含胸腺嘧啶衍生物作为接枝悬挂物的聚氨酯及其前驱氨基功能化聚氨酯的合成*

陆承勋　　杨　杨

（北京大学化学系）

近年来，人们对核酸类似物特别是它们的生物活性研究给予很大的重视并已有较多的报道[1]. 在核酸类似物的合成中，有关聚氨酯大分子上含有核酸酐基衍生物作为悬挂侧基的报道却不多见. Hiraoka 及 Yakoyama 报道了含核酸酐基作为悬挂物聚酯的合成，首先由六次甲基二异腈酸酯（HMDI）与 N-甲基二乙醇胺（MDEA）间的加聚反应而得到含有第三氮原子的聚氨酯，然后通过季胺化的作用将 9-(2′-溴乙基）腺嘌呤或 9-(3′-溴-2-羟丙基）腺嘌呤以离子对联结到聚氨酯上而成为阳离子聚氨酯. 同时他们还报道了另一聚合物的合成，即通过 HMDI 直接与腺嘌呤或尿嘧啶的加聚反应，从而得到在主链上含有核酸酐基的聚脲. 在这两种不同结构的聚合物中，阳离子型聚氨酯具有较好的抗凝血性能[2].

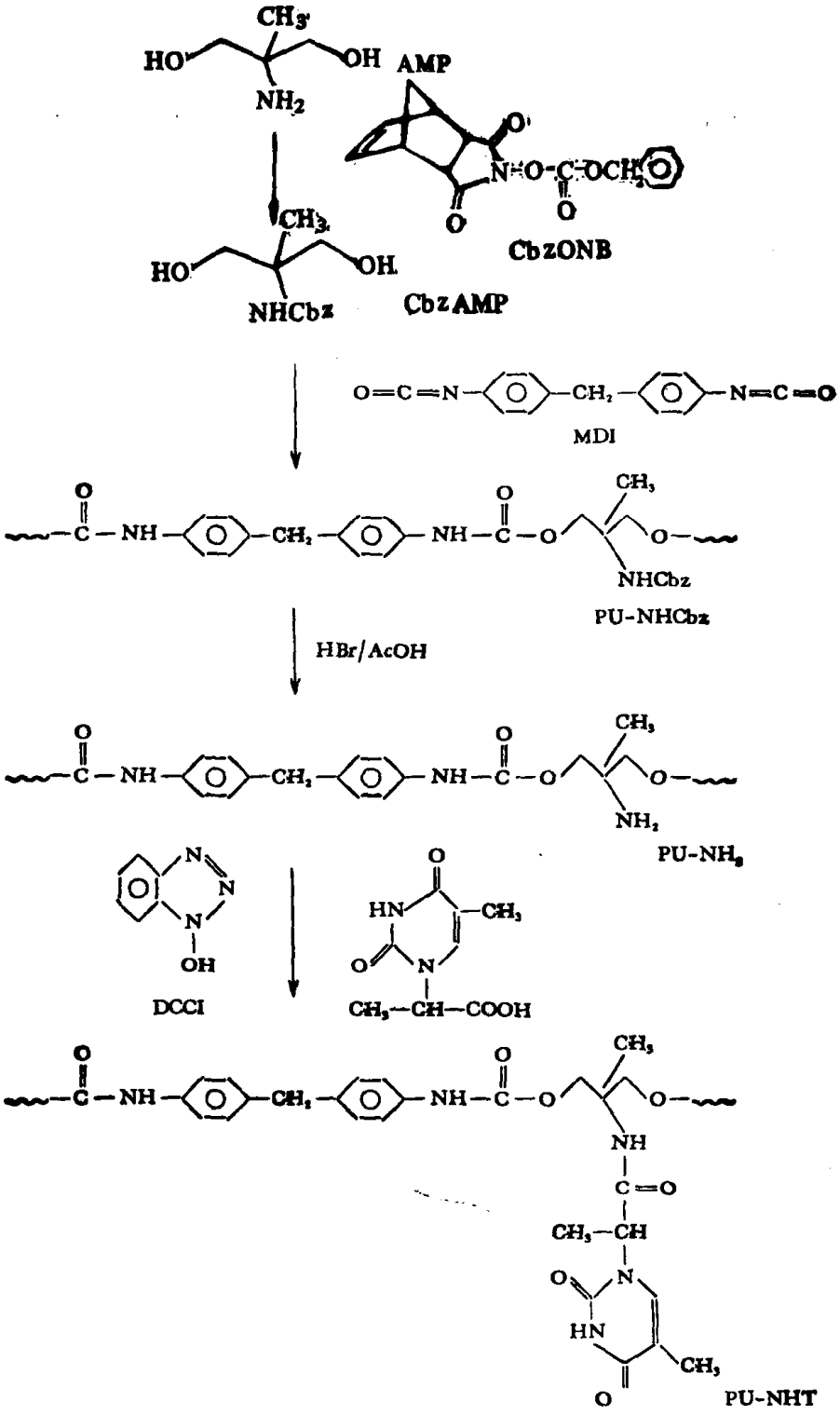
近来，我们开拓了苯骈三氮唑活性酰胺的选择性 N-酰基化及选择性 O-酰基化反应并已成功地用在合成四个含有胸腺嘧啶及尿嘧啶的二元醇单体上，如 N-(1′, 3′-双羟基-2′-甲基-2′-丙基)-2-(尿腺嘧啶基-1）丙酰胺（HMPTPA），N-(1′, 3′-双羟基-2′-甲基-2′-丙基)-2-(尿嘧啶基-1）丙酰胺（HMPUPA）及它们的异构体：(N-(β, β′-双羟乙基)-2-(胸腺嘧啶基-1）丙酰胺（HETPA）及 N-(β, β′-双羟乙基)-2-(尿嘧啶基-1)丙酰胺（HEUPA）. 及其相应的含核酸酐基衍生物为悬挂侧基的半硬链及含柔顺链的聚酯上[3,4]，上述双元醇单体的获得并不能有助于我们将其与双异腈酸酯进行聚合反应而得到所期待的核酸酐基衍生物以悬挂物的特点而联结到聚氨酯分子上. 在这种情况下，二元醇单体-双异腈酸酯的加成聚合反应中，不可避免地会发生异腈酸酯基团与二元醇单体中的嘧啶环上的 N-H 的氢间的反应，其结果必然使酐基的基本特点减弱，也就是酐基间的专一性配对能力消失.

为了解决这一合成上的课题及研究核酸酐基以悬挂基特点引入聚氨酯大分子上后，其主链的结构对酐基间堆积，酐基互补及生物相容性的效应. 因此很有必要首先从合成上发展一个新的方法以用在合成所期待的命题聚合物.

本文将报道这种新的合成方法，它包括以下四步反应：(1）活性酯型的 N-苄氧羰基-5-降冰片烯-2, 3-双甲酰亚胺（CbzONB）的选择性 N-保护反应，使 2-胺基-2-甲基-1, 3-丙二醇（AMP）转变成为二元醇单体 N-苄氧羰胺基-2-甲基-1, 3-丙二醇 (CbzAMP). (2) 4, 4′-二苯基甲烷双异腈酸酯（MDI）与 Cbz AMP 间的缩聚反应而得 N-Cbz 保护聚氨酯 PU-NHCbz. (3)PU-NHCbz 的脱 Cbz 反应而成为含氨基功能化的聚氨酯. (4) 2-(胸腺嘧啶基-1)丙酸 (TPA) 与 PU-NH_2 间的接枝反应而得到命题的聚合物 PU-NHT. 各步反应如下图.

本文 1986 年 9 月 26 日收到.

* 国家教委博士点经费资助的课题.



一、实 验 部 分

1. 二元醇单体 2-苄氧羰氨基-2-甲基-1,3-丙二醇 (CbzAMP). 在搅拌下将 15.67 g (50mmol) 的 CbzONB 溶于 180ml 的氯仿和 30ml 的乙醇混合溶剂中. 再加入 10.52g (100 mmol) 的 AMP. 随即有大量的副产物 HONB · AMP 的盐以白色粉末状固体析出. 在室温下反应 24h 后,先过滤除去盐,再蒸馏除去溶剂. 所得的剩余物溶于 200ml 氯仿, 并用氯化

钠饱和的5% Na_2CO_3，氯化钠饱和的 5%AcOH 及饱和氯化钠水溶液洗涤，无水碳酸钠干燥及蒸走氯仿而得粗产物. 经二氯甲烷及四氯化碳重结晶而得到 9.78g (81.5% 的产率) 的白色结晶 CbzAMP，mp 71—72.5℃.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); ppm, 1.18 (S, 3H, CH_3); 3.40 (BS, 2H, 2HO-); 3.70 (BS, 4H, —CH_2O—); 5.06 (S, 2H, Ph$\underline{CH_2}$—); 5.30 (BS, 1H, —NHCO—); 7.34 (S, 5H, C_6H_5).

元素分析: $C_{12}H_{17}NO_4$ 计算值: C, 60.23%; H, 7.15%; N, 5.83%.

实测值: C, 59.99%; H, 7.10%; N, 5.71%.

2. N-Cbz 保护聚氨酯 聚[二苯甲烷-4,4′-二氨基甲酸(2-苄氧羰胺基)-2-甲基-1,3-亚丙烷基酯] (PU-NHCbz).

称取 2.202g (8.8mmole) 的 4,4′-二苯甲烷二异腈酸酯 (MDI) 及 3ml 的无水 DMF 于一个四口瓶中,其上安装有电动搅拌器,分液漏斗温度计及接有干燥管的冷凝管. 用氮气充满体系并加热至 60℃, 在搅拌下将 2.105g (8.8mmol) 的 (CbzAMP 溶于 5ml DMF 的溶液于 2h 内滴加入瓶中. 再在此温度反应 3h, 则得到一个清澈粘性的溶液. 将其倒入水中后,聚合物沉淀析出, 反复用水, 乙醇及水洗涤. 在 60℃ 的真空干燥箱中干燥,则得到无色的固体, 重 3.79g,产率为 88.2%. 聚合物在 THF 中的比浓对数粘度为 0.31 dL/g (测定是在 30℃ 及溶液浓度为 0.5g/dL).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); ppm, 1.34 (S, 3H, CH_3); 3.76 (S, 2H, —CH_2—); 4.48 (S, 4H,2—CH_2O—); 5.01 (S, 2H, Ph $C\underline{H_2}$—); 7.31 (S, 5H, $C_6\underline{H_5}CH_2$—); 6.88—7.81 (m, 9H, 2——及—NHCO—); 9.56 (S, 2H, 2—NHCOO—).

元素分析: $(C_{27}H_{27}N_3O_6)_n$ 计算值: C, 66.42%; H, 5.56%; N, 8.58%.

实测值: C, 65.51%; H, 5.65%; N, 8.53%.

3. 氨基聚氨酯 聚[二苯甲烷-4,4′-二氨基甲酸 (2-氨基-2-甲基-1,3-亚丙烷基)酯], ($PU-NH_2$).

将 1.105g (2mmol) 的 PU-NHCbz 及 10ml 的溴氢酸 (36% 的冰醋酸溶液) 混合, 在室温下搅拌反应 24h. 然后将所得的棕红色溶液倒入 400ml 的 5% Na_2CO_3 中,则聚合物沉淀析出,用一个索氏提取器, 将聚合物经乙醚抽取纯化过夜. 真空干燥后而得 754mg 的无色聚合物, 产率为 98.6%. 聚合物在 DMF 中的比浓对数粘度为 0.30 dL/g (测定时的浓度为 0.5g/dL, 温度为 30℃).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); ppm, 1.07 (S, 3H, CH_3); 3.80—3.94 (S, 6H, —CH_2— 及 2-CH_2O—); 7.00, 7.30 (2d, 8H, J = 8.0 Hg; 2——); 9.44 (S, 2H, 2-NHCOO-).

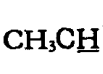
元素分析: $(C_{19}H_{21}N_3O_7)_n \cdot H_2O$ 计算值: C, 61.22%; H, 6.21%; N, 11.25%.

实测值: C, 61.08%; H, 6.48%; N, 10.99%.

4. 含胸腺嘧啶衍生物为接枝悬挂物的聚氨酯 聚[二苯甲烷-4,4′-二氨基甲酸[2-{2′-(胸腺嘧啶基-1)丙酰胺基}-2-甲基-1,3-亚丙烷基]酯] (PU-NHT).

将 198mg (1mmol) 的 TPA 及 135mg (1mmol) 的 1-羟基苯骈三氮唑 (HOBT) 溶于

5ml 的 DMF 中，在 0—5℃ 下，加入 206mg (1mmol) 的羰二亚胺 (DCCI) 并搅拌反应 3h. 再加入 211mg (0.6 mmol) PU-NH_2，搅拌反应 12h. 最后加入与前相等量的 TPA，DCCI，HOBT 及 DMF 的反应物并继续在室温下搅拌反应 24h. 过滤除去 DCU，蒸走溶剂至原体积的一半时，将混合物倾入水中，并用水，乙醇及水洗涤聚合物. 真空干燥后则得到 125mg 的浅黄色粉末，产率为 39.3%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); ppm, 1.38 (S, 3H, CH_3); 1.46 (d, 3H, $C\underline{H}_3CH$); 1.77 (S, 3H, ThC_5—CH_3); 3.75 (S, 2H, —CH_2—); 4.25 (BS, 4H, 2-CH_2—); 5.03 (q, 1H, J = 7.0Hz, $CH_3C\underline{H}$); 7.00, 7.30 (2d, 8H, J = 8.0Hz, 2——); 7.40 (S, 1H, ThC_6-H); 8.00 (S, 1H, —NHCO—); 9.52 (S, 2H, 2—NHCO—); 11.06 (S, 1H, ThN_3-H).

元素分析：$(C_{27}H_{29}N_5O_7)_n \cdot 1.5H_2O$ 计算值：C, 59.32%; H, 5.70%; N, 11.36%.

实测值：C, 59.34%; H, 5.46%; N, 11.11%.

二、结果与讨论

近来，我们报道了在合成 CN-保护 Cbz 的二氨基醇化物中，N-苄氧羰氧-5-降冰片烯-2，3-双甲酰亚胺 (CbzONB) 及 N-苄氧羰氧丁二酰亚胺 (CbzOSu) 的活性酯是两个十分有效用的选择性 N-保护基试剂[5]. 因此可以确信选用这类化学选择性 N-保护基试剂以合成一个新型的 N-保护二元醇胺单体是可行的. 将 CbzONB 作为选择性 N-保护基试剂与 2-氨基-2-甲基-1，3-丙二醇在室温下的胺解反应即可获得高产率的 2-苄氧羰氨基-2-甲基-1，3-丙二醇 (CbzAMP) 单体，它是一个无色的结晶体，熔点为 71.0—72.5℃.

Cbz 选择性的保护二元醇胺的氨基是经过对 Cbz AMP 的 ^{1}H-NMR 波谱的分析所证实. 如在其 ^{1}H-NMR 的波谱图上，位于 5.06 及 7.34ppm 处有两个共振的单峰，这是 Cbz 基团的次甲基及苯基的氢质子的特征峰. 此外，在 3.40 ppm 处有一个宽的单峰，在加有重水后则会消失而在 4.65ppm 出现一个 DHO 的交换峰，它归属于 CbzAMP 分子上的羟基共振峰. 这些事实说明二醇胺 AMP 的两个羟基并没有发生 O-酰基化反应.

将 Cb-ONB 与众所周知的 N-保护基试剂，氯甲酸苄酯 (CbzCl) 相比较，虽然 CbzONB 的反应活性不如 CbzCl，但是 CbzONB 对醇胺具有很好的选择性 N-保护反应能力. 而十分活泼的 CbzCl 在这种情况下，一般会得到 N-Cbz 及 N，O-双 Cbz 保护的醇胺化物. 此外，用 CbzONB 的优点之一是这个化合物是具有很好水解稳定性的晶体，因此它比 CbzCl 化物更便于操作使用.

应用 4，4′-二苯甲烷二异腈酸酯 (MDI) 对二元醇的加聚反应，将 MDI 与 CbzAMP 在 DMF 中，于 60℃ 进行聚合反应，从而得到高产率的一种新型的 N-保护聚氨酯 PU-NHCbz.

所得聚合物被确认为 N-保护聚氨酯是经过 ^{1}H-NMR 谱的分析鉴定. 测定是在室温下，以二甲基亚砜-d_6 为溶剂及四甲基硅烷为内参标准物. 所有由于聚合物的重复单元的甲基，次甲基，酰胺，苯基及氨基甲酸基的氢质子峰均可在谱上观察到. 如位于 1.37 ppm 的单峰归属于甲基，位于 3.76 ppm 处的单峰归属于两个对位取代苯环间的次甲基，位于 4.28ppm 处的单峰归属于与氧原子相联的次甲基，两个位于 5.01 及 7.31 ppm 的单峰归属于 Cbz 基的次甲基及苯基的氢质子共振峰. 位于 9.56ppm 处的单峰归属于氨基甲酸酯的氢质子峰及位于

8.88 至 7.81 ppm 处的一个多重峰则是由于对位二取代苯及酰胺基团的氢质子共振峰所致.所有氢质子的吸收峰的面积与聚合物的重复单元中相应的氢成比例.

PU-NHCbz 的 N-保护基的脱离是在溴化氢的冰醋酸溶液(36%的溴化氢)中进行的. 所得到的产物是一个新型的含氨基功能团的聚氨酯 PU-NH_2. 对 PU-NH_2 的 ^{1}H-NMR 谱的测定可证实脱保护基的反应是定量的,在波谱图上已观察不到由于 Cbz 的次甲基及苯基的氢质子共振峰. 没有观察到氨基的氢质子共振峰,但它可能与水作为一个宽而中等的共振峰而存在于 2.6 至 3.3 ppm 处. 聚合物 PU-NH_2 的元素分析值与其计算值是相一致的.

氨基聚氨酯的杰出点是可适合于作为一个新的功能化聚氨酯而用在合成含有核酸酐基衍生物作为接枝悬挂物聚氨酯. PU-NH_2 与 TPA 间的反应是通过活性酯偶联方法,1-羟基苯骈三氮唑 (HOBT) 作为一个 N-羟基化物而与 TPA 在 DMF 中及在 DCCI 缩合剂存在下相互反应生成相应的 TPA 的 HOBT 活性酯. 然后不必分离这活性酯而将 PU-NH_2 加入,则可得到所期待的一个新的含胸腺嘧啶衍生物为接枝悬挂物的聚氨酯 PU-NHT。在接枝聚氨酯 PU-NHT 的 2-[胸腺嘧啶基-1) 丙酰基的含量的测定是经过它的 ^{1}H-NMR 分析及碳、氢及氮的分析. 实验结果是定量的接枝并在实验误差范围内. 在 PU-NHT 的 ^{1}H-NMR 谱图上,除了由 PU-NH_2 母体衍生而来的所有氢质子峰外,所有由于接枝悬挂基 2-(胸腺嘧啶基-1)丙酰胺基的氢质子共振峰均在相应的化学位移值处呈现. 如 ThC_5-CH_3 基的氢质子单峰位于 1.77 ppm 处; CH_3CH 基的氢质子峰, C—H的四重峰在 5.03 ppm 处, CH_3 的双重峰在 7.40 ppm 处; ThN_3-H 的氢质子单峰在 7.40 ppm 处, ThN_3-H 的氢质子单峰在 11.06ppm 处,而介于聚氨酯大分子与胸腺嘧啶衍生物间的-NHCO—基的氢质子单峰位于 8.00ppm处. 对 PU-NHT 的微量元素分析亦证实接枝反应是定量的.

按相同的方法,以 CbzAMP 为原料,我们还合成了一系列有关单体模型化合物.

必须指出,迄今为止,还未见到有关含胸腺嘧啶衍生物或氨基的聚氨酯合成的报道. 因此可以认为我们开拓了一个新的合成途径而得到氨基功能化聚氨酯及以线型聚氨酯为主链的聚核苷酸的模型化合物. 它是以选择性 N-保护及去保护反应及活性酯的偶联方法为基础. 此外, 这类高聚物有可能是一种有希望的生物相容性聚合物, 有关抗凝血性能的研究正在进行中,全文将另行发表.

参 考 文 献

[1] a) Overberger, C. G. and Morishima, Y., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **18**(1980), 1247, 1267.
b) Ludwick, A. G. and Overberger, C. G., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **20**(1982), 2123, 2139.
c) Overberger, C. G. and Kikyotani, S., *J. Polym. Sci, Polym. Chem. Ed.*, **21**(1983), 525, 541.
d) Overberger, C. G. and Lu, C. X., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **23**(1985), 1321.
e) Lu, C. X., Ji Aixue and Overberger, C. G., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **24**(1986), 269.
f) Brandt, K. A. and Overberger, C. G., *Nouv. J. de Chim.*, **6**(1982), 673; *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **23**(1985), 1981.
g) Takemoto, K. and Inaki, Y., *Adv. Polym. Sci.*, **41**(1981), 1.

[2] Hiraoka, K. and Yokoyama, T., *Inter. J. Biolog. Macromol.*, **1**(1979), 50.

[3] Lu, C. X., Li Qiang, Zhang Dehong and Ji Aixue, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **24**(1986), 525; *Kexue Tongbao*, **30**(1985), 1549.

[4] Lu, C. X., Yang Yang, Xiao Chaodong, *Kexue Tongbao*, **31**(1986), 1876.

[5] Lu, C. X., Ji Aixue and Overberger, C. G., *J. Polym. Sci., Polym. Let. Ed* (to be published).