

새로운 Acyclonucleoside의 합성 : 새로운 N₁-Substituted 5-Fluorouracil 유도체의 합성과 그 특성에 관한 연구

鄭承浩 · 尹容鎮 · 李鍾光†

경상대학교 자연과학대학 화학과

(1990. 8. 24 접수)

Synthesis of Novel Acyclonucleosides : Study on the Synthesis and Characteristics of New N₁-Substituted 5-Fluorouracil

Seung Ho Jung, Yong Jin Yoon, and Chong Kwang Lee†

Department of Chemistry, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea

(Received August 24, 1990)

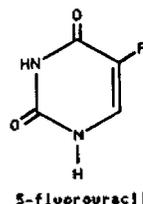
요 약. 합성된 2-chloroethyl acrylate를 출발물질로 이용하여 5-fluorouracil의 N₁-위치에 각각 hydroxyethyl, acryloyloxyethyl, poly(acryloyloxyethyl)기를 가진 5-fluorouracil 유도체를 높은 수율로 얻었다. 이들 유도체들과 HCl과의 가수분해속도를 물-에탄올(1:1) 혼합용매에서 UV 분광기를 이용하여 측정하였다. 1-hydroxyethyl-5-fluorouracil, 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil 및 Poly(1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil)의 가수분해속도는 각각 $k = 1.38 \times 10^{-4}/\text{sec}$, $9.25 \times 10^{-5}/\text{sec}$, $4.16 \times 10^{-5}/\text{sec}$ 이었다. 또한, 합성된 5-fluorouracil 유도체의 열분해성에 대해 논의하였다.

ABSTRACT. N₁-alkyl-5-fluorouracil derivatives from 2-chloro-ethylacrylate(CEA) were synthesized. The reaction of 5-fluorouracil(5-FU) with 2-chloroethyl acrylate gave 1-hydroxyethyl-5-fluorouracil(HEFU) in 70% yield. The treatment of HEFU with acryloyl chloride afforded 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil(AOEFU). Poly(1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil)[Poly(AOEFU)] was also synthesized from 5-fluorouracil and Poly(CEA). The hydrolysis rates of N₁-alkyl-5-fluorouracil derivatives were observed by means of UV spectrophotometer at 265 nm in ethanol-water(1:1); k =the constant of hydrolysis rate, $k = 1.38 \times 10^{-4}/\text{sec}$ for HEFU, $k = 9.25 \times 10^{-5}/\text{sec}$ for AOEFU, $k = 4.16 \times 10^{-5}/\text{sec}$ for Poly(AOEFU). The differential thermal analysis and thermogravimetry of 5-fluorouracil derivatives have been discussed.

서 론

Yasmoto 등¹에 의하여 처음으로 합성된 5-fluorouracil(5-FU)은 interferon을 생성시키는 항암제로 알려져 있다. 그러나 5-FU는 독성이 강하여 여러 가지 부작용이 수반되고, 투약 후 체외로의 배설이 빨라서 약효의 지속성이 적다고 알려졌다^{2,3}. 따라서 독성이 적고 체내에 머무는 시간이 길어 약리효과⁴⁻⁷가 뛰어난 5-FU 유도체의 합성⁸⁻¹³ 및 개발에 대한 연구^{14,15}가 관심의 대상이 되고 있다.

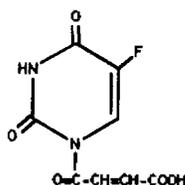
그러한 연구의 일환으로 Butler 등¹⁶은 5-FU를 포함하고 있는 1-(2-carbomethoxy acryloyl)-5-fluo-



5-fluorouracil

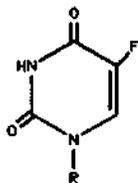
rouracil을 styrene이나 divinyl ether 또는 2-chloroethyl vinyl ether와 1:1 몰비로 혼성중합 시켰을 때 얻은 혼성중합체들의 가수분해속도가 느리고 leukemia cell에 대한 임상효과가 있음을 보고하였다.

또한 Masao Tada¹⁷는 약리효과를 증가시키고 부작용을 줄이기 위해 5-FU에 acetic acid기를 결합시켜 5-FU 유도체를 합성하였고, Akashi 등^{18,19}은 acry기가 결합된 uracil의 중합체가 interferon 효과를 나타낸다고 보고 하였으나, 항암성이나 독성 및 약효의 지속성 면에서 만족 할만한 연구결과는 보고되지 않고 있다.



1-(2-Carbomethoxy acryloyl)-5-fluorouracil

본 연구에서는 약효를 오래 지속시킬 수 있고 항암성이 우수한 5-FU의 고분자 유도체를 개발하기 위하여, acry기를 포함하고 있는 2-chloroethyl acrylate(CEA) 단위체로부터 5-FU 유도체인 1-hydroxyethyl-5-fluorouracil(HEFU), 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil(AOEFU), 및 poly(1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil)[Poly(AOEFU)]을 합성하고 아울러 이들 5-fluorouracil 유도체들에 대한 생체조건에서 가수분해속도 및 열적성질을 고찰하고자 하였다.



(R = CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCOCH=CH₂)
5-fluorouracil derivatives

실 험

IR 스펙트럼은 Hitachi 270-50으로, ¹H-NMR 스펙트럼은 tetramethylsilane(TMS)를 기준물질로 사용하여 Bruker AW-80 분광기로 측정하였으며, UV 스펙트럼은 Beckman DU-70 분광기를 사용하였다. DTA 및 TGA는 Rigaku TG-DTA(PTC-10A)를, 원소분석은 Leco사 Micro Carbon Hydrogen Nitrogen determinator(CHN-800)을 각각 사용하였다. 또한 실험에 사용된 시약과 용매들은 사용 전에 증류 및 탈수하여 사용하였다.

2-Chloroethyl acrylate(CEA)의 합성

300 ml 삼각플라스크에 염화칼슘관이 부착된 리비히 냉각기를 설치하고 2-chloroethanol(13.45 ml, 0.2 mole)과 ether 50 ml를 교반시키면서 acryloyl chloride(15.87 ml, 0.2 mole)를 가한 다음 얼음중탕에서 triethylamine(TEA)[27.88 ml, 0.2 mole]을 2 시간 동안 적가한 후 여과하여 생성염을 제거하였다. 여과액을 회전식 감압증발기로 용매를 제거한 후 잔류물을 실리카겔 컬럼(2.5×25 cm)에서 chloroform으로 용리시켰다. 생성물이 함유된 분획(TLC로 확인하였다.)을 모아 용매를 제거시켜 액체상의 CEA 21 g(80%)을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ6.4~5.6(m, 3H of vinyl), 4.4(t, COCH₂), 3.6(t, -CH₂Cl); IR(Neat) : 2980(aliphatic, C-H), 1740(C=O), 1640(C=C of vinyl), 670 cm⁻¹(C-Cl).

1-Hydroxyethyl-5-fluorouracil(HEFU)의 합성

방법 A. 250 ml 각구플라스크에 염화칼슘관이 부착된 리비히 냉각기를 설치하고 5-FU(3 g, 0.022 mole)를 50 ml의 DMF에 완전히 용해시켜 NaH(1.215 g, 0.033 mole)를 가해준 다음 50°C로 유지시키면서 CEA(4.47 ml, 0.033 mole)를 DMF와 함께 1시간 동안 적가한 후 2시간 더 진행시켰다. 반응이 종료(TLC로 확인하였다.)된 후 생성된 염을 제거한 여액을 감압하에서 용매를 제거하여 고체의 잔류물을 얻었다. 고체의 잔류물을 실리카겔 컬럼(2.5×25 cm)에서 CHCl₃ : MeOH(2 : 0.1) 혼합용매로 용리시켜 생성물이 함유된 분획을 모아 용매를 제거한 후 흰색의 결정으로 HEFU 2.85 g(70%)을 얻었다. mp. : 156~156.5°C. ¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ8.0(d, J = 8.8 Hz, 1H₆), 3.8(t, O-CH₂), 3.6(s, -OH, D₂O exch.), 2.7(t, N-CH₂); IR(KBr) : 3750~3350(NH & -OH), 3100(arom., CH), 3000~2850(aliphatic, -CH), 1750~1680 cm⁻¹(C=O); Anal. Calcd for C₆H₇N₂O₃F : C, 41.39; H, 4.05; N, 16.09. Found : C, 41.52; H, 4.31; N, 16.30.

방법 B. 염화칼슘관이 설치된 100 ml 플라스크에 5-FU(3 g, 0.022 mole)와 30 ml의 hexamethyldisilazane(HMDS)을 넣고 소량의 (NH₄)₂SO₄를 가한 다음 교반시켰다. 120°C에서 2시간 반응시킨다음 141°C로 승온시킨 후 반응액이 맑게되면 반응을 종결하고 과량의 HMDS를 감압증발기로 제거하였다.

상용하는 sodium salt을 만들고 50°C에서 CEA와 반응시켰다. 얻어진 생성물은 처음 예상과는 다르게 1-hydroxyethyl-5-FU가 얻어졌다(수율 70%).

이 화합물은 적외선 스펙트럼에서 NH 및 OH 흡수피이크(3750~3350 cm⁻¹) 방향족, C-H 흡수피이크(3100 cm⁻¹), 지방족 C-H 흡수피이크(2850 cm⁻¹) 및 C=O 흡수피이크(1750~1680 cm⁻¹)을 확인 할 수 있었고, ¹H-NMR에서는 4개 집단의 양성자신호 [2.5(t, N-CH₂), 3.7(t, OCH₂), 5.6~6.4(m, 3H of vinyl), 8.0(d, J=8.8 Hz 1H₆)]를 확인할 수 있었다. 그러나 5-FU고리에 N-hydroxyethylation을 시킬 경우 N₁-위치 및 N₃-위치 중 어느 위치에 hydroxyethyl기가 도입되었는가를 확인할 수 없으므로, 이를 확인하기 위해서 Browne 방법²¹을 응용하고자 하였다. Browne에 의하면 silylated uracil 유도체를 alkylation시키면 선택적으로 N₁-위치에만 alkylation이 된다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서도 silylated-5-FU을 CEA와 반응시켜 방법 A로 얻은 생성물의 분석자료를 방법 B로 얻은 HEFU의 분석자료와 비교한 결과 녹는점, IR, ¹H-NMR이 동일하였으므로 N₁-위치에만 선택적으로 hydroxyethylation이 되었음을 알 수 있었다.

질소해태로고리 화합물의 N-hydroxyethylation에 대해 알려진 방법으로 adenine에 ethylene carbonate를 반응시켜 합성하는 방법²²이 있으나, 본 연구에서 시도된 방법은 새로운 방법이다.

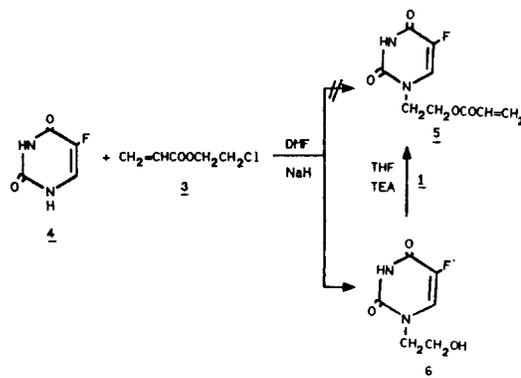
이 방법은 질소해태로고리 화합물의 N-hydroxyalkylation에서 유용한 방법이 될 수 있으므로 본 연구실에서는 이 분야의 연구를 계속할 예정이다.

또한, 이 생성물을 원소분석한 결과 HEFU(C₆H₇N₂O₃F₁)에 대한 조성계산치는 C : 41.36%, H : 4.02%, N : 16.18% 인데 실험에 의해 얻어진 HEFU의 원소분석 결과는 C : 41.52%, H : 4.31%, N : 16.30% 이었다.

한편, Akashi 등²³은 adenine sodium salt와 2-bromoethyl methacrylate을 직접반응시켜 N-(2-methacryloyl) ethyladenine을 합성하였으나, pyrimidine 유도체의 경우에는 silylated uracil 유도체와 2-bromoethyl methacrylate을 반응시켜 상용하는 N₁-alkyl 유도체를 낮은 수율로 합성하였다.

그러나 본 연구에서는 CEA와 5-FU을 salt me-

thod로 AOEFU을 합성할 수 없었고, silylation 방법은 수율이 낮고 또한 분리과정이 까다롭기 때문에 Kondo 등²³의 방법으로 HEFU와 acryloyl chloride을 triethylamine 존재하에서 반응시켜 AOEFU의 합성을 시도하여 72%로 얻었다.



Scheme 2

합성된 AOEFU는 적외선 스펙트럼에서 NH(3500 cm⁻¹), C=O(1720~1680 cm⁻¹), C=C(1660 cm⁻¹) 및 C-O-C(1200 cm⁻¹) 흡수피이크를 나타내었고, ¹H-NMR 스펙트럼에서 uracil 고리상의 H₆ 양성자 피이크(8.0, d, J=8.8 Hz), vinyl기의 양성자피이크(5.6~6.4, m) 및 두 개의 methylene 양성자피이크 [2.5, (t, N-CH₂); 3.7, (t, O-CH₂)]들을 확인하였다.

또한, 이 생성물을 원소분석한 결과, AOEFU(C₉H₉N₂O₄F)에 대한 조성계산치는 C : 47.37%, H : 3.97%, N : 12.27% 인데 실험에 의해 얻어진 AOEFU의 원소분석결과는 C : 47.51%, H : 4.12%, N : 12.49% 이었다.

한편, AOEFU로부터 poly(AOEFU)를 얻기 위하여 라디칼 중합을 시도하였으나 원하는 생성물을 얻지 못하였다. 따라서 poly(CEA)를 합성하여 5-FU와 반응시키고자 하였다. CEA를 AIBN으로 처리하여 poly(CEA)을 합성하였다. 5-FU를 NaH로 처리하여 5-FU sodium salt로 만들고 여기에 poly(CEA)을 반응시켜 40%의 수율로 poly(AOEFU)을 합성하였다. 합성된 poly(AOEFU) 치환기의 위치 확인을 위하여, poly(CEA)와 silylated-5FU을 반응시켜 얻은 소량의 생성물과 비교분석한 결과 N₁-위치에 치환되었음을 확인할 수 있었다²¹.

Poly(AOEFU)의 ¹H-NMR에서 3개의 양성자피

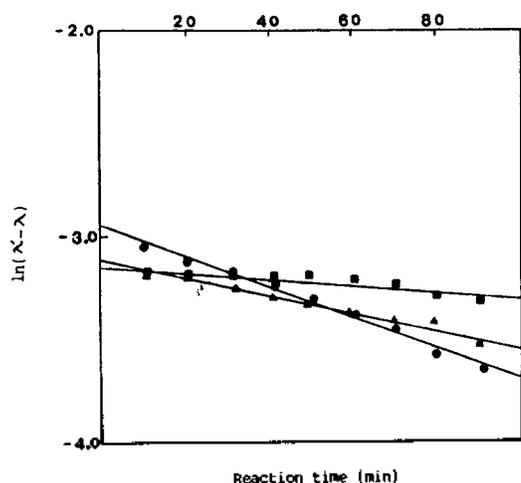


Fig. 1. $\ln(\lambda' - \lambda)$ as a function of the reaction time for the reaction of 5-FU derivatives and HCl.

● : HEFU ; ▲ : AOEFU ; ■ : Poly(AOEFU).

Table 1. The absorbance on the reaction of HEFU and HCl in ethanol-water mixture(1 : 1) at 265 nm Temp. : 37°C, [HEFU] = $5.0 \times 10^{-4} M$, [HCl] = $7.5 \times 10^{-3} M$

Time(min)	λ_{265}	$t \times \Delta$	λ'_{265}	$-\ln(\lambda' - \lambda)$
10	2.304	310	2.352	3.04
20	2.308	320	2.353	3.10
30	2.312	330	2.354	3.17
40	2.316	340	2.356	3.22
50	2.320	350	2.357	3.30
60	2.324	360	2.358	3.38
70	2.327	370	2.359	3.44
80	2.332	380	2.359	3.61
90	2.336	390	2.360	3.73

이크집단 [2.8(t, N-CH₂) ; 4.0(t, O-CH₂) ; 7.5(d, J=8.8, 1H₆)]을 확인할 수 있었고 IR에서도 NH (3500 cm⁻¹), C=O(1750, 1700, 1650 cm⁻¹), C-O-C(1220 cm⁻¹) 및 C-F(800 cm⁻¹)을 관찰 하였다.

5-fluorouracil 유도체의 가수분해반응 속도측정.

5-fluorouracil 유도체의 지속적인 항암효과를 기대하기 위하여 5-fluorouracil을 함유하고 있는 H₂O : EtOH(1 : 1) 혼합용매를 사용하여 유사 일차조건으로 $5.0 \times 10^{-4} M$ 의 시료를 $7.5 \times 10^{-2} M$ 의 HCl과 반응시켰다. 이 때 분해되어 방출되는 5-FU 잔기의 양을 265 nm에서 시간에 따른 흡광도의 변화를 측

Table 2. The absorbance on the reaction of AOEFU and HCl in ethanol-water mixture(1 : 1) at 265 nm Temp. : 37°C, [AOEFU] = $5.0 \times 10^{-4} M$, [HCl] = $7.5 \times 10^{-3} M$

Time(min)	λ_{265}	$t \times \Delta$	λ'_{265}	$-\ln(\lambda' - \lambda)$
10	2.316	310	2.357	3.17
20	2.318	320	2.359	3.19
30	2.322	330	2.361	3.24
40	2.325	340	2.362	3.30
50	2.328	350	2.364	3.32
60	2.331	360	2.366	3.35
70	2.335	370	2.368	3.41
80	2.338	380	2.370	3.34
90	2.341	390	2.371	3.51

Table 3. The absorbance on the reaction of AOEFU and HCl in ethanol-water mixture(1 : 1) at 265 nm Temp. : 37°C, Poly[AOEFU] = $5.0 \times 10^{-4} M$, [HCl] = $7.5 \times 10^{-3} M$

Time(min)	λ_{265}	$t \times \Delta$	λ'_{265}	$-\ln(\lambda' - \lambda)$
10	2.391	310	2.432	3.19
20	2.393	320	2.435	3.17
30	2.395	330	2.437	3.17
40	2.398	340	2.439	3.19
50	2.400	350	2.442	3.17
60	2.403	360	2.444	3.19
70	2.406	370	2.446	3.21
80	2.409	380	2.446	3.30
90	2.413	390	2.449	3.32

정하고, Guggenheim²⁴식에 적용하여 계산된 인자들을 이용하여 시간의 변화에 따른 $\ln(\lambda' - \lambda)$ 를 도시한 그래프로부터 직선의 기울기를 최소자승법으로 구하여 반응속도상수 k 를 구하였다.

$$\ln(\lambda' - \lambda) + k_{obs}t = \text{constant}$$

여기서 λ 는 시간에 따른 흡광도이고, λ' 는 $t \times \Delta$ 에서의 흡광도이며 Δ 는 상수 증가분으로써 재현성있는 k_{obs} 를 구하기 위하여 본 연구에서는 5시간을 이용하였다. Fig. 1과 Table 1~3으로부터 구한 5-FU 유도체의 반응속도상수는 HEFU가 $1.38 \times 10^{-4}/\text{sec}$, AOEFU가 $9.25 \times 10^{-5}/\text{sec}$, Poly(AOEFU)가 $4.16 \times 10^{-5}/\text{sec}$ 로 각각 나타났다.

또한, 본 실험에서 구한 분해 속도상수 값들을

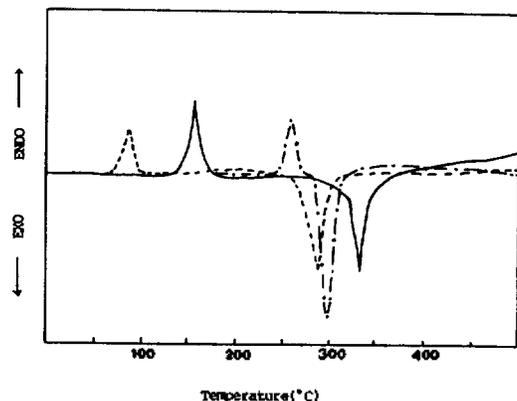


Fig. 2. DTA thermogram of 5-FU derivatives.
—: HEFU; ---: AOEFU; ···: Poly(AOEFU).

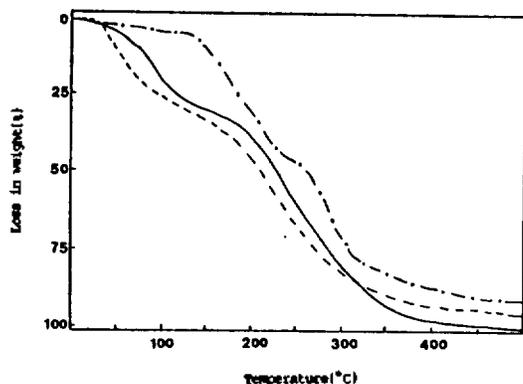


Fig. 3. TGA thermogram of 5-FU derivatives.
—: HEFU; ---: AOEFU; ···: Poly(AOEFU).

Butler²⁵의 실험결과와 비교해 본 결과, 1-(2-carbomethoxy acryloyl)-5-fluorouracil을 dioxane : H₂O (1 : 1) 혼합용매에서 가수분해시켜 얻어진 6.25×10^{-4} /sec 보다도 더 낮은 값을 알 수 있었다. 그러므로 새로이 합성된 5-fluorouracil 유도체인 1-hydroxyethyl-5-fluorouracil, 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil, poly(1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil)들을 항암제에 응용할 경우 다른 5-fluorouracil 유도체보다도 약효를 오래 지속시킬 수 있다고 본다.

5-Fluorouracil 유도체의 열적성질. Fig. 2와 3에 나타난 HEFU, AOEFU, Poly(AOEFU)들에 대한 DTA와 TGA의 결과를 보면, 생체의 최적온도인 37°C 부근에서는 작용기의 분해에 의한 흡수피크와 무게 감소가 나타나지 않음을 볼 수 있다. Fig. 2에

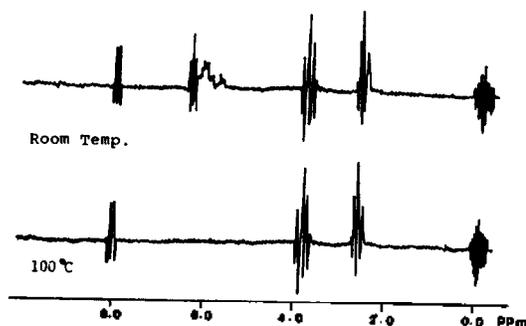


Fig. 4. NMR spectra of AOEFU after thermal degradation at 100°C.

나타난 DTA의 결과에서는 AOEFU의 경우, 대략 90°C 부근에서 작용기의 분해에 의한 흡열피크가 나타났다. 또한, Fig. 3의 TGA 결과에서도 90°C 부근에서 작용기의 분해에 의한 대략 25%의 무게 감소현상이 일어났다. 그리고 이들 유도체 중에서 가장 열적으로 불안정한 AOEFU를 100°C로 가열한 후 그 잔유물을 ¹H-NMR로 확인해본 결과 δ 6.4~5.6에서 나타났던 CH₂=CH의 다중선 피크가 사라짐을 볼 수 있다(Fig. 4).

이와 같은 결과로 볼 때 합성된 5-fluorouracil 유도체들은 생체의 최적온도인 37°C 부근에서는 전혀 분해가 일어나지 않음을 알 수 있다.

결 론

출발물질인 2-chloroethyl acrylate는 acryloyl chloride와 2-chloro ethanol의 축합반응으로 80%의 수율로 얻었으며, 1-hydroxyethyl-5-fluorouracil은 70%의 수율로 얻었다. 특히 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil의 합성을 위해 반응조건을 Kondo 등²³이 methacryloyloxyethyl uracil을 합성할 때 사용한 방법과 달리 함으로써 72%의 높은 수율로 얻을 수 있었다. 이처럼 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil(5)을 합성할 때, 5-fluorouracil과 2-chloroethyl acrylate를 반응시킬 경우에는 거의 5 화합물을 얻을 수 없으나, 반응조건을 달리하여 6 화합물을 acryloyl chloride와 반응시킬 때에는 아주 높은 수율로 얻을 수 있었다. 그러므로 항암제로 사용되는 5-fluorouracil 유도체의 합성에 이와 같은 비교적 간단한 합성방법을 이용함으로써 좋은 결과를 얻을 수 있

다고 사료된다.

또한 염산에 대한 1-hydroxyethyl-5-fluorouracil의 가수분해반응 속도상수 : $k=1.38 \times 10^{-4}/\text{sec}$, 1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil의 가수분해반응 속도상수 : $k=9.25 \times 10^{-5}/\text{sec}$, poly(1-acryloyloxyethyl-5-fluorouracil)의 가수분해반응 속도상수 : $k=4.16 \times 10^{-5}/\text{sec}$ 로서 이들의 가수분해 속도가 느린 정도는 Poly(AOEFU) > AOEFU > HEFU 순으로 나타나므로, Poly(AOEFU)가 가장 지속성 있는 5-FU 유도체라고 본다.

합성체의 열적성질을 1차 열분해 온도로 비교해 보면 Poly(AOEFU)가 가장 열적으로 안정한 1차 분해점을 가지고 있음을 알 수 있다.

열분석을 통하여 불태 생체의 최적온도인 37°C에서는 이들 화합물 모두 안정하므로, 분해 생성물에 의한 유리기들의 인체에 미치는 부작용 보다는 가수분해에 의한 약효가 뚜렷할 것으로 기대된다.

이 논문은 1989년도 문교부지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의해 연구 되었음.

인 용 문 헌

1. M. Yasumoto, *J. Med. Chem.*, **21**(8), 738 (1978).
2. T. Kametani, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **23**, 1324 (1980).
3. T. Ouchi and H. Yuyama, *Eur. Poly. J.*, **22**(7), 537 (1986).
4. M. Akashi, *J. Bioactivity and Compatible Polymers*, **2**, 120 (1987).
5. T. Ouchi, *et al.*, *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, **6**, 815 (1985).
6. T. Ouchi, *Baidetekunokoji Kenkyu Hokokusho*, 112 (1986).
7. T. Ouchi, *et al.*, *J. Polym. Sci.*, **23**, 2059 (1986).
8. S. Ahamad, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(10), 4137 (1987).
9. A. F. Cook, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2**(11), 1330 (1979).
10. F. Hiroshi, *et al.*, *Kagaku Kyoho No Ryoiki*, **3**(10), 1436 (1987).
11. T. Nisitani, *J. Org. Chem.*, **47**(9), 1706 (1982).
12. S. Ozaki and Y. Iky, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **50**(9), 2406 (1977).
13. S. Ozaki, *et al.*, *Heterocycles*, **20**(12), 2429 (1983).
14. R. W. Brokman and E. P. Anderson, *Biochemistry of Cancer*, 463 (1962).
15. A. D. Jenkins, *Ed. Pergamon. Oxford*, **4**, 1 (1975).
16. G. B. Batler, *et al.*, *J. Polym. Sci.*, **17**, 351 (1979).
17. M. Tada, *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **50**(8), 2197 (1975).
18. M. Akashi, *et al.*, *J. Polym. Sci.*, **17**, 905 (1979).
19. N. M. Brahme, *et al.*, *Polymer Chemistry Edition*, **22**, 813 (1984).
20. S. Krause, *et al.*, *J. Polym. Sci., part A*, 3,3573 (1965).
21. D. T. Browne, "Synthetic Procedure in Nucleic Acid Chemistry", edited by W. W. Zorbach and R. S. Tipson, Interscience Publ., John Wiley & Sons, New York, p.96, 1968.
22. M. Akashi, *et al.*, *Makromol.*, **178**, 1211 (1977).
23. K. Kondo, *Die Makromolekulare Chem.*, **120**, 21 (1968).
24. R. D. Gilliom, "Introduction of Physical Organic Chemistry", 1st ed., Tam Gu Dang, p.126, 1987.
25. G. B. Butler, *et al.*, *J. Macromol. Sci-Chem.*, **13**(3), 351 (1979).