺(DMF)等溶剂中。

在自由基引发剂如偶氮二异丁腈(AIBN)引发下,AQ和MAQ很易聚合,分别得到淡黄色和白色的粉末状聚合物,不溶于乙醚、乙醇等溶剂,易溶于DMF,表2是聚合物的元素分析值和特性粘数。

AQ和MAQ的<sup>1</sup>H-NMR谱图示于图1。在AQ中 $\delta$ 5.99—6.14和 $\delta$ 6.55—6.69处

\* 1985年5月10日收到。

表 1 AQ、MAQ 的熔点、分子量及元素分析值

单体	熔点 (°C)	产率 (%)	分子量*		元素分析值**(%)		
			计算	测定	C	H	N
AQ	48—50***	73	199	199	72.02 (72.35)	4.29 (4.52)	6.95 (7.03)
MAQ	61—63	69	213	213	72.82 (73.22)	5.15 (5.99)	6.46 (6.57)

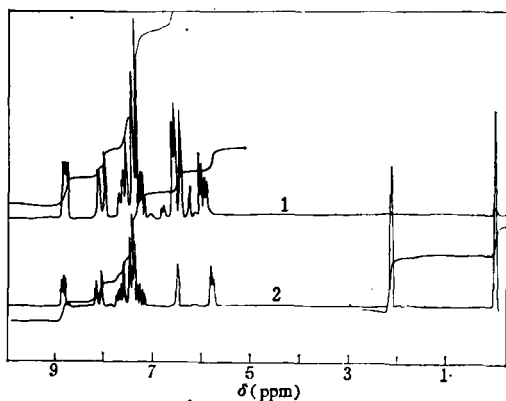
\* MS 测定, EI; \*\* 括弧内为计算值; \*\*\* 文献值为 38—40°C.

表 2 PAQ、PMAQ 的元素分析及特性粘度

聚合物	元素分析 (%)			特性粘度 $[\eta]$ (DMF, 25°C)
	C	H	N	
PAQ	71.45 (72.35)	4.69 (4.52)	6.85 (7.03)	0.10
PMAQ	72.47 (73.22)	5.08 (5.99)	5.95 (6.57)	0.13

\* 括弧内为计算值.

分别出现  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$  质子的两组多重峰, 在  $\delta 7.25-7.75$ 、 $\delta 8.08-8.21$  及  $\delta 8.86-8.94$  处分别出现喹啉环上 3、5、6、7-位, 4-位及 2-位上质子的三组多重峰. 在 MAQ 中  $\delta 2.15$  处为双键上甲基质子的单峰, 在  $\delta 6.54$  处出现  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$  质子的两组峰.

图 1 AQ 及 MAQ 的  $^1\text{H-NMR}$  谱图

1—AQ; 2—MAQ

AQ 及其聚合物 IR 谱图示于图 2. 聚合后, 在  $1635\text{cm}^{-1}$  处的双键的  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  吸收皆消失.

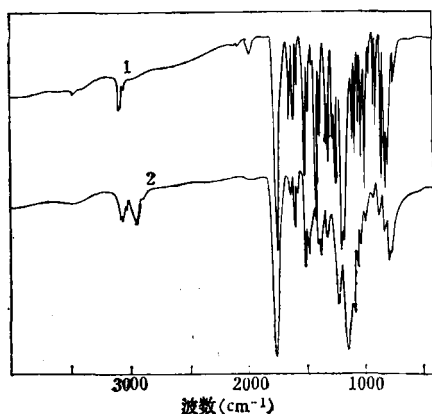
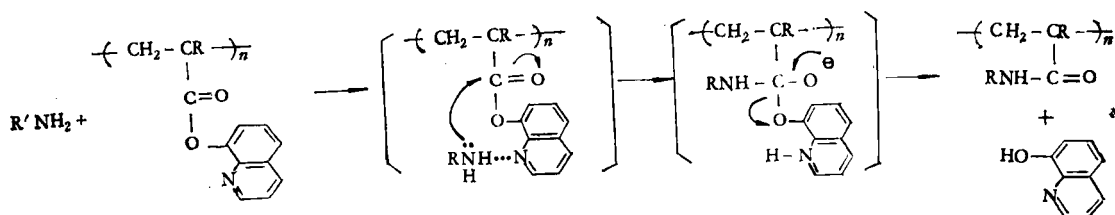


图2 AQ及其聚合物PAQ的IR谱图  
1—AQ; 2—PAQ

## 2. 聚合物 PAQ、PMAQ 的胺解及醇解反应

在 PAQ 及 PMAQ 分子中, 由于受喹啉环的影响, 其酯键具有一定的活性, 在温和的条件下能与亲核试剂如胺及醇等作用而发生胺解或醇解反应, 如下式所示:



胺解反应在室温即可进行, 而醇解反应需在三乙胺的催化下于较高的温度 (60—70°C) 下才能进行。表 3 是聚合物 PAQ 及 PMAQ 的胺解和醇解产率。从表中结果看来, 在相同条件下, PAQ 的反应活性要比 PMAQ 高, 原因可能是由于 PMAQ 中甲基的存在使得胺解或醇解反应中间产物的四面体构型中空间阻碍较大, 位能较高的缘故。从 PAQ 的反应看来, 胺解反应明显的比醇解反应易于进行, 这和一般的规律相符。在胺解反应中,

表 3 PAQ 及 PMAQ 的胺解及醇解产率\*

亲核试剂	交换产率		亲核试剂	交换产率	
	PAQ	PMAQ		PAQ	PMAQ
丙烯胺	66	<10	吡啶甲醇	(66)	—
正丁胺	64	<10	环己醇	20	<10
六氢吡啶	60	<10	正丁醇	18	<10
苯胺	<10	<10	苯酚	<10	<10

\* 反应条件: 胺解, 室温 (18°C) 反应 4 小时; 醇解, 三乙胺存在下, 60°C 反应 4 小时 (括号内的数据为反应 48 小时)。

由于苯胺的碱性较弱,因而其胺解能力远低于其它脂肪胺。PAQ 在室温和一般的脂肪胺反应四小时,其胺解产率即可达 60% 以上,表明 PAQ 在温和的条件下具有偶联蛋白的能力。

图 3 为 PAQ 胺解产物的 IR 谱图。胺解后, PAQ 中脂键的  $\nu_{C=O}$  吸收( $1750\text{cm}^{-1}$ )减弱,而在  $1630\text{cm}^{-1}$  和  $1280\text{cm}^{-1}$  附近皆分别出现胺键的酰胺 1 和 3 谱带。

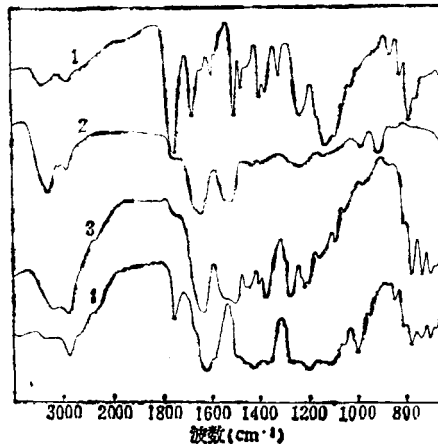


图 3 PAQ 及其胺解产物的红外光谱图

1—PAQ; 2—丙烯胺胺解产物; 3—正丁胺胺解产物; 4—六氢吡啶胺解产物

表 4 葡萄糖淀粉转化酶在 PAQ、PMAQ 上的固定化\*

聚 合 物	PAQ	PMAQ
固定化酶的比活力 (u/g)	5328	4320

\* 固定化条件: 硼酸缓冲液,  $0^{\circ}\text{C}$ 。

将 PAQ 或 PMAQ 在 pH7 的硼酸缓冲溶液中于  $0^{\circ}\text{C}$  和葡萄糖淀粉转化酶偶联, 所得比活力示于表 4。表明 PAQ 和 PMAQ 皆能在温和条件下偶联蛋白质而在一定程度上不致破坏蛋白质的活性结构。在相同偶联条件下, PAQ 固定化酶的比活力较 PMAQ 固定化酶约高 23%, 很可能是 PMAQ 的甲基具有空阻所致。

关于这两种单体及其聚合物的其它性能, 如与金属离子的络合性能、荧光光谱等, 将另文发表。

致谢 承蒙中国科学院微生物研究所酶室黎膏翔同志帮助进行聚合物与酶的偶联, 谨致谢意。

### 参 考 文 献

- [1] 李福绵、赵 萍、冯新德、李丽娟、李德昌, 科学通报, 1980, 15, 695.
- [2] 李福绵、邓 卓、高可重、杜兴文、冯新德, 高分子通讯, 1981, (5), 362.
- [3] 李福绵、王 林、冯新德, 高分子通讯, 1985, (3), 212.
- [4] Ho, T. L., *Syn. Commun.*, 1977, 7(16), 393.

- [5] Manecke, G., and Hauke, E., *Naturwiss.*, 1968, 55, 343.  
[6] 福田博行, 远藤刚, 大河原信, 第18回, 高分子学会年次大会要旨, 1975春, p. 2066.  
[7] Klabre, G., Hubele, A. and Huber-Emden, H., *Swiss*, 555, 139.  
[8] Huber-Emden, H., Hubele, A. and Klabre, G., *Ger. Offen.*, 2, 105, 174.  
[9] Pittmann Jr, C. U., Stahl, G. A. and Winters, H., *J. Coat. Technol.*, 1978, 50(636), 49.  
[10] Pittmann Jr, C. U., Lawyer, K. R. and Ramach, K. S., "Biological Activities of Polymers", Ed. by Carraher Jr, C. E. and Gebelein, C. G., ACS Symp. Ser. 186, 1982, 38.  
[11] 西野润, 横田敏隆, 藤井惠史, 宋玄清仁, 玉置克之, 坂口康义, 高分子论文集, 1974, 31(57)298,

## SYNTHESIS OF ACTIVE ACRYLIC ESTERS OF 8-HYDROXYQUINOLINE AND CONJUGATION OF PROTEIN WITH THEIR POLYMERS

LI Fumian, WANG Lin, LI Yuiogin and FENG Xinde

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing)

### ABSTRACT

Active acrylic esters of 8-hydroxyquinoline, 8-acryloxy-quinoline (AQ) and 8-methacryloxy-quinoline (MAQ) were synthesized from 8-hydroxyquinoline and corresponding acryl chlorides and polymerized. These two polymers, due to the neighbouring group effect of nitrogen atom on the quinolyl ring, are reactive towards ammonolysis or alcoholysis reactions under mild condition and therefore, can be used to couple proteins. Stirring p(AQ) or p(MAQ) with glucoamylase in borate buffer of pH 7 at room temperature, immobilized enzyme with specific activity of 5328  $\mu/g$  and 4320  $\mu/g$  were obtained respectively.