

# 亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>]单羧酸的合成

倪瑾<sup>1</sup>, 叶光明<sup>2</sup>, 胡宏岗<sup>3</sup>, 姜云云<sup>3</sup>, 蔡建明<sup>1</sup>, 吴秋业<sup>3</sup> (1. 第二军医大学海医系防原医学教研室, 上海 200433; 2. 中国人民解放军第 101 医院药剂科, 江苏 无锡 214000; 3. 第二军医大学药学院有机教研室, 上海 200433)

**摘要** 目的: 探索用溴乙酸乙酯合成亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>]单羧酸。方法: 用溴乙酸乙酯制备硫叶立德, 再与富勒烯 [C<sub>60</sub>]制得相应的富勒烯 [C<sub>60</sub>]羧酸乙酯, 水解其乙酯。结果与结论: 通过核磁、红外等分析方法确证所合成的中间体和目标化合物, 并且这条路线经济、切实可行, 适合大规模制备。

**关键词** 合成; 富勒烯; 硫叶立德; 富勒烯 [C<sub>60</sub>]单羧酸

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2007)03-0145-02

## Synthesis of methano[6,6] fullerene [C<sub>60</sub>] carboxylic acid

NI Jin<sup>1</sup>, YE Guangming<sup>2</sup>, HU Honggang<sup>3</sup>, JIANG Yunyun<sup>3</sup>, CAI Jianming<sup>1</sup>, WU Qiuye<sup>3</sup>, (1. Laboratory of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. The 102nd Hospital of PLA, Changzhou 213003, China; 3. Department of Organic Chemistry, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective** To find good route of synthesizing methano[6,6] fullerene carboxylic acid by using bromoacetate for preparing some valuable fullerene derivatives. **Methods** Using bromoacetate as starting material, ylide was prepared. Ylide and fullerene were used to produce the methano[6,6] fullerene carboxylate and hydrolyze it. **Results and Conclusion:** The intermediate and ultimate products synthesized can be confirmed as the objective by NMR and IR, the method is feasible and economical.

**KEY WORDS** synthesis; fullerene; ylide; fullerene [C<sub>60</sub>] carboxylic acid

### 1 前言

富勒烯 (fullerene), 又名 C<sub>60</sub>, 是由 Kroto 等<sup>[1]</sup>于 1985 年在研究激光蒸发石墨的过程中首先发现的, 并于 1990 年常规量制备成功<sup>[2,3]</sup>。C<sub>60</sub> 因其独特的球形分子结构, 而具有特殊的理化性质: C<sub>60</sub> 具有能量最低的最低空轨道 T<sub>1u</sub>, 可以接纳 6 个电子, 是一个优良的电子接受体; C<sub>60</sub> 通过光诱导产生单态氧的效率高达 100%, 被喻为“单态氧的发生器”<sup>[4]</sup>; C<sub>60</sub> 极易与游离基反应, 被喻为“吸收游离基的海绵”; C<sub>60</sub> 的体积与 HIV 病毒活性中心的空穴大小相匹配, 有可能堵住洞口, 切断病毒的营养供给<sup>[5,6]</sup>; C<sub>60</sub> 有 30 个双键, 可以发生 Diels-Alder 反应、Bingel 反应等<sup>[7]</sup>, 是药物设计的理想基体, 可以根据需要接上多种基团, 人们把 C<sub>60</sub> 喻为药物设计中的“化学针插” (chemical pin cushion)。基于 C<sub>60</sub> 的以上特性, 越来越多的科学家对其展开了一系列研究, 并取得了可喜成就。

富勒烯 [C<sub>60</sub>] 在生物医学工程等方面的研究<sup>[8,9]</sup> 需要合成水溶性衍生物。而亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>] 单羧酸是一个具有化学反应活性的富勒烯 [C<sub>60</sub>] 衍生物, 可以用它与有机胺和有机醇通过缩合

反应, 合成得到一些新的具有潜在生化应用价值的水溶性富勒烯 [C<sub>60</sub>] 衍生物。Diederich 等<sup>[10,11]</sup> 曾报道通过富勒烯 [C<sub>60</sub>] 与重氮乙酸酯类反应制备亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>] 单羧酸, 方法涉及四步反应, 收率较低, 王乃兴等<sup>[12]</sup> 用稳定的硫叶立德与富勒烯 [C<sub>60</sub>] 反应得到相应的富勒烯 [C<sub>60</sub>] 羧酸叔丁酯, 然后水解富勒烯 [C<sub>60</sub>] 羧酸叔丁酯得到亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>] 单羧酸, 取得较好的效果。本研究在其基础上改用溴乙酸乙酯与硫醚反应生成的二甲基乙基乙酸酯的溴化硫鎓盐与富勒烯 [C<sub>60</sub>] 反应从而得到富勒烯 [C<sub>60</sub>] 羧酸乙酯, 再用浓强碱水解, 酸化得到亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>] 单羧酸, 合成路线见图 1。

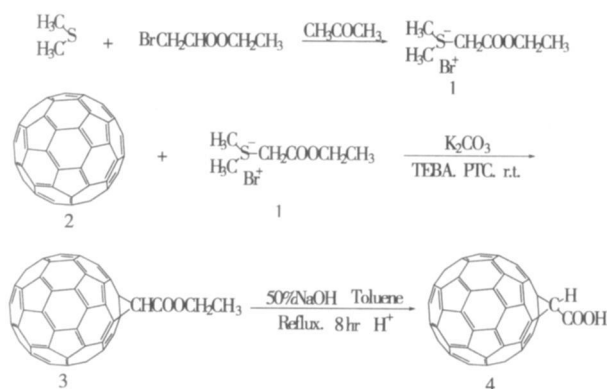


图 1 亚甲基 [6,6]-富勒烯 [C<sub>60</sub>] 单羧酸的合成路线

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30200069)。

作者简介: 倪瑾 (1970), 女, 博士。E-mail: nijin2006@yahoo.com.cn.

## 2 实验部分

**2.1 仪器与试剂** 270-50型红外光谱仪,日本 Hitachi公司, KBr压片测定, Spectrospin AC-P300型磁共振仪,瑞士 Bruker公司,以 C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> DMSO-b<sub>6</sub> CDC13为溶剂,所有试剂均购自上海化学试剂公司。

### 2.2 实验方法

**2.2.1 硫叶立德(1)制备** 将硫醚(7.6 mL, 0.1 mol)和溴乙酸乙酯(11.5 mL, 0.1 mol)加入 50 mL 丙酮中,水浴 25~28 °C,磁力搅拌 24 h 过滤沉淀,丙酮洗涤 3次,在 30 °C真空干燥箱干燥过夜,得硫叶立德 13.7 g 产率 60%。

**2.2.2 单加成亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]羧酸乙酯(3)制备** 将富勒烯[C<sub>60</sub>](720 mg 1 mmol)溶解在 400 mL新蒸馏的甲苯中,然后加入二甲基乙基乙酸酯的溴化硫鎓盐(300 mg 1.3 mmol),三乙基苄基氯化铵(TEBA, 70 mg 0.3 mmol)和无水碳酸钾(1 g 0.5 mmol)所得混合物在氮气保护下,于避光处于室温下反应 48 h反应完毕,将混合物过滤,除去不溶性杂质,所得溶液用旋转蒸发仪浓缩,样品干法上柱,先用 60~90 °C沸程的石油醚洗脱未反应完的[C<sub>60</sub>],再用 1:1的甲苯-石油醚洗脱下产物,将洗脱液蒸干,再加入 300 mL甲苯,回流 24 h,旋转蒸发仪蒸干,所得固体用乙醚洗涤,真空干燥,即得纯的单加成亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]羧酸乙酯 165 mg 产率 20.4%。

**2.2.3 亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]单羧酸(4)制备** 将单加成亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]羧酸乙酯(80.6 mg 0.1 mmol)溶于 200 mL的甲苯中加入 50%的氢氧化钠 4 mL,加热回流 8 h,沉淀过滤,用甲苯洗涤,盐酸酸化,再用蒸馏水、乙醚分别洗涤,真空干燥,得到纯的亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]单羧酸 47.7 mg 产率 61.3%。

**2.2.4 [C<sub>60</sub>]衍生物的表征** 单加成亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]羧酸乙酯: <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 4.31 (s, 1H), 4.08~4.13 (q, 2H), 1.04~1.07 (t, 3H); σ (FTIR, KBr压片, cm<sup>-1</sup>): 1741.08 (C=O), 1155.66 (C-O), 1427.07, 1384.0, 575.39, 526.06

亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]单羧酸: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO = 1:1, 400 MHz) δ 4.85 (s, 1H); σ (FTIR, KBr压片, cm<sup>-1</sup>): 3440.45 (-OH), 1728.08 (C=O), 1155.66 (C-O), 1427.07, 1384.07, 575.35, 526.06

## 3 结果与讨论

由于富勒烯[C<sub>60</sub>]溶解性不好,单加成亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]羧酸乙酯(3)的制备时,柱层析分离时耗费较长时间,而且还需要大量的溶剂。但因水解(3)时富勒烯[C<sub>60</sub>]不参加反应,也不影响产物的纯度,故可以不进行分离而直接水解,将 2.3中滤液用无水硫酸钠干燥,回收甲苯后,富勒烯[C<sub>60</sub>]尚能回收利用。文献<sup>[13]</sup>认为不能由富勒烯[C<sub>60</sub>]羧酸乙酯直接水解得到亚甲基[6,6]-富勒烯[C<sub>60</sub>]单羧酸,而本研究取得了成功,并且反应所用溴乙酸乙酯价格便宜,反应操作简便,适合大规模制备。

### 参考文献:

- [1] Kroto HW, Heath JR, O'Brien SC, *et al*. C<sub>60</sub> Buckminsterfullerene [J]. Nature 1985, 318: 162
- [2] Kratschmer W, Lamb L, Fostiropoulos K. Solid C<sub>60</sub>: A New Form of Carbon [J]. Nature 1990, 347: 354
- [3] Kratschmer W, Fostiropoulos K, Huffman D. The Infrared and Ultraviolet Absorption Spectra of Laboratory-Produced Carbon Dust: Evidence for the Presence of the C<sub>60</sub> Molecule [J]. Chem Phys Lett 1990, 170: 167.
- [4] Arbogast JW, Foote CS. Photophysical properties of C<sub>70</sub> [J]. J AM Chem Soc, 1991, 113 (23): 8886
- [5] Friedman SH, DeCamp DL. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification [J]. JAM Chem Soc, 1993, 115(15): 6506
- [6] Zhu Z, Schuster D, Tuckerman M. Molecular dynamics study of the connection between flap closing and binding of fullerene-based inhibitors of the HIV-1 protease [J]. Biochemistry 2003, 42(5): 1326.
- [7] Diederich F, Thilgen C. Covalent fullerene chemistry [J]. Science, 1996, 271(5247): 317
- [8] 叶光明, 吴秋业, 姜云云, 等. 富勒烯在医药领域中的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2004, 22(2): 73
- [9] 吴世晖, 李文玉, 张丹维, 等. 2', 5'-二氢-1'H-吡咯啉 [3', 4': 1, 2] [C<sub>60</sub>]富勒烯衍生物的合成 [J]. 化学学报, 1999, 57: 812
- [10] Issacs L, Diederich F. Structures and Chemistry of Methanofullerenes: A Versatile Route into N-(Methanofullerene) carbonyl-Substituted Amino Acids [J]. Helv Acta 1993, 76: 2454
- [11] 程福永, 杨新林, 朱鹤孙. 单加成 C<sub>60</sub>衍生物对 HeLa 细胞生长的影响 [J]. 北京理工大学学报, 2000, 20(2): 261.
- [12] 王乃兴, 孙承华, 刘薇, 等. 亚甲基[6,6]-fullerene(富勒烯)[C<sub>60</sub>]单羧酸的合成研究 [J]. 有机化学, 2001, 21(8): 611
- [13] Issacs L, Wehrsig A, Diederich F. Improved Purification of C<sub>60</sub> and Formation of and Homocyclic Methano-Bridged fullerenes by Reaction with Alkyl Diazoacetates [J]. Helv Acta 1993, 76: 1231