

γ-核酸碱基取代丙基甲基二乙氧基硅烷的合成及其聚合反应研究*

卓仁禧 刘高伟 周元忠

(武汉大学化学系)

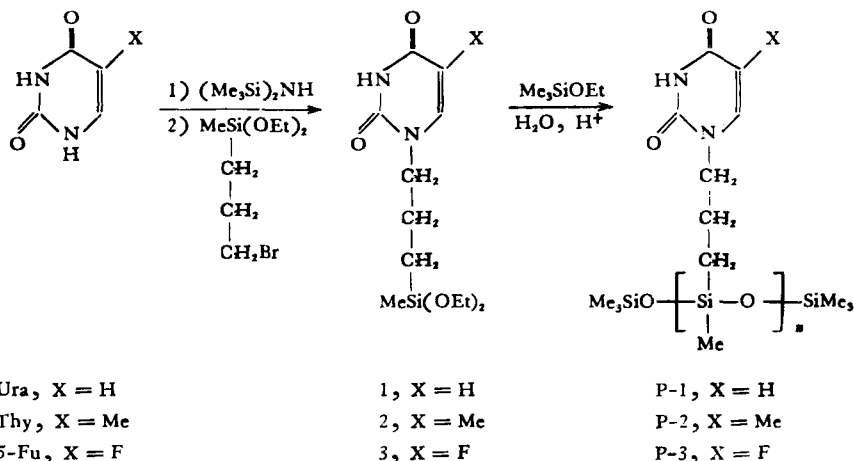
摘 要

本文以 γ-溴丙基甲基二乙氧基硅烷分别与尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤和 5-氟尿嘧啶进行烷基化反应,制得了四种含有核酸碱基或 5-氟尿嘧啶的新型有机硅单体。通过它们的缩聚反应,合成了六种侧基含核酸碱基或 5-氟尿嘧啶的聚硅氧烷。

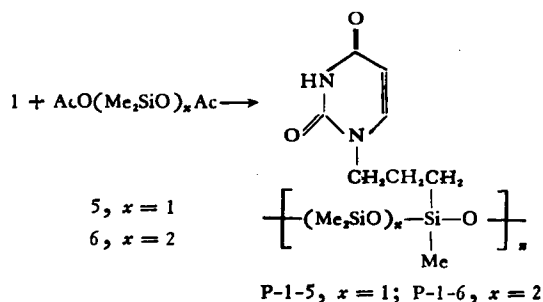
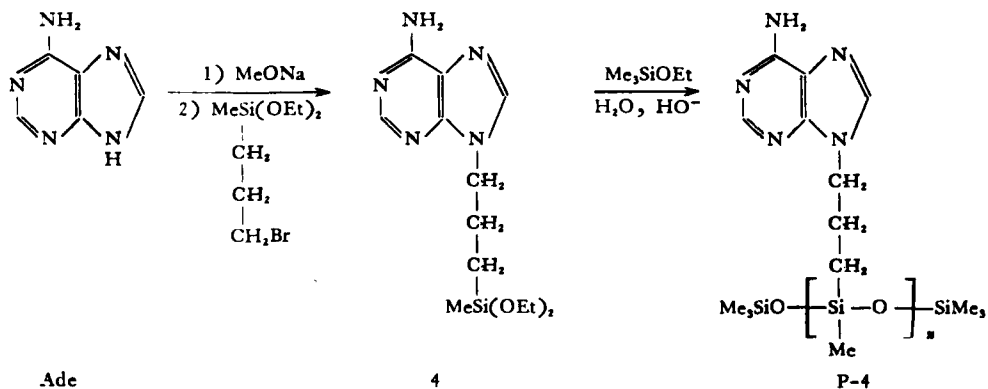
关键词 核酸碱基、5-氟尿嘧啶、硅烷、聚硅氧烷

近年来,对核酸类似物的研究甚为活跃^[1]。有些主链与核酸不同但侧基含核酸碱基的聚合物具有某些与核酸相似的生物化学性质,其中有的显示出抗病毒活性和抗肿瘤活性^[2]。合成侧基含核酸碱基的聚硅氧烷核酸类似物,并研究它们的化学性质和生物活性,对于核酸的化学模拟,是一种新的探索。

本文参照文献^[3]方法,以 γ-溴丙基甲基二乙氧基硅烷分别与尿嘧啶 (Ura)、胸腺嘧啶 (Thy)、腺嘌呤 (Ade) 和 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 进行烷基化反应,合成了四种含核酸碱基或 5-氟尿嘧啶的新型有机硅单体,即 γ-(N¹-尿嘧啶)丙基甲基二乙氧基硅烷(1)、γ-



* 本文曾在一九八四年特殊性能高分子学术论文报告会上宣读。本刊于 1985 年 2 月 18 日收到。



(N^1 -胸腺嘧啶)丙基甲基二乙氧基硅烷 (2)、 γ -(N^9 -腺嘌呤)丙基甲基二乙氧基硅烷 (4) 和 γ -(N^1 -5-氟尿嘧啶)丙基甲基二乙氧基硅烷 (3)。通过上述单体的水解缩聚反应, 制得了四种侧基含核苷碱基或 5-氟尿嘧啶的硅氧烷均聚物 (P-1、P-2、P-4 和 P-3)。还进一步用 1 分别与二甲基二乙氧基硅烷 (5) 和 1, 3-双(乙酰氧基)-1, 1, 3, 3-四甲基二硅氧烷 (6) 进行杂缩聚反应, 制得了两种硅氧烷共聚物 (P-1-5 和 P-1-6)。合成路线见上述反应方程式。

实 验 部 分

尿嘧啶和胸腺嘧啶分别为化学纯和生化试剂, 真空干燥后使用。5-氟尿嘧啶用水重结晶, 腺嘌呤由腺嘌呤盐酸盐制备, 两者真空干燥后用于反应。N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 为分析纯, 先用氢氧化钾干燥 24 小时, 常压蒸馏, 然后加入无水苯共沸精馏以除去微量水分。其它试剂为分析纯或化学纯, 必要时进行无水处理。

γ -溴丙基甲基二乙氧基硅烷^[4,5]、三甲基乙氧基硅烷^[6]、2, 4-双(三甲基硅氧基)嘧啶及其衍生物^[7]、二甲基二乙氧基硅烷 (5) 和 1, 3-双(乙酰氧基)-1, 1, 3, 3-四甲基二硅氧烷 (6)^[8] 均按文献方法制备。

1. γ -(N^1 -尿嘧啶)丙基甲基二乙氧基硅烷 (1)

将 2, 4-双(三甲基硅氧基)嘧啶 7.60 克 (30.0 mmol) 与 γ -溴丙基甲基二乙氧基硅烷 5.10 克 (20.0 mmol) 混合于蒸馏瓶中, 在 180℃ 下反应 1.5 小时, 然后水泵减压至无馏出物。产物冷却后用氯仿溶解, 加入 10ml 乙醇, 回流 5 小时, 过滤。滤液减压浓缩至干得粗产物。粗产物用石油醚 (60—90℃) 重结晶三次, 得 1.90 克白色片状晶体 (1)。

表 1 化合物的产率、物理常数、 $[\eta]$ 、 \bar{M}_n 和元素分析数据*

化合物	产率 (%)	熔点或软化温度 (°C)	$[\eta]$ (ml/g)	$\bar{M}_n \times 10^{-3}$	元 素 分 析 (%)									
					实 测 值					理 论 值				
					C	H	N	Si	C	H	N	Si		
1	33.3	83-5	—	—	49.82	7.60	9.86	9.78	50.32	7.74	9.78	9.81		
2	33.3	135-7	—	—	52.01	7.90	9.47	9.56	51.98	8.05	9.33	9.35		
3	30.0	107.5-109.5	—	—	47.26	6.91	9.40	—	47.35	6.95	9.20	9.23		
4	76.0	135.5-137	—	—	49.85	7.46	22.53	9.28	50.46	7.49	22.63	9.08		
P-1	73	87-105	13.3	5.0	44.32	5.96	12.43	13.07	45.20	6.09	12.26	14.75		
P-2	84	—	3.8	5.1	—	—	—	13.32	47.97	6.21	12.33	12.36		
P-3	~100	—	3.9	2.9	41.82	5.35	12.44	—	41.73	4.81	12.17	12.20		
P-4	59	110-125	4.4	4.0	43.05	5.81	27.09	11.67	42.67	5.97	27.65	11.09		
P-1-5	50	—	—	—	—	—	—	18.31	41.93	6.33	9.78	19.61		
P-1-6	40	—	—	—	40.55	6.94	9.20	—	39.97	6.71	7.77	23.37		

* 熔点和软化温度用 PHMK 显微熔点测定仪测定, 未经校正; 特性粘度 $[\eta]$ 用乌氏粘度计在 30°C 下测定, P-1 以 DMSO 为溶剂, 其它聚合物以 DMF 为溶剂; 数均分子量 \bar{M}_n 用动态膜渗透压法测定, 溶剂与 $[\eta]$ 测定相同; P-4 元素分析理论值按链节单元加一分子水计算。

表 2 单体和聚合物的 IR 特征吸收频率 (cm⁻¹)*

化 合 物	碱 基	Si-Me	Si-O-Et	Si-O-Si
1	1706, 1670(s)	1262(m)	1110, 1085, 955(m)	—
2	1688, 1656(s)	1256(m)	1110, 1080, 950(m)	—
3	1705, 1675(s)	1258(m)	1110, 1084(s); 955(m)	—
4	1670, 1600(s)	1259(m)	1110, 1076(s); 960(m)	—
P-1	1680(br)	1260(m)	—	1120-960(br)
P-2	1670(s)	1259(m)	—	1130-950(br)
P-3	1690(s)	1253(m)	—	1130-950(br)
P-4	1650, 1596(s)	1258(m)	—	1130-970(br)
P-1-6	1680(s)	1260(m)	—	1140-960(br, vs)

* IR 谱图用岛津 IR-450 仪器测定, KBr 压片。

表 3 单体和聚合物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据 $\delta(\text{ppm})^*$

化合物	碱 基 质 子						NCH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ Si	SiMe	SiOCH ₂ CH ₃	O CH ₂ CH ₃
	嘌呤环		尿 嘧 啶 环									
	2-H 和 8-H	6-NH ₂	3-H	6-H	5-H	5-Me						
1	—	—	10.17	7.21	5.52	—	3.87—3.45	1.97—1.37	0.72—0.32	0.04	3.87—3.45	1.14
2	—	—	9.20	7.05	—	1.93	3.94—3.56	2.0—1.5	0.8—0.3	0.13	3.94—3.56	1.22
3	—	—	10.02	7.36	—	—	3.82—3.68	1.87—1.63	0.64—0.56	0.14	3.82—3.68	1.22
4	8.37, 7.82	6.24	—	—	—	—	4.21	2.2—1.7	0.8—0.4	0.14	3.75	1.12
P-1	—	—	11.22	7.74	5.66	—	3.75	2.0—1.4	0.85—0.4	0.18	—	—
P-2	—	—	11.27	7.57	—	1.86	3.9—3.4	2.0—1.4	0.8—0.3	0.16	—	—
P-3	—	—	11.81	8.15	—	—	3.71	2.1—1.5	1.3—0.4	0.19	—	—
P-4	8.27, 8.17	7.24	—	—	—	—	4.21	2.2—1.6	0.7—0.3	0.05	—	—
P-1-5	—	—	11.50	7.8	5.7	—	4.1—3.3	2.1—1.4	0.85—0.35	0.18	—	—
P-1-6	—	—	11.28	7.71	5.64	—	3.73	2.0—1.3	0.9—0.3	0.17	—	—

* 谱图用 Varian EM-360L 型核磁共振仪于室温下测定。1 以 CCl₄ 为溶剂, CHCl₃ 作内标;其它单体以 CDCl₃ 为溶剂, CHCl₃ 作内标;聚合物以 d₆-DMSO 为溶剂, DMSO 作内标。

表 4 单体的 UV 数据 [λ_{max} (nm)($\epsilon \cdot 10^{-3}$)]*

单 体	pH 1		pH 7		EtOH		pH 13	
	λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ
1	268(9.75)	209(8.09)	267.5(11.2)	209(9.60)	266.5(10.6)	210(10.3)	266.5(7.28)	224(7.14)
2	273(12.3)	212(8.58)	273(9.57)	210(8.72)	271.5(10.1)	213(10.2)	271.5(7.52)	222.5(7.76)
3	275(9.16)	209.5(8.69)	275(9.73)	209(9.53)	274(9.79)	212(11.4)	273(7.14)	226(6.98)
4	260(14.6)	211(21.6)	261.5(14.7)	205(21.3)	261.5(15.4)	210(21.2)	262(14.5)	221.5(6.14)
	$\lambda_{\text{min.}}$ 233(3.35)		$\lambda_{\text{min.}}$ 228(2.56)		$\lambda_{\text{min.}}$ 227		$\lambda_{\text{min.}}$ 229(2.2)	

* 用 UV-240 型仪器在室温下测定, pH1, 含 0.1N 盐酸的 60% 乙醇水溶液; pH7, 60% 乙醇水溶液; pH13, 含 0.1N 氢氧化钠的 60% 乙醇水溶液。

按同样方法制得了 γ -(N^1 -胸腺嘧啶)丙基甲基二乙氧基硅烷(2)和 γ -(N^1 -5-氟尿嘧啶)丙基甲基二乙氧基硅烷(3)。

2. γ -(N^9 -腺嘌呤)丙基甲基二乙氧基硅烷(4)

腺嘌呤钠盐^[9]7.99 克 (50.9mmol)、 γ -溴丙基甲基二乙氧基硅烷 15.0 克 (58.8mmol) 与 200ml DMF 混合, 室温搅拌 72 小时。反应液减压浓缩至干, 用氯仿萃取。萃取液浓缩物用四氯化碳重结晶三次, 得白色针状晶体(4)12.0 克。

3. 聚- γ -(N^1 -尿嘧啶)丙基甲基硅氧烷 (P-1)

将(1) 1.00 克 (3.50 mmol)、含三甲基乙氧基硅烷 0.0826 克 (0.700 mmol) 的乙醇溶液、3ml 蒸馏水、3 滴浓盐酸和 40ml 乙醇的混合液 (pH \approx 3) 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 34 小时。反应液浓缩至干, 产物用蒸馏水浸泡数次至中性, 再用 100ml 甲醇加热溶解、过滤、浓缩。产物真空干燥, 得 0.62 克白色固体 (P-1)。以类似方法制得了聚- γ -(N^1 -胸腺嘧啶) 丙基甲基硅氧烷 (P-2) 和聚- γ -(N^1 -5-氟尿嘧啶) 丙基甲基硅氧烷 (P-3)。

4. 聚- γ -(N^9 -腺嘌呤)丙基甲基硅氧烷 (P-4)

将(4) 1.00 克 (3.22mmol)、含三甲基乙氧基硅烷 0.0760 克 (0.644mmol) 的乙醇溶液、3ml 蒸馏水、3 滴 1N 氢氧化钠和 40ml 乙醇的混合液 (pH \approx 9) 在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 28 小时。反应液浓缩至干, 得白色固体。将其溶于甲醇, 用水沉淀。沉淀物真空干燥得 0.45 克白色固体聚合物 (P-4)。

5. 共聚物 P-1-5

将(1) 1.00 克 (3.50mmol) 与二甲基二乙氧基硅烷(5)0.678 克 (3.85mmol) 混合, 升温至 120 $^{\circ}$ C, 加入约 0.01 克新升华无水三氯化铁, 维持此温度反应 15 小时。然后加入三甲基乙氧基硅烷 0.083 克 (0.70mmol), 再反应 7 小时。之后将反应体系减压至 4mm Hg (2.5 小时)。反应物冷却后用甲醇溶解, 过滤, 从乙醚和 1M 氯化铵水溶液中各沉淀一次。沉淀物真空干燥得胶状固体聚合物 (P-1-5) 0.50 克。按类似方法由(1)与 1, 3-双(乙氧基)-1, 1, 3, 3-四甲基二硅氧烷(6)反应得共聚物 P-1-6。

以上制备的单体和聚合物的产率、物理数据和元素分析见表 1, IR 见表 2, $^1\text{H-NMR}$ 见表 3, 单体的 UV 见表 4。

结果与讨论

1. 单体结构的鉴定

三种含尿嘧啶环的有机硅单体(1、2 和 3)的 $^1\text{H-NMR}$ (表 3) 都有一个尿嘧啶环上 N-H 吸收峰 (δ 9-11ppm), 说明它们为单取代结构, 各峰的相对比例也与之符合。IR 谱图(表 2)中不仅有尿嘧啶环的特征吸收, 也有硅甲基和硅乙氧基特征吸收。取代基位置由 UV 来证实。UV 谱图(表 4)显示, 三种单体在碱性介质中的 λ_{max} 比中性或酸性介质略向紫移, 相应的 ϵ_{max} 也有所下降, 说明它们为 N^1 取代尿嘧啶衍生物^[10-12]。

腺嘌呤含硅单体(4)的 $^1\text{H-NMR}$ (表 3)和 IR (表 2)都具有分子中有关基团的吸收峰。其 UV 吸收行为(表 4)与 N^9 取代腺嘌呤结构相符合: λ_{max} 在 260nm 附近, 且 [$\lambda_{\text{min}}(\text{pH}1) - \lambda_{\text{min}}(\text{pH}7)$] 为正值^[13-15]。

以上结构数据, 连同元素分析(表 1), 证实上述单体具有反应式中所示结构。

2. 聚合物结构鉴定

所有聚合物的 $^1\text{H-NMR}$ (表 3) 中, 硅乙氧基吸收峰消失, 其它质子吸收峰依然保留。IR 谱图(表 2)仍有碱基和硅甲基特征吸收, 硅乙氧基吸收已不复存在, 而出现了 SiOSi 强吸收宽峰。这些都说明单体的硅乙氧基在聚合反应中参与了缩合反应, 形成了硅氧烷。元素分析以及特性粘度($[\eta]$)和数均分子量(\bar{M}_n)测定(表 1)进一步证实了聚合物结构。

参 考 文 献

- [1] Takemoto, K. and Inaki, Y., *Adv. Polym. Sci.*, 1981, 41, 3.
- [2] Pitha, J., *Polymer*, 1977, 18, 425.
- [3] Akashi, M., Kita, Y., Inaki, Y. and Takemoto, K., *Мақромол. Chem.*, 1977, 178, 1211.
- [4] Миронов, В. Ф., *Изв. АН СССР. Отд. Хим. н.*, 1959, 1862.
- [5] Померанцева, М. Г., Белякова, З. В., Голубцов, С. А. и Ефремова, Л. А., *Ж. Общ. Хим.*, 1970, 40, 1089.
- [6] Крешков, А. П., Мышляева, Л. В. и Хананашвили, Л. М. *Ж. Общ. Хим.*, 1958, 28, 2112.
- [7] Robins, M. J. and Hatfield, P. W., *Can. J. Chem.*, 1982, 60(5), 547.
- [8] Borisov, S. N. and Sviridova, N. G., *J. Organomet. Chem.*, 1968, 11(1), 27.
- [9] 叶大德、刘振华、李贵华、孟令芝、陈欢平, 高分子通讯, 1982, (3), 161.
- [10] Gacek, M. and Undheim, K., *Acta Chem. Scand.*, 1979, B33, 515.
- [11] Baker, B. R. and Jackson, G. D. F., *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54(12), 1758.
- [12] Nishitani, T., Iwasaki, T., Mushika, Y. and Miyoshi, M., *J. Org. Chem.*, 1979, 44(12), 2019.
- [13] Ryan, K. J., Acton, E. M. and Goodman, L., *J. Org. Chem.*, 1971, 36(18), 2646.
- [14] Leonard, N. J. and Deyrup, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2148.
- [15] Montgomery, J. A. and Thomas, H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5442.

STUDIES ON THE SYNTHESIS AND POLYMERIZATION OF γ -(NUCLEIC ACID BASE) SUBSTITUTED PROPYLMETHYLDIETHOXYSILANES

ZHUO Renxi, LIU Gaowei and ZHOU Yuanzhong

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan)

ABSTRACT

A new type of nucleic acid analogs with polysiloxane backbones is reported in this paper. Four new organosilicon monomers containing nucleic acid bases or 5-fluorouracil, i.e., γ -(N^1 -uracilyl) propylmethyldiethoxysilane (1), γ -(N^1 -thyminylyl) propylmethyldiethoxysilane (2), γ -(N^9 -adenilyl) propylmethyldiethoxysilane (4) and γ -(N^5 -fluorouracilyl) propylmethyldiethoxysilane (3), were prepared by the alkylation of γ -bromopropylmethyldiethoxysilane with uracil, thymine, adenine and 5-fluorouracil, respectively. The polymerization of these monomers, including the copolymerization of (1) with diacetoxydimethylsilane (5), or 1,3-bis(acetoxy-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (6), were carried out under different conditions. Thus, a variety of homopolymers and copolymers were obtained with polysiloxane structure as the main chain and nucleic acid base as the pendant group. The monomers and polymers were structurally identified by $^1\text{H-NMR}$, IR, UV and elemental analysis. The $[\eta]$ and \bar{M}_n of the polymers were also determined.

Key words Nucleic Acid Base, 5-Fluorouracil, Silane, Polysiloxane