新型含磷C₆₀二聚体的合成

尹娟娟 李晴暖 李 燕 李文新*

(中国科学院上海应用物理研究所纳米生物医药研究室, 上海 201800. *联系人, E-mail: lw827@163.com, yinjj@mail.sioc.ac.cn)

摘要 利用过量的 α -环烷氨基二膦酸酯在碱性条件下与C₆₀反应可方便快速地得到单碳桥的二聚C₆₀二膦酸酯, 经过¹H, ³¹P, ¹³C核磁共振谱、质谱、红外光谱、紫外可见光谱以及测定碳原子级数的不失真极化转移增强法(DEPT法)和检出¹H的异核多键相关谱(HMBC)等分析确定了它们的分子结构. 在四甲基碘硅烷(TMSI)作用下得到了它们的水解产物.

关键词 C₆₀二聚体 α -氨基二膦酸酯

富勒烯二聚体的特殊结构使其具有独特的化学、物理性质, 它的二聚反应一直备受国内外化学家和物理学家的关注^[1]. 在已报道的C₆₀二聚体中, 一类是直接的富勒烯之间键连的二聚产物, 如通过五元环和呋喃环相连的C₁₂₁H₂, C₁₂₁O^[2], 利用高频机械振荡固相反应(HSVM)法合成的含硅桥和锆桥的C₁₂₀SiPh₂^[3], C₁₂₀GePh₂^[4], 还有全碳的[2+2]环结构的C₁₂₀^[5], C₆₀与C₇₀富勒烯交叉偶连的产物C₁₃₀^[6]以及C₁₄₀^[7]的 5 种异构体也被合成分离并进行了完全表征; 此外Komatsu等人^[8]还报道了不含环结构的含磷富勒烯二聚体C₁₂₀(PO₃Et₂)₂. 另一类二聚体是通过单个碳原子桥相连的不含有直接的富勒烯之间键连的二聚产物, 即C_{2m}>C<C_{2n}^[9]($n=m$ 或 $n\neq m$)类型的富勒烯二聚体. 然而不含环结构的单碳桥的富勒烯二聚体还未见报道.

本文报道了一种不含环结构的单碳桥的HC₆₀-CR₂-C₆₀H类型的有机磷富勒烯二聚分子的合成方法, 即在氯化钠作用下, 过量的 α -环烷氨基二膦酸酯与C₆₀反应可在数分钟内得到HC₆₀-C(PO₃Et₂)₂-C₆₀H分子, 产物经过常规谱和二维谱进行了完全表征, 这类产物中的单原子碳桥连接了两个富勒烯碳笼以及两个杂原子取代基, 因此具有较大的空间位阻与碳桥位置化学键的相对不稳定性, 而实验结果表明HC₆₀-C(PO₃Et₂)₂-C₆₀H分子在室温下较为稳定, 暴露空气数月后, 仅有少量分解为C₆₀. 阻止试验证明该反应是由自由基参与的反应. 在四甲基碘硅烷(TMSI)作用下可以得到它们的水解产物. 这种引入偕二磷键(P-C-P)的富勒烯分子有望成为一种新的治疗骨质疏松的复合药物.

1 实验

参考文献的方法^[10]合成了 α -环烷氨基二膦酸酯

RNHCH(PO₃Et₂)₂(R= C₄H₇, C₅H₉, C₆H₁₁, C₇H₁₃), 以 α -环己基氨基二膦酸酯C₆H₁₁NHCH(PO₃Et₂)₂为例来说明实验操作过程. 取C₆₀(20 mg, 0.028 mmol)和 20 倍摩尔的C₆H₁₁NHCH(PO₃Et₂)₂ (214 mg, 0.556 mmol)的氯苯(经五氧化二磷无水预处理)溶液 5 mL, 加入过量的氯化钠 (13 mg, 0.542 mmol), 在室温下搅拌 3 min 后, 将反应混合物用氯苯和丙酮(100:0.6, 体积比)洗脱剂洗脱得到 16.4 mg (产率 68%)琥珀色产物 2. 化合物 4 的合成方法如下: 取C₆₀(20 mg, 0.028 mmol)和 1 倍摩尔的CH₂(PO₃Et₂)₂(7 mL, 0.028 mmol)的氯苯(经无水预处理)溶液 5 mL, 加入过量的氯化钠 (0.2 g), 在室温下搅拌 1 min 后, 将反应混合物用氯苯和丙酮(20:1)洗脱剂洗脱得到 11.7 mg (产率 42%)紫红色产物 4. 化合物 5 的合成方法参照 2. 化合物 3 的合成方法: 取 20 mg 化合物 2 溶于 15 mL 二氯甲烷(二氯甲烷预先在氯化钙中加热回流, 蒸馏), 加入四甲基碘硅烷 8 mL, 氮气保护, 50 °C 下封管反应 30 min, 在加入蒸馏水 5 mL, 搅拌 15 min. 化合物 6 的合成方法参照化合物 3 的.

C₆₀购于武汉武大三维碳簇材料有限公司, 纯度>99.9%, CH₂(PO₃Et₂)₂参照文献方法^[11]合成. HP(O)(OEt)₂ (>94%)购于Aldrich, 其余药品为国产, 分析纯. 柱层析硅胶为 300~400 目. 仪器: Varian Cary 紫外可见分光光度计(溶剂为二氯甲烷); Shimadzu FTIR-8600 红外光谱仪(溴化钾压片); Bruker 300 核磁共振仪; 高压液相色谱为正相硅胶柱(Waters Nova-Pak Silica column) (3.9 mm×150 mm), 检测波长为 254 nm, 用二氯甲烷和正己烷(20:1)洗脱; Bruker APEXIII FTICRMS 质谱仪.

2 结果和讨论

2.1 产物 2, 3 的光谱性质

C₆₀的聚合反应(如图 1 所示)进行得非常迅速,可在数分钟内得到产物,且产物较单一,立体选择性高,反应速率可能与反应底物的浓度及化学反应活性有关. 高压液相色谱分析产物 2 的纯度大于 98%, 保留时间为 33.5 min (如图 2 所示).

图 1 化合物 2, 3 的合成路线

图 2 化合物 2 的 HPLC 谱

化合物 2 的 ¹³C 核磁共振谱在饱和碳区(图 3)有 5 组峰, DEPT 谱中季碳不出峰, $\theta = 90^\circ$ (θ 为 ¹H 的磁化矢量偏转角)的 DEPT 谱(图 4(a))三级碳出最大正信号, 其余级数的碳不出峰或者出弱信号, $\theta = 135^\circ$ 的 DEPT 谱(图 4(b))中二级碳出最大负信号, 其余级数的碳为正信号, 由此可以确定 17.52 处为磷酸脂基上的三级碳 [δ 17.52 (d, ³J_{P-C} = 3.15 Hz, OCH₂CH₃)], 65.46 处为磷酸脂基上的二级碳 [δ 65.46 (d, ²J_{P-C} = 4.35, OCH₂CH₃)], 57.45 处为碳笼上键连氢的一组三级碳. 饱和碳区的 δ 66.24 与 67.43 为两组季碳信号, 又由其信号的强弱可以断定前者为与碳桥相连的两个 C₆₀ 上的 sp³ 碳, 后者为桥碳原子, 非饱和碳区可观察 36 根谱线(氘代氯仿为溶剂)(133.281, 133.452, 133.800, 134.741, 136.043, 136.060, 136.825, 136.872, 140.779,

140.960, 142.010, 142.111, 142.132, 142.175, 142.418, 142.497, 142.560, 143.027, 143.115, 143.707, 144.876, 145.156, 145.868, 145.933, 146.012, 146.031, 146.350, 146.731, 146.791, 146.864, 146.934, 147.559, 147.675, 147.751, 148.359, 148.374, 150.243, 150.336, 152.655, 152.705).

图 3 化合物 2 的 ¹³C-NMR 谱图

75 MHz, 氘代氯仿

图 4 DEPT 谱

75 MHz, 氘代邻二氯苯. (a) $\theta = 90^\circ$, (b) $\theta = 135^\circ$

化合物 2 的 ³¹P 核磁共振谱 (160 MHz, 氘代氯仿) 在 δ 21.33 处有一组多重峰, ¹H 核磁共振谱 (300 MHz, 氘代氯仿) 数据为: δ 1.72 (t, 12H, J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.77 (m, 8H, OCH₂CH₃), 7.35 (s, 2H, C₆₀-H), 另外通过 HMBC 谱发现碳笼上的氢与桥碳原子有远程偶合, 因此我们认为是 1, 2 加成方式. 紫外数据(以二氯甲烷为溶剂) $\lambda_{\max}/\text{nm}$: 228, 255, 324, 434, 其中 434 nm 处的吸收峰为 6, 6 关环结构(1, 2 位置的加成)的特征峰, 验证了 1, 2 加成方式. 光谱数据表明 2 为 Cs 对称. 其余数据为: 红外 ν/cm^{-1} (KBr 压片) 在 2927, 2900, 2327, 1427, 1387, 1360, 1250, 1183, 1039, 1016, 972, 959, 801, 631, 572, 547, 525 有吸收峰, 可见即

有 C_{60} 骨架的特征吸收(525,572,1183,1427)又有磷氧基(1252)、磷烷氧基(1041) 及磷碳键(959)的吸收峰. 质谱(FT-MALDI-MS)给出 1728 以及 $1728 \pm C_{2n}(n$ 为正整数)为单元的碎片峰. 元素分析 $C_{129}H_{22}P_2O_6 \cdot 3H_2O$ 的理论值为: 碳, 86.97%; 氢, 1.57%; 氮, 0; 磷, 3.48%. 实测值: 碳, 86.93%; 氢, 1.45%; 氮, 0; 磷, 3.62%.

化合物 2 具有较大的空间位阻, 但是常温下比较稳定, 在敞口放置数月后, 仅观察到有微量的分解产物, 但在强酸的作用下, 如盐酸、三氟乙酸, 2 可以全部分解为 C_{60} . 在过量的四甲基碘硅烷作用下, 可得到相应的水解产物 3, 在含有三乙胺的水中有部分溶解度. 其红外在除了具有 2 的特征吸收峰外, 还出现了磷酸羟基(3350 cm^{-1})吸收峰, 而 1630 cm^{-1} 处并无明显吸收, 这就表明并不是水分中羟基所导致的吸收. 元素分析显示磷的含量为 3.24%.

2.2 产物 4 的合成方法改进

化合物 4 为已知化合物^[12,13], 合成路线如图 5 所示. 实验结果表明该反应中碘的加入并不是必要的, 而且在室温下反应就可以迅速进行, 在我们的实验条件下可以大大提高反应速率. 阻止试验表明, 30% 的对苯二酚可以将反应完全阻止, 于是我们初步提出该反应的反应机理(如图 6 所示)为单电子转移的反应历程. 在碱性条件下, $HC^-(PO_3Et_2)_2$ 与 C_{60} 作用形成自由基 $HC^-(PO_3Et_2)_2$ 和 C_{60} 的碳负离子自由基, 再经过 $HC^-(PO_3Et_2)_2$ 与 C_{60} 六六环的双键加成得到中间体即 C_{60} 二磷酸脂自由基, 最后得到化合物 4.

^1H 核磁共振谱(300 MHz, 氘代氯仿)数据为 δ 1.53(t, 12H, $J=7.2\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4.47(m, 8H, OCH_2CH_3); ^{31}P 核磁共振谱(160 MHz, 氘代氯仿)数据: δ 14.89(m, 1P); ^{13}C 核磁共振谱(75 MHz, 氘代邻二氯苯)数据: δ 16.60(t, $J_{P-C}=2.98\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 63.90(t, $J_{P-C}=3.15$, OCH_2CH_3), 140.36, 140.99, 142.26, 142.37, 142.94, 143.03, 143.09, 144.08, 144.67, 144.72, 144.91, 144.97, 145.09, 145.19, 145.35, 146.03, 146.09, 146.16; 紫外数据(以二氯甲烷为

图 5 化合物 4 的合成路线

图 6 化合物 4 的可能反应机理

溶剂) $\lambda_{\max}/nm$: 228, 255, 324, 434; 质谱(MALDI-TOF-MS) m/z : 1029 $[M+Na]^+$ 同文献报道的一致.

2.3 产物 5, 6 的光谱性质

以 4 为反应物底物进行实验同样可以快速得到二聚体产物 5, 同时还可以检测到反应过程产生了 C_{60} 以及化合物 2, 并且 5 在 TMSI 作用下也得到了相应的水解产物(图 7). 该反应的立体选择性很高, 主要生成一种单一产物(高效液相分析产物 5 纯度大于 97%, 碳 18 反相柱), ^1H 核磁共振谱(300 MHz, 氘代氯仿) 数据为: δ 1.34~60 (m, 36H, OCH_2CH_3), 4.21~4.62 (m, 24H, OCH_2CH_3), 6.67 (s, 1H, $C_{60}-H$), 6.76 (s, 1H, $C_{60}-H$); 其中有 3 组不同的甲基峰和亚甲基峰, 这表明产物中三元环在两分子 C_{60} 上的位置并非对称(如图 8 所示), 但 ^{31}P 核磁共振谱(160 MHz, 氘代氯仿) δ 14.63(m, 4P), 22.05(m, 2P)两组磷信号, 这可能是因为两组三元环上的磷所处的化学环境相近的缘故.

图 7 化合物 5, 6 的合成路线

图8 化合物5的 ^1H 核磁共振谱
300 MHz, 氘代氯仿

^{13}C 核磁共振谱(100 MHz, 氘代氯仿)数据:
 δ 16.43(t, $^3J_{\text{P-C}} = 6.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 16.76(d, $^3J_{\text{P-C}} = 5.4\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 29.70, 55.571(与氢键连的碳笼上的饱和碳), 63.54(d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.2\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 63.74(d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.2\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 64.71, 64.99(d, $^2J_{\text{P-C}} = 7.5\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 66.05, 66.75, 137.35, 137.37, 139.23, 139.24, 140.76, 140.81, 141.90, 142.12, 143.07, 143.14, 143.99, 144.07, 144.26, 144.47, 144.58, 144.61, 144.65, 144.70, 144.91, 145.35, 145.61, 145.75, 145.77, 146.11, 146.66, 146.75, 147.38, 147.41, 147.64, 147.66, 147.76, 148.02, 148.50, 149.08, 155.00, 155.05; 紫外数据(以二氯甲烷为溶剂) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 228, 255, 324, 434; $\text{C}_{147}\text{H}_{63}\text{P}_6\text{O}_{18}$ 质谱(FT-MALDI) m/z : 2300.3 $[\text{M}^+]$, 高分辨质谱(HRMS) m/z (MH^+) 的计算值为 2301.24347, 实测值为 2301.2360. 化合物6可部分溶解于含三乙胺的水溶液中, 但在pH 7的水中几乎不溶. 同样, 其红外谱与3类似. 磷的含量为3.49%.

二聚反应可以被对苯二酚部分阻止, 这表明反应也是一个涉及自由基的反应历程(如图9所示), 中间体C由两种可能的反应过程得到, 再经过1,4-氢迁移及NHR的离去最终得到目标产物.

3 结论

本文介绍了一种高效合成单碳桥含磷 C_{60} 二聚体的方法, 产物进行了完全表征并对反应机理进行了探讨. 由于 C_{60} 具有良好的生物效应(如趋骨性), 它与二膦酸的复合物有望成为一种新型的治疗骨代谢疾病及骨质疏松的治疗药物, 化合物2,3,5,6对破骨细胞的药效实验正在进行中.

致谢 感谢中国科学院上海有机化学研究所在分析测试方面提供的帮助. 本工作为国家自然科学基金资助项目(批准号: 20302012).

参 考 文 献

- Segura J L, Martin N. [60] Fullerene dimers. Chem Soc Rev, 2000, 29: 13~25[DOI]
- Smith A B, Hidetoshi T, Strongin R M, et al. Synthesis of oxo- and methylene-bridged C_{60} dimers, the first well-characterized species containing fullerene-fullerene bonds. J Am Chem Soc 1995, 117: 9359~9360[DOI]
- Fujiwara K, Komatsu K. Mechanochemical synthesis of a novel C_{60} dimer connected by a silicon bridge and a single bond. Org Lett, 2002, 4: 1039~1041[DOI]
- Murata Y, Han A H, Komatsu K. Mechanochemical synthesis of a novel C_{60} dimer connected by a germanium bridge and a single bond. Tetrahedron Lett, 2003, 44: 8199~8201.[DOI]

图9 化合物2和5的可能反应机理

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/972005-791>

- 5 Wang G W, Komatsu K, Murata Y, et al. Synthesis and X-ray structure of dumb-bell-shaped C₁₂₀. *Nature*, 1997, 387: 583~586[DOI]
- 6 Komatsu K, Fujiwara K, Murata Y. The fullerene cross-dimer C₁₃₀: synthesis and properties. *Chem Commun*, 2000, 1583~1584
- 7 Forman G S, Tagmatarchis N, Shinohara H. Novel synthesis and characterization of five isomers of (C₇₀)₂ fullerene dimers. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 178~179[DOI]
- 8 Cheng F Y, Murata Y, Komatsu K. Synthesis, X-ray structure, and properties of the singly bonded C₆₀ dimer having diethoxyphosphorylmethyl groups utilizing the chemistry of C₆₀²⁻. *Org Lett*, 2002, 4: 2541~2544[DOI]
- 9 Zhao Y L, Chen Z L, Yuan H, et al. Highly selective and simple synthesis of C_{2m}-X-C_{2n} fullerene dimers. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 11134~11135[DOI]
- 10 Takeuchi M, Sakamoto S, Yoshida M, et al. Studies on novel bone resorption inhibitors. . Synthesis and pharmacological activities of aminomethylenebisphosphonate derivatives. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(4): 688~693
- 11 Chung S K, Moon S H. Synthesis and biological activities of (4,6-di-O-phosphonato- β -D-mannopyranosyl)-methylphosphonate as an analogue of 1L-myo-inositol 1, 4, 5-trisphosphate. *Carbohydrate Research*, 1994, 260: 39~50[DOI]
- 12 Cheng F Y, Yang X L, Fan C H, et al. Organophosphorus chemistry of fullerene: synthesis and biological effects of organophosphorus compounds of C₆₀. *Tetrahedron*, 2001, 57: 7331~7335[DOI]
- 13 Cheng F Y, Yang X L, Zhu H S, et al. Synthesis and optical properties of tetraethyl methano[60]fullerenediphosphonate. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 3947~3950[DOI]

(2005-05-18 收稿, 2005-06-28 收修改稿)