

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 209/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01109401. X

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100351233C

[22] 申请日 2001.3.6 [21] 申请号 01109401. X

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 6 [33] US [31] 09/521,025

[73] 专利权人 江隆永

地址 中国台湾

[72] 发明人 江隆永 维贾雅拉依·阿南塔拉依

[56] 参考文献

US5811460A 1998.9.22

US5416188A 1995.5.16

审查员 焦 健

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

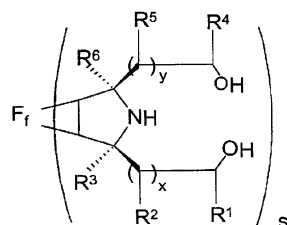
权利要求书 11 页 说明书 48 页

[54] 发明名称

E - 异构体的富勒烯衍生物

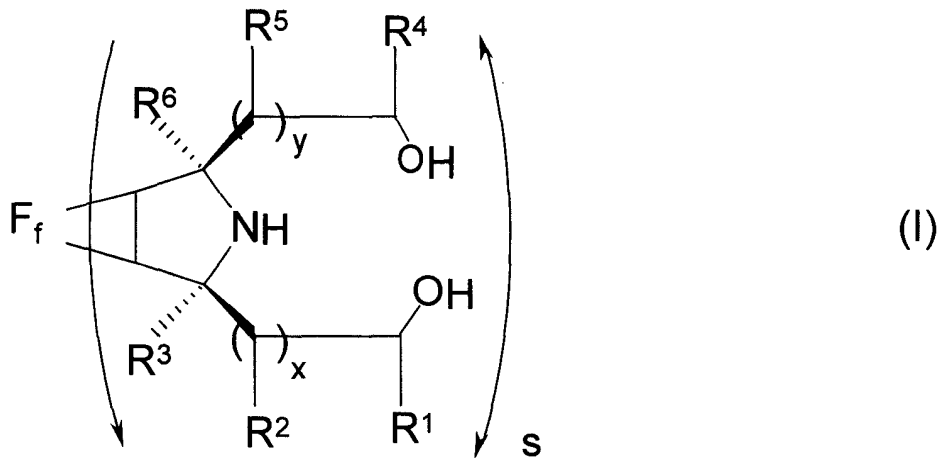
[57] 摘要

本发明公开了式(I)的 E - 异构体富勒烯并吡咯烷化合物。还公开了制备该化合物的方法以及由该化合物制得的聚合物。



(I)

1、式 (I) 的化合物或其盐:



式中:

F_f 是富勒烯芯;

R^1 和 R^4 分别独立地是 $=O$ 或者 C_{1-20} 烃基; R^2 和 R^5 分别独立地是 C_{1-20} 烃基, 其中 R^1 和 R^2 、或者 R^4 和 R^5 可连接在一起形成 C_{6-40} 芳基, 该芳基任选地被以下基团取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NH_2OH$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CH_2-D$ 或者 $-CO-CH_2-D$;

R^3 和 R^6 分别独立地是 $-H$ 、 $-CH_2-D$ 、 $-G-E$ 、 $-G-CO-E$ 、或者氨基酸的侧链; E 是 E_1 、 E_2 或 E_3 , 其中 E_1 是 Y_1 、 Y_2 -氨基、 $(Y_1, Y_2$ -烷基)-氨基、 Y_1, Y_2 -亚乙基二氨基、(二羟甲基)烷基氨基、 $(X_1, X_3$ -芳基)氨基、或者 X_1, X_3 -芳基氧基; E_2 是 Y_1, Y_2 -烷氧基、 $(Y_1, Y_2$ -氨基)烷氧基、 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -芳基)氧基、(二羟基烷基)-芳基氧基、 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -烷基)氨基、 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -芳基)氨基、二羟基烷基氨基、 Y_1, Y_2, Y_3 -烷氧基、(三羟基烷基)烷氧基、(三羟基烷基)烷基氨基、 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -烷基)氨基、 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -芳基)氨基、(二羧基烷基)氨基、 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -烷基)硫基、 $(X_1, X_3$ -芳基)硫基、 $(Y_1, Y_2$ -烷基)硫基、(二羟基烷基)硫基、 Y_1, Y_2 -二羧基烷基、或者三 $(Y_1, Y_2, Y_3$ -甲基氨基羧基乙基)甲基氨基; 而

E_3 是 ((糖苷基)氧代杂芳基) 氨基、((糖苷基)氧代芳基) 氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -杂芳基) 氨基、(X_1 -二芳基酮) 氨基、(X , X_1 -氧代芳基) 氨基、(X , X_1 -二氧代芳基) 氨基、(Y_1 -烷基, Y_2 -烷基二氧代杂芳基) 氨基、(Y_1 -烷基, Y_2 -烷基二氧代芳基) 氨基、(二(Y_1 , Y_2 -甲基)二氧代杂芳基) 氨基、(二(Y_1 , Y_2 -甲基)二氧代芳基) 氨基、((糖苷基)杂芳基) 氨基、((糖苷基)芳基) 氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代杂芳基) 氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代芳基) 氨基、((异丙基氨基羟基烷基)芳基) 氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -烷基芳基) 氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -杂芳基) 氧基、(异丙基氨基羟基烷基) 芳基氧基、(X_1 , X_2 , X_3 -氧代杂芳基) 氧基、(X_1 , X_2 , X_3 -氧代芳基) 氧基、(X_1 , Y_1 -氧代杂芳基) 氧基、(X_1 -二芳基酮) 氧基、(X , X_1 -氧代芳基) 氧基、(X_1 , X_2 -二氧代芳基) 氧基、(Y_1 , Y_2 , 二-氨基二羟基) 烷基、(X_1 , X_2 -杂芳基) 硫基、((三羧基烷基)亚乙基二氨基) 烷氧基、(X_1 , X_2 -氧代芳基) 硫基、(X_1 , X_2 -二氧代芳基) 硫基、(糖苷基杂芳基) 硫基、(糖苷基芳基) 硫基、 Y_1 -烷基 (硫代羰基) 硫基、 Y_1 , Y_2 -烷基 (硫代羰基) 硫基、 Y_1 , Y_2 , Y_3 -烷基 (硫代羰基) 硫基、(Y_1 , Y_2 -氨基硫代羰基) 硫基、(吡喃糖基) 硫基、半胱氨酰基、酪氨酰基、(苯基丙氨酰基) 氨基、(二羧基烷基) 硫基、(氨基芳基)₁₋₁₀₀ 氨基、(吡喃糖基) 氨基、(Y_1 -氨基芳基)₁₋₁₀₀ 氨基、(氨基(磺基芳基))₁₋₁₀₀ 氨基、肽基、胸苷基、尿苷基、鸟苷基、腺苷基、胆甾烯基、或生物素基烷氧基；其中 X 是卤素； X_1 , X_2 和 X_3 分别独立地是 $-Y_1$ 、 $-O-Y_1$ 、 $-S-Y_1$ 、 $-NH-Y_1$ 、 $-CO-O-Y_1$ 、 $-O-CO-Y_1$ 、 $-CO-NH-Y_1$ 、 $-CO-NY_1Y_2$ 、 $-NH-CO-Y_1$ 、 $-SO_2-Y_1$ 、 $-CHY_1Y_2$ 或 $-NY_1Y_2$ ； Y_1 , Y_2 和 Y_3 分别独立地是 $-Z$ ； x 和 y 分别独立地是 0 或 1；

s 是 1-6；

Z 分别独立地是 $-G-D$ ，其中 G 是 $-R^a-$ 、 $-R^a-Ar-$ 、 $-Ar-R^a-$ 、

或—Ar—，而 D 是—H、—OH、—SH、—NH₂、—NHOH、—SO₃H、—OSO₃H、—CO₂H、—CONH₂、—CONHNH₂、—CH(NH₂)—CO₂H、—NH—CH₂—CO₂H、—P(OH)₃、—PO(OH)₂、—O—PO(OH)₂、—O—PO(OH)—O—PO(OH)₂、—O—PO(O⁻)—O—CH₂CH₂NH₃⁺、—O—PO(O⁻)—O—CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃、—糖苷、—寡糖苷、—CO—糖苷、—CO—寡糖苷、—OCH₃、—OCH₂(CHOH)₄—CH₂OH、—OCH₂(CHOH)₂—CH₂OH、—CO—OCH₂(CHOH)₄—CH₂OH、—C₆H₃(OH)₂、—N(CH₂CO₂H)₂、—CO—N(CH₂CO₂H)₂、—CO—NH—C(CH₂CH₂CO₂H)₃、—CO—NH—C(CH₂CH₂OH)₃、—[CH₂—CH(CO₂R^a)]₁₋₁₀₀—H、—NH₃⁺、—N⁺H₂R^a、—N⁺HR^aR^b、或—N⁺R^aR^bR^c；R^a、R^b和R^c分别独立地是C₁₋₂₀烷基，而Ar是芳基；

其条件是，当 x 为 0 时，R¹是=O；当 y 为 0 时，R⁴是=O；当 x 为 1 时，R¹和R²连接在一起形成C₆₋₄₀芳基；而且当 y 为 1 时，R⁴和R⁵连接在一起形成C₆₋₄₀芳基。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中 x 和 y 中至少一个是 1。

3、如权利要求 2 所述的化合物，其中 R¹和R²或者R⁴和R⁵可连接在一起形成苯环。

4、如权利要求 3 所述的化合物，其中 F_f是C₆₀、C₆₁、C₆₂、C₆₃、C₆₄、C₆₅、C₇₀、C₇₆、C₇₈、C₈₂、C₈₄、或C₉₂、或者La@C_n、Ho@C_n、Gd@C_n、或Er@C_n，其中 n 为 60、74 或 82。

5、如权利要求 3 所述的化合物，其中 D 是—SH、—NHOH、—SO₃H、—OSO₃H、—CONH₂、—CONHNH₂、—P(OH)₃、—PO(OH)₂、—O—

$\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{PO}(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
 NH_3^+ 、-糖苷、-寡糖苷、-CO-糖苷、-CO-寡糖苷、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$
 $-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}^+\text{HR}^a\text{R}^b$ 或
 $\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{R}^c$ 。

6、如权利要求 3 所述的化合物，其中 x 和 y 中仅有一个是 1。

7、如权利要求 6 所述的化合物，其中 x 是 1， y 是 0，而且 R^1 和 R^2 连接在一起形成苯环。

8、如权利要求 7 所述的化合物，其中 R^3 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{G}-\text{E}$ 或 $-\text{G}-\text{CO}-\text{E}$ 。

9、如权利要求 7 所述的化合物，其中 R^6 是 $-\text{G}-\text{E}$ 、 $-\text{G}-\text{CO}-\text{E}$ 或氨基酸的侧链。

10、如权利要求 9 所述的化合物，其中 R^6 是以下氨基酸的侧链：丙氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、卤代苯丙氨酸、羟基苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸、酪氨酸、2-氨基丁酸、环己基丙氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、高丝氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、或鸟氨酸。

11、如权利要求 10 所述的化合物，其中 R^3 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{G}-\text{E}$ 或 $-\text{G}-\text{CO}-\text{E}$ 。

12、如权利要求 11 所述的化合物，其中 F_f 是 C_{60} 。

13、如权利要求 12 所述的化合物，其中所述化合物是以下化合物的 E-异构体：1-二甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸、1-甲基-3-(3, 4-二羟基苯基)甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸、1-异丁基-3-(邻羟基苯基)甲基-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸、1-甲基-3-乙基-3'-(邻羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸、或者 1-甲基-3-(2, 3, 4-三羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸。

14、如权利要求 1 所述的化合物，其中 x 和 y 都是 0。

15、如权利要求 14 所述的化合物，其中 F_f 是 C_{60} 、 C_{61} 、 C_{62} 、 C_{63} 、 C_{64} 、 C_{65} 、 C_{70} 、 C_{76} 、 C_{78} 、 C_{82} 、 C_{84} 、或 C_{92} 、或者 $La@C_n$ 、 $Ho@C_n$ 、 $Gd@C_n$ 、或 $Er@C_n$ ，其中 n 为 60、74 或 82。

16、如权利要求 14 所述的化合物，其中 D 是 $-SH$ 、 $-NHOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-P(OH)_3$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2-NH_3^+$ 、一糖苷、一寡糖苷、 $-CO-$ 糖苷、 $-CO-$ 寡糖苷、 $-O-CH_2-(CHOH)_4-CH_2OH$ 、 $-O-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ 、 $-N^+HR^aR^b$ 或 $N^+R^aR^bR^c$ 。

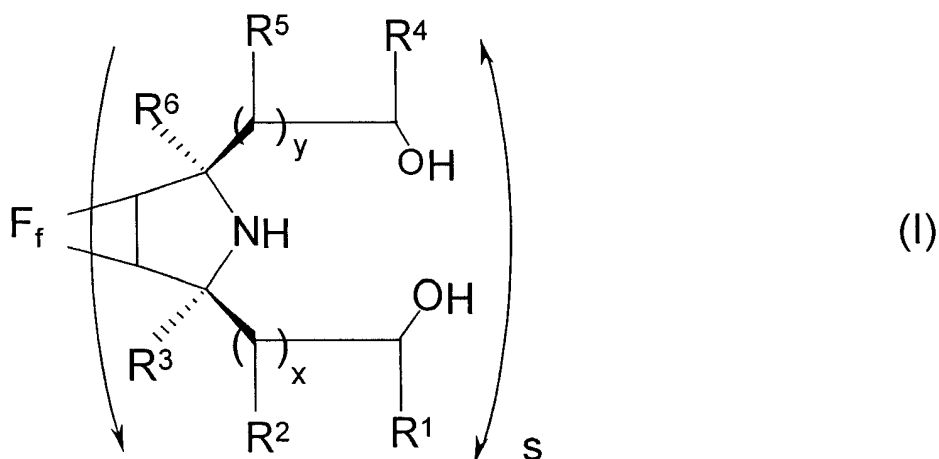
17、如权利要求 14 所述的化合物，其中 R^3 和 R^6 是分别独立地是一 $G-E$ 、 $-G-CO-E$ 、或者以下氨基酸的侧链：丙氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、卤代苯丙氨酸、羟基苯丙氨酸、甘氨酸、

组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸、酪氨酸、2-氨基丁酸、环己基丙氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、高丝氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、或鸟氨酸。

18、如权利要求 17 所述的化合物，其中 F_f 是 C_{60} 。

19、如权利要求 18 所述的化合物，其中所述化合物是以下化合物的 E-异构体：1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸、富勒烯并吡咯烷-1, 3-二(3-丙酸)-1, 3-二甲酸、1-甲基-3-硫甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸、或者 1-甲基-3-羟甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸。

20、制备式 (I) 化合物或其盐的方法，



式中：

F_f 是富勒烯芯；

R^1 和 R^4 分别独立地是 $=O$ 或者 C_{1-20} 烷基；而且 R^2 和 R^5 分别独立地是 C_{1-20} 烷基，其中 R^1 和 R^2 、或者 R^4 和 R^5 可连接在一起形成 C_{6-40} 芳基，该芳基任选地被以下基团取代：卤素、 $-OH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NH_2OH$ 、

—NH—CH₂—CO₂H、—CH₂—CH₂—D 或 —CO—CH₂—D;

R³ 和 R⁶ 分别独立地是—H、—CH₂—D、—G—E、—G—CO—E、或者氨基酸的侧链； E 是 E₁、E₂ 或 E₃，其中 E₁ 是 Y₁、Y₂—氨基、(Y₁，Y₂—烷基)—氨基、Y₁，Y₂—亚乙基二氨基、(二羟甲基)烷基氨基、(X₁，X₃—芳基)氨基、或者 X₁，X₃—芳基氧基；E₂ 是 Y₁，Y₂—烷氧基、(Y₁，Y₂—氨基)烷氧基、(Y₁，Y₂，Y₃—芳基)氧基、(二羟基烷基)—芳基氧基、(Y₁，Y₂，Y₃—烷基)氨基、(Y₁，Y₂，Y₃—芳基)氨基、二羟基烷基氨基、Y₁，Y₂，Y₃—烷氧基、(三羟基烷基)烷氧基、(三羟基烷基)烷基氨基、(二羧基烷基)氨基、(Y₁，Y₂，Y₃—烷基)硫基、(X₁，X₃—芳基)硫基、(Y₁，Y₂—烷基)硫基、(二羟基烷基)硫基、Y₁，Y₂—二羰基烷基、或者三(Y₁，Y₂，Y₃—甲基氨基羧基乙基)甲基氨基；而 E₃ 是((糖苷基)氧代杂芳基)氨基、((糖苷基)氧代芳基)氨基、(X₁，X₂，X₃—杂芳基)氨基、(X₁—二芳基酮)氨基、(X，X₁—氧代芳基)氨基、(X，X₁—二氧代芳基)氨基、(Y₁—烷基，Y₂—烷基二氧代杂芳基)氨基、(Y₁—烷基，Y₂—烷基二氧代芳基)氨基、(二(Y₁，Y₂—甲基)二氧代杂芳基)氨基、(二(Y₁，Y₂—甲基)二氧代芳基)氨基、((糖苷基)杂芳基)氨基、((糖苷基)芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代杂芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代芳基)氨基、((异丙基氨基羟基烷基)芳基)氨基、(X₁，X₂，X₃—烷基芳基)氨基、(X₁，X₂，X₃—杂芳基)氧基、(异丙基氨基羟基烷基)芳基氧基、(X₁，X₂，X₃—氧代杂芳基)氧基、(X₁，X₂，X₃—氧代芳基)氧基、(X₁，Y₁—氧代杂芳基)氧基、(X₁—二芳基酮)氧基、(X，X₁—氧代芳基)氧基、(X₁，X₂—二氧代芳基)氧基、(Y₁，Y₂，二—氨基二羟基)烷基、(X₁，X₂—杂芳基)硫基、((三羧基烷基)亚乙基二氨基)烷氧基、(X₁，X₂—氧代芳基)硫基、(X₁，X₂—二氧代芳基)硫基、(糖苷基杂芳基)硫基、(糖苷基芳基)硫基、Y₁—烷基(硫代羰基)硫基、Y₁，Y₂—烷基(硫代羰基)硫基、Y₁，Y₂，

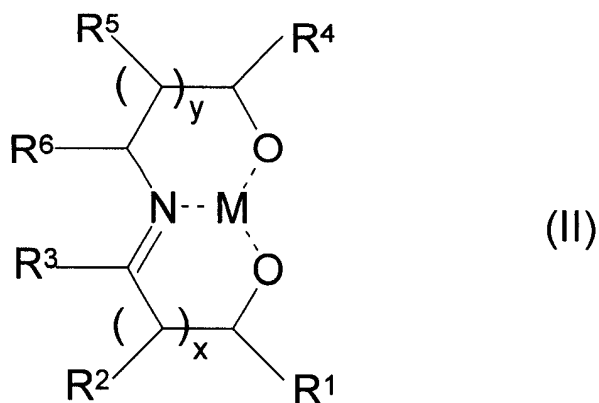
Y₃-烷基（硫代羰基）硫基、（Y₁, Y₂-氨基硫代羰基）硫基、（吡喃糖基）硫基、半胱氨酰基、酪氨酰基、（苯基丙氨酰基）氨基、（二羧基烷基）硫基、（氨基芳基）₁₋₁₀₀氨基、（吡喃糖基）氨基、（Y₁-氨基芳基）₁₋₁₀₀氨基、（氨基(磺基芳基)）₁₋₁₀₀氨基、肽基、胸苷基、尿苷基、鸟苷基、腺苷基、胆甾烯基、或生物素基烷氧基；其中 X 是卤素；X₁、X₂ 和 X₃ 分别独立地是 -Y₁、-O-Y₁、-S-Y₁、-NH-Y₁、-CO-O-Y₁、-O-CO-Y₁、-CO-NH-Y₁、-CO-NY₁Y₂、-NH-CO-Y₁、-SO₂-Y₁、-CHY₁Y₂ 或 -NY₁Y₂；Y₁、Y₂ 和 Y₃ 分别独立地是 -Z；x 和 y 分别独立地是 0 或 1；

s 是 1-6；以及

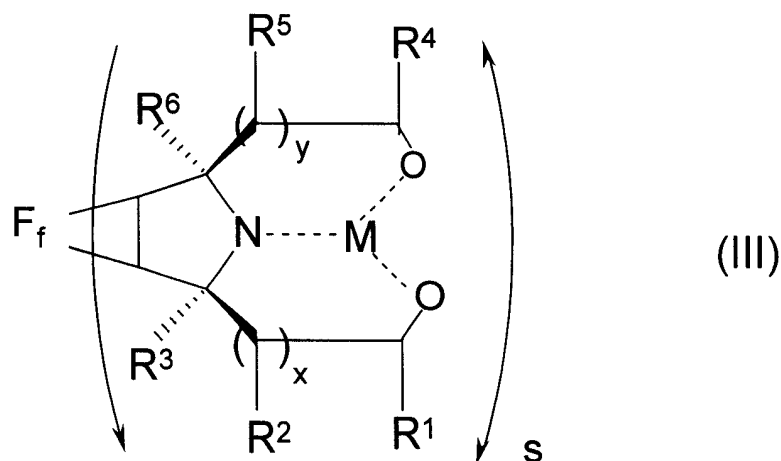
Z 分别独立地是 -G-D，其中 G 是 -R^a-、-R^a-Ar-、-Ar-R^a-、或 -Ar-，而 D 是 -H、-OH、-SH、-NH₂、-NHOH、-SO₃H、-OSO₃H、-CO₂H、-CONH₂、-CONHNH₂、-CH(NH₂)-CO₂H、-NH-CH₂-CO₂H、-P(OH)₃、-PO(OH)₂、-O-PO(OH)₂、-O-PO(OH)-O-PO(OH)₂、-O-PO(O⁻)-O-CH₂CH₂NH₃⁺、-O-PO(O⁻)-O-CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃、-糖苷、-寡糖苷、-CO-糖苷、-CO-寡糖苷、-OCH₃、-OCH₂(CHOH)₄-CH₂OH、-OCH₂(CHOH)₂-CH₂OH、-CO-OCH₂(CHOH)₄-CH₂OH、-C₆H₃(OH)₂、-N(CH₂CO₂H)₂、-CO-N(CH₂CO₂H)₂、-CO-NH-C(CH₂CH₂CO₂H)₃、-CO-NH-C(CH₂CH₂OH)₃、-[CH₂-CH(CO₂R^a)]₁₋₁₀₀-H、-NH₃⁺、-N⁺H₂R^a、-N⁺HR^aR^b、或 -N⁺R^aR^bR^c；R^a、R^b 和 R^c 分别独立地是 C₁₋₂₀ 烷基，而 Ar 是芳基；

其条件是，当 x 为 0 时，R¹ 是 =O；当 y 为 0 时，R⁴ 是 =O；当 x 为 1 时，R¹ 和 R² 连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基；而且当 y 为 1 时，R⁴ 和 R⁵ 连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基；

该方法包括使式 (II) 的化合物：



其中 M 是 Cu、Mn、Fe、Co、Ni、Ru、Rh、Os、Zn、Cr、Ti 或 Zr 离子，
与富勒烯化合物 F_f 进行反应，以形成式 (III) 的化合物，



从式 (III) 的化合物中除去 M，形成式 (I) 的化合物。

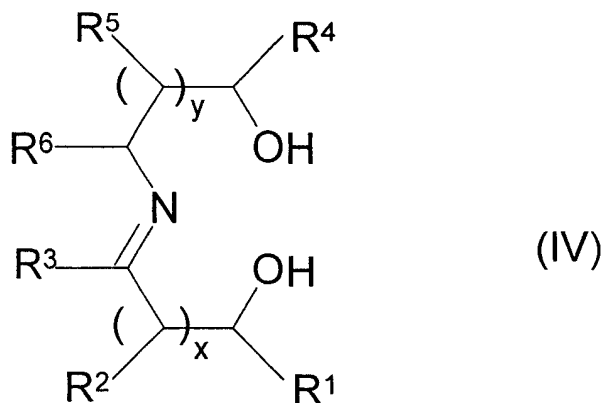
21、如权利要求 20 所述的方法，其中 x 和 y 中仅有一个为 0。

22、如权利要求 21 所述的方法，其中 x 是 1，y 是 0，而且 R^1 和 R^2 连接在一起形成苯环。

23、如权利要求 20 所述的方法，其中 x 和 y 都是 0。

24、如权利要求 20 所述的方法，其中 M 是铜离子。

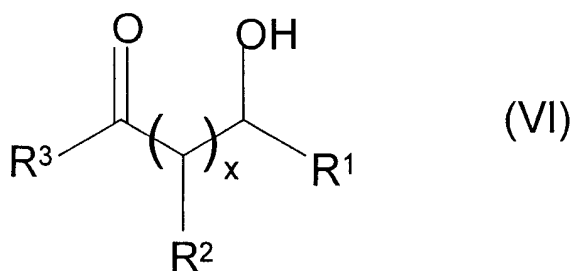
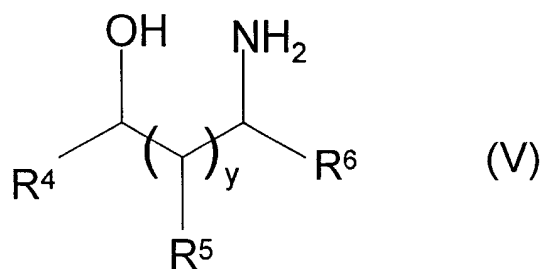
25、如权利要求 20 所述的方法，其中式 (II) 的化合物是通过式 (IV) 的化合物与金属盐 MX 的反应来制备的：



在 MX 中，M 如上所定义，而 X 是阴离子。

26、如权利要求 25 所述的方法，其中 X 是卤素、硫酸根、硝酸根或乙酸根。

27、如权利要求 25 所述的方法，其中式 (IV) 的化合物是通过式 (V) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应来制备的：



28、如权利要求 27 所述的方法，其中 R^3 和 R^6 分别独立地是 -H、-G-E、-G-CO-E、或者氨基酸的侧链，而 E、G、和 Z 的定义如权利要求 20 所述。

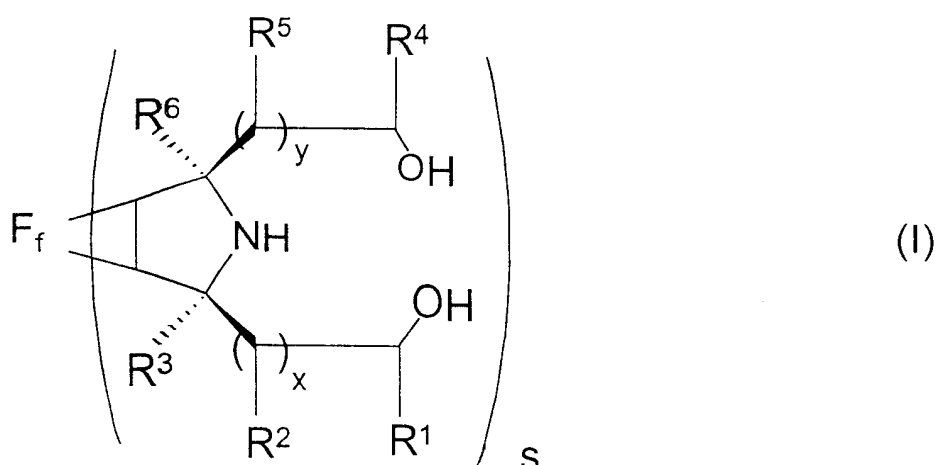
E-异构体的富勒烯衍生物

癌症在现今的社会中仍然是一种难以治愈的疾病，其具有高的死亡率。的确，癌症是仅次于心血管疾病的第二死亡原因，在发达国家中要害死四分之一的人。

癌肿瘤通常源于转化为恶性细胞或肿瘤的正常细胞。初始的肿瘤生长有可能较慢，而且因此难以检测出来。随着时间的推移，其生长通常变得越来越具有攻击性和侵略性，最终扩散至全身并导致死亡。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是治疗肿瘤的方法之一。可参见 Dougherty, T. J. Photochem. Photobiol. 1993, 58, 895。目前，对于临床 PDT 实践而言，最常用的致敏剂是 Photofrin II、血卟啉衍生物的主要活性部分以及二磺酸化酞菁铝。这些化合物一旦被光活化，即对脂质、蛋白和核酸的结构诱发严重的氧化性损害。因为许多生物活性分子如 DNA 对立体特异性配体表现出更高的亲和性，所以希望研制出立体特异性的 PDT 致敏剂，以增强此等抗肿瘤剂的细胞毒性。

本发明的一个方面涉及式 (I) 的化合物：



F_f 是 $F(-K)_m(-Y-Z)_q$ 。F 是富勒烯芯。各 K 独立地是 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-P(OH)_3$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2-NH_3^+$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2-NH^+(CH_3)_3$ 、 $-糖苷$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2(CHOH)_4-CH_2OH$ 、 $-OCH_2(CHOH)_2-CH_2OH$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-[CH(CO_2H)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-[CH(CO_2R^a)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-[C(CH_3)(CO_2H)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-[C(CH_3)(CO_2R^a)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-N(OH)_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N^+H_2R^a$ 、 $-N^+HR^aR^b$ 或 $-N^+R^aR^bR^c$ 。各 Y 是 $-A-B$ ，其中 A 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-$ ；而 B 是 $-R^a-O-[Si(CH_3)_2-O-]_{1-100}$ 、 C_{1-2000} 烷基、 C_{6-40} 芳基、 C_{7-2000} 烷基芳基、 C_{7-2000} 芳基烷基、 $(C_{1-30}$ 烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{6-40}$ 芳基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 烷基芳基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{1-30}$ 烷基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{6-40}$ 芳基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 烷基芳基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基烷基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-50}$ 烷基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基芳基酯) $_{1-100}$ 。

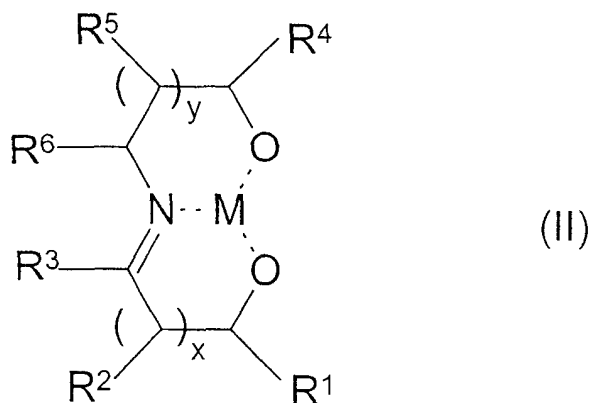
$_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚) $_{1-100}$ 、
 $-R^a-CO-O-$ $(C_{6-40}$ 芳基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-$ $(C_{7-2000}$ 烷基芳
基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-$ $(C_{7-2000}$ 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{4-50}$ 烷基氨
基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{14-60}$ 芳基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 烷基芳基氨基
甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 芳基烷基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{5-50}$ 烷基脲) $_{1-100}$ 、
 $(C_{14-60}$ 芳基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 烷基芳基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 芳基烷基
脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-50}$ 烷基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-60}$ 芳基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基
芳基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{3-30}$ 烷基酸酐) $_{1-100}$ 、
 $(C_{8-50}$ 芳基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{9-2000}$ 烷基芳基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{9-2000}$ 芳基烷
基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-30}$ 烷基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-50}$ 芳基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$
 $_{-2000}$ 烷基芳基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40}
 $_{-40}$ 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60}
 $_{-60}$ 芳基酯、 C_{8-2000} 烷基芳基酯、或 C_{8-2000} 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40}
 $_{-40}$ 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}$ $-CO-NH-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ 、 $-R^a-O-CO-NH-$ $(R^b$
或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60} 芳基酯、 C_{8-2000}
 $_{-2000}$ 烷基芳基酯、或 C_{8-2000} 芳基烷基酯) $_{1-100}$ $-R^c-O-CO-NH-$ $(R^b$ 或
 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b$
 $_{-Ar})$ $-NH-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40} 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基

醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b$
 $-Ar)-NH-CO-O-(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60} 芳基酯、 C_{8-2000} 烷基芳基
 酯、或 C_{8-2000} 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b$
 $-Ar)-NH-CO-O-(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40} 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基
 醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH$
 $-CO-O-$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO$
 $-O-(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60} 芳基酯、 C_{8-2000} 烷基芳基酯、或 C_{8-2000} 芳基
 烷基酯) $_{1-100}-R^c-O-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO-O$
 $-$ 、 $-R^a-O-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO-NH-(C_2$
 -50 烷基酰胺、 C_{7-60} 芳基酰胺、 C_{8-2000} 烷基芳基酰胺、或 C_{8-2000} 芳基烷
 基酰胺) $_{1-100}$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO$
 $-NH-(C_{2-50}$ 烷基酰胺、 C_{7-60} 芳基酰胺、 C_{8-2000} 烷基芳基酰胺、或 C_8
 -2000 芳基烷基酰胺) $_{1-100}$ 、或者一个键；Z 分别独立地是 $-G-D$ ，其中
 G 是 $-R^a-$ 、 $-R^a-Ar-$ 、 $-Ar-R^a-$ 、或 $-Ar-$ ，而 D 是 $-H$ 、 $-OH$ 、
 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、
 $-CONHNH_2$ 、 $-CH(NH_2)-CO_2H$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-P(OH)_3$ 、
 $-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(O^-)$
 $-O-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ 、 $-糖苷$ 、
 $-寡糖苷$ 、 $-CO-糖苷$ 、 $-CO-寡糖苷$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2(CHOH)_4-$
 CH_2OH 、 $-OCH_2(CHOH)_2-CH_2OH$ 、 $-CO-OCH_2(CHOH)_4-CH_2OH$ 、
 $-C_6H_3(OH)_2$ 、 $-N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-CO-N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-CO-NH-$
 $C(CH_2CH_2CO_2H)_3$ 、 $-CO-NH-C(CH_2CH_2OH)_3$ 、 $-[CH_2-CH(CO_2R^a)]_1$

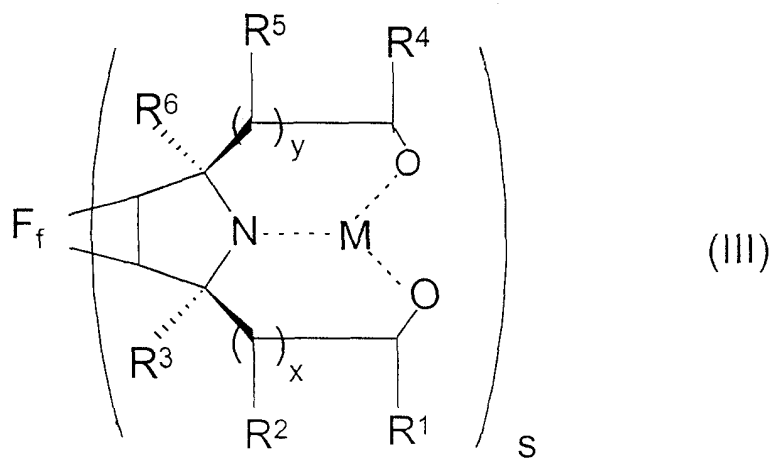
$_{-100}-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{N}^+\text{H}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{N}^+\text{HR}^a\text{R}^b$ 、或 $-\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{R}^c$ 。R^a、R^b和R^c分别独立地是C₁₋₂₀烷基，而Ar是芳基。q是0-30，而m是0-30。应注意的是，q和m的总和为0-30。R¹和R⁴分别独立地是=O或者C₁₋₂₀烃基。烃基是包括碳和氢的基团，如烷基、链烯基或链炔基。R²和R⁵分别独立地是C₁₋₂₀烃基，其中R¹和R²、或者R⁴和R⁵可连接在一起形成C₆₋₄₀芳基，该芳基任选地被以下基团取代：卤素、-OH、-NHNH₂、-NH₂OH、-NH-CH₂-CO₂H、-CH₂-CH₂-D、-CH₂-B-Z、-CO-CH₂-D、-CO-B-Z、-O-B-Z、或者-NH-B-Z。R³和R⁶分别独立地是-H、-CH₂-D、-B-Z、-G-E、-G-CO-E、或者氨基酸的侧链。E是E₁、E₂或E₃，其中E₁是Y₁、Y₂-氨基、(Y₁，Y₂-烷基)-氨基、Y₁，Y₂-亚乙基二氨基、(二羟甲基)烷基氨基、(X₁，X₃-芳基)氨基、或者X₁，X₃-芳基氧基；E₂是Y₁，Y₂-烷氧基、(Y₁，Y₂-氨基)烷氧基、(Y₁，Y₂，Y₃-芳基)氧基、(二羟基烷基)-芳基氧基、(Y₁，Y₂，Y₃-烷基)氨基、(Y₁，Y₂，Y₃-芳基)氨基、二羟基烷基氨基、Y₁，Y₂，Y₃-烷氧基、(三羟基烷基)烷氧基、(三羟基烷基)烷基氨基、(二羧基烷基)氨基、(Y₁，Y₂，Y₃-烷基)硫基、(X₁，X₃-芳基)硫基、(Y₁，Y₂-烷基)硫基、(二羟基烷基)硫基、Y₁，Y₂-二羧基烷基、或者三(Y₁，Y₂，Y₃-甲基氨基羧基乙基)甲基氨基；而E₃是((糖苷基)氧代杂芳基)氨基、((糖苷基)氧代芳基)氨基、(X₁，X₂，X₃-杂芳基)氨基、(X₁-二芳基酮)氨基、(X，X₁-氧代芳基)氨基、(X，X₁-二氧代芳基)氨基、(Y₁-烷基，Y₂-烷基二氧代杂芳基)氨基、(Y₁-烷基，Y₂-烷基二氧代芳基)氨基、(二(Y₁，Y₂-甲基)二氧

代杂芳基)氨基、(二(Y_1 , Y_2 -甲基)二氧代芳基)氨基、((糖苷基)杂芳基)氨基、((糖苷基)芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代杂芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代芳基)氨基、((异丙基氨基羟基烷基)芳基)氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -烷基芳基)氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -杂芳基)氧基、(异丙基氨基羟基烷基)芳基氧基、(X_1 , X_2 , X_3 -氧代杂芳基)氧基、(X_1 , X_2 , X_3 -氧代芳基)氧基、(X_1 , Y_1 -氧代杂芳基)氧基、(X_1 -二芳基酮)氧基、(X , X_1 -氧代芳基)氧基、(X_1 , X_2 -二氧代芳基)氧基、(Y_1 , Y_2 , 二-氨基二羟基)烷基、(X_1 , X_2 -杂芳基)硫基、((三羧基烷基)亚乙基二氨基)烷氧基、(X_1 , X_2 -氧代芳基)硫基、(X_1 , X_2 -二氧代芳基)硫基、(糖苷基杂芳基)硫基、(糖苷基芳基)硫基、 Y_1 -烷基(硫代羰基)硫基、 Y_1 , Y_2 -烷基(硫代羰基)硫基、 Y_1 , Y_2 , Y_3 -烷基(硫代羰基)硫基、(Y_1 , Y_2 -氨基硫代羰基)硫基、(吡喃糖基)硫基、半胱氨酰基、酪氨酰基、(苯基丙氨酰基)氨基、(二羧基烷基)硫基、(氨基芳基)₁₋₁₀₀氨基、(吡喃糖基)氨基、(Y_1 -氨基芳基)₁₋₁₀₀氨基、(氨基(磺基芳基))₁₋₁₀₀氨基、肽基、胸苷基、尿苷基、鸟苷基、腺苷基、胆甾烯基、或生物素基烷氧基。X 是卤素。 X_1 、 X_2 和 X_3 分别独立地是 $-Y_1$ 、 $-O-Y_1$ 、 $-S-Y_1$ 、 $-NH-Y_1$ 、 $-CO-O-Y_1$ 、 $-O-CO-Y_1$ 、 $-CO-NH-Y_1$ 、 $-CO-NY_1Y_2$ 、 $-NH-CO-Y_1$ 、 $-SO_2-Y_1$ 、 $-CHY_1Y_2$ 或 $-NY_1Y_2$ 。 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 分别独立地是 $-Z$ 或 $-B-Z$ 。 x 和 y 分别独立地是 0 或 1；而 s 是 1-6。应注意的是，当 x 为 0 时， R^1 是 $=O$ ；当 y 为 0 时， R^4 是 $=O$ ；当 x 为 1 时， R^1 和 R^2 连接在一起形成 C_{6-40} 芳基；而且当 y 为 1 时， R^4 和 R^5 连接在一起形成 C_{6-40} 芳基。

本发明的另一个方面涉及制备式 (I) 化合物的方法。该方法包括使式 (II) 的化合物



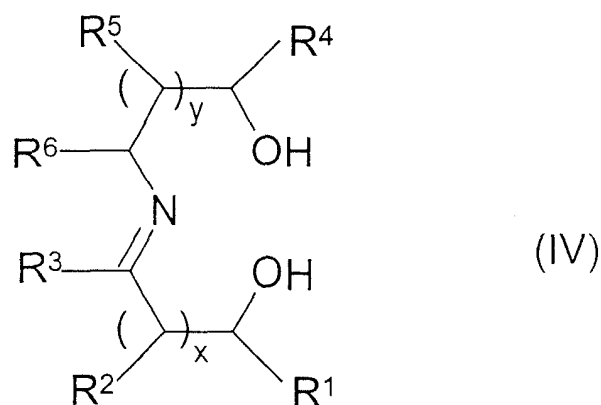
其中 M 是 Cu、Mn、Fe、Co、Ni、Ru、Rh、Os、Zn、Cr、Ti 或 Zr 离子，与式 $F(-K)_m(-Y-Z)_q$ 的富勒烯化合物 F_f 进行反应，其中 q 和 m 的总和为 0，以形成式 (III) 的化合物：



然后例如用离子交换树脂如 Dowex，从式 (III) 的化合物中除去 M，形成式 (I) 的化合物，其中 q 和 m 的总和为 0。其中 q 和 m 的总和为 0 的式 (I) 化合物可进一步用硝化或硫酸化剂处理，形成硝基富勒烯或环硫酸化富勒烯，然后使硝基富勒烯或环硫酸化富勒烯与亲核剂接触形成其中 q 和 m 的总和大于 0 的式 (I) 化合物，即、本发明的衍生化富勒

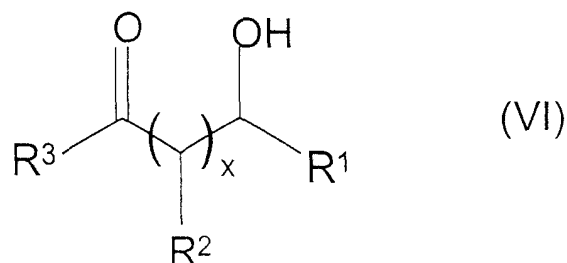
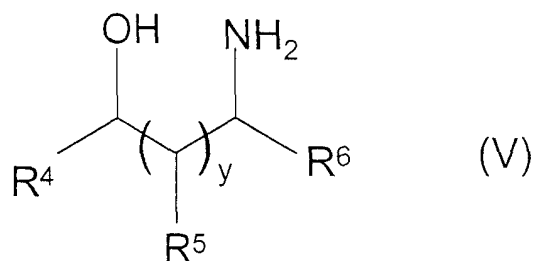
烯并吡咯烷 (fulleropyrrolidine) 化合物。

式 (II) 的化合物可通过式 (IV) 的化合物

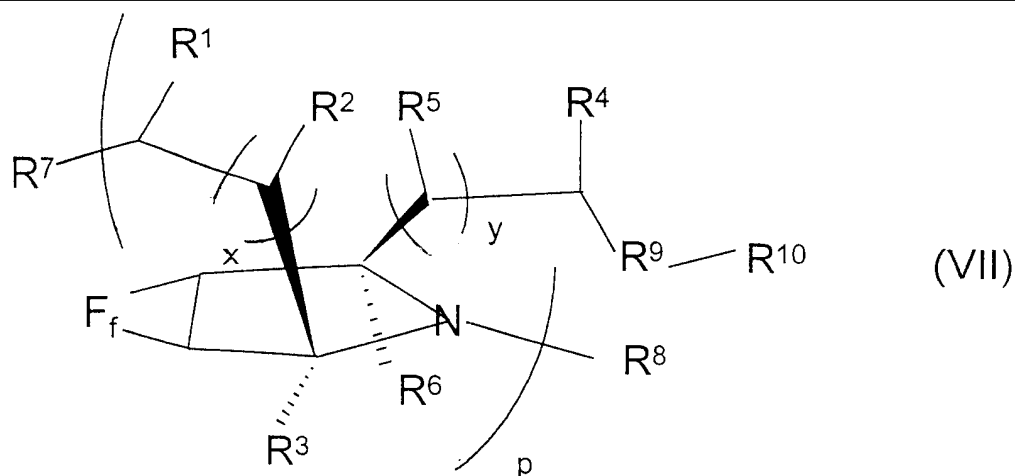


与金属盐 MX 的反应来制备, 其中 M 是 Cu、Mn、Fe、Co、Ni、Ru、Rh、Os、Zn、Cr、Ti 或 Zr 离子, 而 X 是诸如硫酸根、卤素、乙酸根和硝酸根的阴离子。

对于式 (IV) 的化合物, 可通过式 (V) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应来制备:



本发明的再一个方面涉及式 (VII) 的化合物:



F_f 是 $F(-K)_m(-Y-Z)_q$ 。F 是富勒烯芯。各 K 独立地是 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-P(OH)_3$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2-NH_3^+$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2-NH^+(CH_3)_3$ 、糖苷、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2(CHOH)_4-CH_2OH$ 、 $-OCH_2(CHOH)_2-CH_2OH$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-[CH(CO_2H)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-[CH(CO_2R^a)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-[C(CH_3)(CO_2H)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-[C(CH_3)(CO_2R^a)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-N(OH)_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N^+H_2R^a$ 、 $-N^+HR^aR^b$ 或 $-N^+R^aR^bR^c$ 。各 Y 是 $-A-B$ ，其中 A 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-$ ；而 B 是 $-R^a-O-[Si(CH_3)_2-O-]_{1-100}$ 、 C_{1-2000} 烷基、 C_{6-40} 芳基、 C_{7-2000} 烷基芳基、 C_{7-2000} 芳基烷基、 $(C_{1-30}$ 烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{6-40}$ 芳基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 烷基芳基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{1-30}$ 烷基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{6-40}$ 芳基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 烷基芳基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基烷基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-50}$ 烷基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基芳基酯) $_{1-100}$ 。

$_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚) $_{1-100}$ 、
 $-R^a-CO-O-$ $(C_{6-40}$ 芳基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-$ $(C_{7-2000}$ 烷基芳
基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-$ $(C_{7-2000}$ 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{4-50}$ 烷基氨
基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{14-60}$ 芳基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 烷基芳基氨基
甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 芳基烷基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{5-50}$ 烷基脲) $_{1-100}$ 、
 $(C_{14-60}$ 芳基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 烷基芳基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 芳基烷基
脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-50}$ 烷基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-60}$ 芳基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基
芳基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{3-30}$ 烷基酸酐) $_{1-100}$ 、
 $(C_{8-50}$ 芳基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{9-2000}$ 烷基芳基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{9-2000}$ 芳基烷
基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-30}$ 烷基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-50}$ 芳基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$
 $_{-2000}$ 烷基芳基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_6-
 $_{-40}$ 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_7-
 $_{-60}$ 芳基酯、 C_{8-2000} 烷基芳基酯、或 C_{8-2000} 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$
 $-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_6-
 $_{-40}$ 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}-CO-NH-$
 $-R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ 、 $-R^a-O-CO-NH-$ $(R^b$
或 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60} 芳基酯、 C_{8-2000}
烷基芳基酯、或 C_{5-2000} 芳基烷基酯) $_{1-100}-R^c-O-CO-NH-$ $(R^b$ 或
 $Ar-R^b-Ar)$ $-NH-CO-O-$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-$ $(R^b$ 或 $Ar-R^b-$
 $-Ar)$ $-NH-CO-O-$ $(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40} 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基

醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b$
 $-Ar)-NH-CO-O-(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60} 芳基酯、 C_{8-2000} 烷基芳基
 酯、或 C_{8-2000} 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b$
 $-Ar)-NH-CO-O-(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40} 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基
 醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH$
 $-CO-O-$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO$
 $-O-(C_{2-50}$ 烷基酯、 C_{7-60} 芳基酯、 C_{8-2000} 烷基芳基酯、或 C_{8-2000} 芳基
 烷基酯) $_{1-100}-R^c-O-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO-O$
 $-$ 、 $-R^a-O-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO-NH-(C_2$
 -50 烷基酰胺、 C_{7-60} 芳基酰胺、 C_{8-2000} 烷基芳基酰胺、或 C_{8-2000} 芳基烷
 基酰胺) $_{1-100}$ 、 $-R^a-NH-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO$
 $-NH-(C_{2-50}$ 烷基酰胺、 C_{7-60} 芳基酰胺、 C_{8-2000} 烷基芳基酰胺、或 C_8
 -2000 芳基烷基酰胺) $_{1-100}$ 、或者一个键；Z 分别独立地是 $-G-D$ ，其中
 G 是 $-R^a-$ 、 $-R^a-Ar-$ 、 $-Ar-R^a-$ 、或 $-Ar-$ ，而 D 是 $-H$ 、 $-OH$ 、
 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、
 $-CONHNH_2$ 、 $-CH(NH_2)-CO_2H$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-P(OH)_3$ 、
 $PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(O^-)$
 $-O-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ 、糖苷、寡
 糖苷、 $-CO-$ 糖苷、 $-CO-$ 寡糖苷、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2(CHOH)_4-$
 CH_2OH 、 $-OCH_2(CHOH)_2-CH_2OH$ 、 $-CO-OCH_2(CHOH)_4-CH_2OH$ 、
 $-C_6H_5(OH)_2$ 、 $-N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-CO-N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-CO-NH-$
 $C(CH_2CH_2CO_2H)_3$ 、 $-CO-NH-C(CH_2CH_2OH)_3$ 、 $-[CH_2-CH(CO_2R^a)]_1$

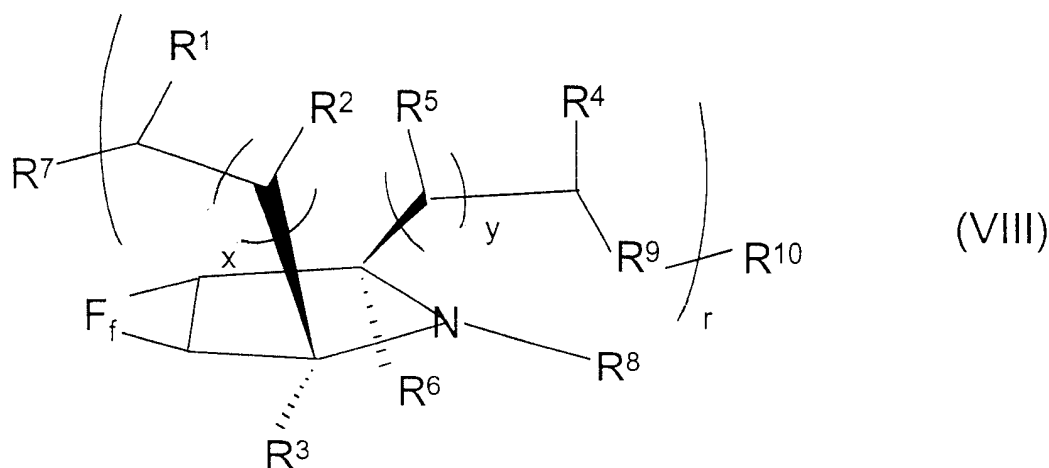
$_{-100}-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{N}^+\text{H}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{N}^+\text{HR}^a\text{R}^b$ 、或 $-\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{R}^c$ 。R^a、R^b和R^c分别独立地是C₁₋₂₀烷基，而Ar是芳基。q是0-30，而m是0-30。

应注意的是，q和m的总和为0-30。R¹和R⁴分别独立地是=O或者C₁₋₂₀烃基。R²和R⁵分别独立地是C₁₋₂₀烃基。R¹和R²、或者R⁴和R⁵可连接在一起形成C₆₋₄₀芳基，该芳基任选地被以下基团取代：卤素、-OH、-NHNH₂、-NH₂OH、-NH-CH₂-CO₂H、-CH₂-CH₂-D、-CH₂-B-Z、-CO-CH₂-D、-CO-B-Z、-O-B-Z、或者-NH-B-Z。R³和R⁶分别独立地是-H、-CH₂-D、-B-Z、-G-E、-G-CO-E、或者氨基酸的侧链。B、D和Z分别如上所定义。E是E₁、E₂或E₃，其中E₁是Y₁、Y₂-氨基、(Y₁、Y₂-烷基)-氨基、Y₁、Y₂-亚乙基二氨基、(二羟甲基)烷基氨基、(X₁、X₃-芳基)氨基、或者X₁、X₃-芳基氧基；E₂是Y₁、Y₂-烷氧基、(Y₁、Y₂-氨基)烷氧基、(Y₁、Y₂、Y₃-芳基)氧基、(二羟基烷基)-芳基氧基、(Y₁、Y₂、Y₃-烷基)氨基、(Y₁、Y₂、Y₃-芳基)氨基、二羟基烷基氨基、Y₁、Y₂、Y₃-烷氧基、(三羟基烷基)烷氧基、(三羟基烷基)烷基氨基、(二羧基烷基)氨基、(Y₁、Y₂、Y₃-烷基)硫基、(X₁、X₃-芳基)硫基、(Y₁、Y₂-烷基)硫基、(二羟基烷基)硫基、Y₁、Y₂-二羧基烷基、或者三(Y₁、Y₂、Y₃-甲基氨基羧基乙基)甲基氨基；而E₃是((糖苷基)氧代杂芳基)氨基、((糖苷基)氧代芳基)氨基、(X₁、X₂、X₃-杂芳基)氨基、(X₁-二芳基酮)氨基、(X、X₁-氧代芳基)氨基、(X、X₁-二氧代芳基)氨基、(Y₁-烷基、Y₂-烷基二氧代杂芳基)氨基、(Y₁-烷基、Y₂-烷基二氧代芳基)氨基、(二(Y₁、Y₂-甲基)二氧代杂芳基)氨基、(二(Y₁、

Y_2 -甲基)二氧代芳基)氨基、((糖苷基)杂芳基)氨基、((糖苷基)芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代杂芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代芳基)氨基、((异丙基氨基羟基烷基氧基)芳基)氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -烷基芳基)氨基、(X_1 , X_2 , X_3 -杂芳基)氧基、(异丙基氨基羟基烷基)芳基氧基、(X_1 , X_2 , X_3 -氧代杂芳基)氧基、(X_1 , X_2 , X_3 -氧代芳基)氧基、(X_1 , Y_1 -氧代杂芳基)氧基、(X_1 -二芳基酮)氧基、(X , X_1 -氧代芳基)氧基、(X_1 , X_2 -二氧代芳基)氧基、(Y_1 , Y_2 , 二-氨基二羟基)烷基、(X_1 , X_2 -杂芳基)硫基、((三羧基烷基)亚乙基二氨基)烷基氧基、(X_1 , X_2 -氧代芳基)硫基、(X_1 , X_2 -二氧代芳基)硫基、(糖苷基杂芳基)硫基、(糖苷基芳基)硫基、 Y_1 -烷基(硫代羰基)硫基、 Y_1 , Y_2 -烷基(硫代羰基)硫基、 Y_1 , Y_2 , Y_3 -烷基(硫代羰基)硫基、(Y_1 , Y_2 -氨基硫代羰基)硫基、(吡喃糖基)硫基、半胱氨酰基、酪氨酰基、(苯基丙氨酰基)氨基、(二羧基烷基)硫基、(氨基芳基) $_{1-100}$ 氨基、(吡喃糖基)氨基、(Y_1 -氨基芳基) $_{1-100}$ 氨基、(氨基(磺基芳基)) $_{1-100}$ 氨基、肽基、胸苷基、尿苷基、鸟苷基、腺苷基、胆甾烯基、或生物素基烷基氧基。X 是卤素。 X_1 , X_2 和 X_3 分别独立地是 $-Y_1$ 、 $-O-Y_1$ 、 $-S-Y_1$ 、 $-NH-Y_1$ 、 $-CO-O-Y_1$ 、 $-O-CO-Y_1$ 、 $-CO-NH-Y_1$ 、 $-CO-NY_1Y_2$ 、 $-NH-CO-Y_1$ 、 $-SO_2-Y_1$ 、 $-CHY_1Y_2$ 或 $-NY_1Y_2$ 。 Y_1 , Y_2 和 Y_3 分别独立地是 $-Z$ 或 $-B-Z$ 。 R^7 是 $-R^d$ 或 $-O-R^e$ 。 R^d 是 $-OH$ 、 $-OM$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-O-B-Z$ 、 $-NH-B-Z$ 、 $-E$ 、 $-O-G-E$ 、 $-NH-G-E$ 、 $-O-G-CO-E$ 或 $-NH-G-CO-E$ 。M 是 Cu、Mn、Fe、Co、Ni、Ru、Rh、Os、Zn、

Cr、Ti 或 Zr 离子。R^e 是 -H、-CH₂-CH₂-D、-CH₂-B-Z、-CH₂-G-E、-CH₂-G-CO-E、-CO-CH₂-D、-CO-B-Z、-CO-G-E、或 -CO-G-CO-E。R⁸ 是 R^e。R⁹ 是 -O- 或一个键。R¹⁰ 是 -R^d 或 -R^e。x 和 y 分别独立地是 0 或 1；而 p 是 1-30。应注意的是，当 x 为 0 时，R¹ 是 =O，且 R⁷ 是 -R^d；当 y 为 0 时，R⁴ 是 =O，且 R⁹ 是一个键，R¹⁰ 是 -R^d；当 x 为 1 时，R¹ 和 R² 连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基，且 R⁷ 是 -O-R^e；而且当 y 为 1 时，R⁴ 和 R⁵ 连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基，且 R⁹ 是 -O-，R¹⁰ 是 -R^e。另外，当 p 大于 1 时，x 为 0。

本发明的又一个方面涉及式 (VIII) 的化合物：



F_f 是 F(-K)_m(-Y-Z)_q。F 是富勒烯芯。各 K 独立地是 -OH、-SH、-NH₂、-NHOH、-SO₃H、-OSO₃H、-CO₂H、-CONH₂、-CONHNH₂、-P(OH)₃、-PO(OH)₂、-O-PO(OH)₂、-O-PO(OH)-O-PO(OH)₂、-O-PO(O⁻)-O-CH₂CH₂-NH₃⁺、-O-PO(O⁻)-O-CH₂CH₂-NH⁺(CH₃)₃、-糖苷、-OCH₃、-OCH₂(CHOH)₄-CH₂OH、-OCH₂(CHOH)₂-CH₂OH、-NH-CH₂-CO₂H、-[CH(CO₂H)-CH₂]₁₋₁₀₀-OH、-[CH(CO₂R^a)-CH₂]₁₋₁₀₀-OH、-[C(CH₃)(CO₂H)-CH₂]₁₋₁₀₀-OH、-

$[C(CH_3)(CO_2R^a)-CH_2]_{1-100}-OH$ 、 $-N(OH)_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N^+H_2R^a$ 、 $-N^+HR^aR^b$ 或 $-N^+R^aR^bR^c$ 。各 Y 是 $-A-B$ ，其中 A 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-$ ；而 B 是 $-R^a-O-$ 、 $[Si(CH_3)_2-O-]_{1-100}$ 、 C_{1-2000} 烷基、 C_{6-40} 芳基、 C_{7-2000} 烷基芳基、 C_{7-2000} 芳基烷基、 $(C_{1-30}$ 烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{6-40}$ 芳基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 烷基芳基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{1-30}$ 烷基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{6-40}$ 芳基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 烷基芳基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基烷基硫醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-50}$ 烷基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-2000}$ 芳基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基芳基酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-(C_{1-30}$ 烷基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-(C_{6-40}$ 芳基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-(C_{7-2000}$ 烷基芳基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-CO-O-(C_{7-2000}$ 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $(C_{4-50}$ 烷基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{14-60}$ 芳基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 烷基芳基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 芳基烷基氨基甲酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{5-50}$ 烷基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{14-60}$ 芳基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 烷基芳基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{10-2000}$ 芳基烷基脲) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-50}$ 烷基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-60}$ 芳基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基芳基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基酰胺) $_{1-100}$ 、 $(C_{3-30}$ 烷基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-50}$ 芳基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{9-2000}$ 烷基芳基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{9-2000}$ 芳基烷基酸酐) $_{1-100}$ 、 $(C_{2-30}$ 烷基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{7-50}$ 芳基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 烷基芳基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $(C_{8-2000}$ 芳基烷基碳酸酯) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-CO-NH-(R^b$ 或 $Ar-R^b-Ar)-NH-CO-O-(C_{1-30}$ 烷基醚、 C_{6-40} 芳基醚、 C_{7-2000} 烷基芳基醚、或 C_{7-2000} 芳基烷基醚) $_{1-100}$ 、 $-R^a-O-$

$-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{2-50} \text{ 烷基酯、C}_{7-60} \text{ 芳基酯、C}_{8-2000} \text{ 烷基芳基酯、或 C}_{8-2000} \text{ 芳基烷基酯}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{R}^a-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{1-30} \text{ 烷基醚、C}_{6-40} \text{ 芳基醚、C}_{7-2000} \text{ 烷基芳基醚、或 C}_{7-2000} \text{ 芳基烷基醚}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{R}^a-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{2-50} \text{ 烷基酯、C}_{7-60} \text{ 芳基酯、C}_{8-2000} \text{ 烷基芳基酯、或 C}_{8-2000} \text{ 芳基烷基酯}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{R}^c-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{R}^a-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{1-30} \text{ 烷基醚、C}_{6-40} \text{ 芳基醚、C}_{7-2000} \text{ 烷基芳基醚、或 C}_{7-2000} \text{ 芳基烷基醚}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{R}^a-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{2-50} \text{ 烷基酯、C}_{7-60} \text{ 芳基酯、C}_{8-2000} \text{ 烷基芳基酯、或 C}_{8-2000} \text{ 芳基烷基酯}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{R}^a-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{1-30} \text{ 烷基醚、C}_{6-40} \text{ 芳基醚、C}_{7-2000} \text{ 烷基芳基醚、或 C}_{7-2000} \text{ 芳基烷基醚}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{R}^a-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\left(\text{C}_{2-50} \text{ 烷基酯、C}_{7-60} \text{ 芳基酯、C}_{8-2000} \text{ 烷基芳基酯、或 C}_{8-2000} \text{ 芳基烷基酯}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{R}^c-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{R}^a-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{C}_{2-50} \text{ 烷基酰胺、C}_{7-60} \text{ 芳基酰胺、C}_{8-2000} \text{ 烷基芳基酰胺、或 C}_{8-2000} \text{ 芳基烷基酰胺}\right)_{1-100}$ 、 $-\text{R}^a-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{R}^b \text{ 或 } \text{Ar}-\text{R}^b-\text{Ar}\right)-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\left(\text{C}_{2-50} \text{ 烷基酰胺、C}_{7-60} \text{ 芳基酰胺、C}_{8-2000} \text{ 烷基芳基酰胺、或 C}_{8-2000} \text{ 芳基烷基酰胺}\right)_{1-100}$ 、或者一个键；Z 分别独立地是 $-\text{G}-\text{D}$ ，其中

G 是 $-R^a-$ 、 $-R^a-Ar-$ 、 $-Ar-R^a-$ 、或 $-Ar-$ ，而 D 是 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CH(NH_2)-CO_2H$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-P(OH)_3$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(OH)-O-PO(OH)_2$ 、 $-O-PO(O^-)$ 、 $-O-CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-O-PO(O^-)-O-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ 、 $-糖苷$ 、 $-寡糖苷$ 、 $-CO-糖苷$ 、 $-CO-寡糖苷$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2(CHOH)_4-CH_2OH$ 、 $-OCH_2(CHOH)_2-CH_2OH$ 、 $-CO-OCH_2(CHOH)_4-CH_2OH$ 、 $-C_6H_3(OH)_2$ 、 $-N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-CO-N(CH_2CO_2H)_2$ 、 $-CO-NH-C(CH_2CH_2CO_2H)_3$ 、 $-CO-NH-C(CH_2CH_2OH)_3$ 、 $-[CH_2-CH(CO_2R^a)]_1$ 、 $-_{100}H$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N^+H_2R^a$ 、 $-N^+HR^aR^b$ 、或 $-N^+R^aR^bR^c$ 。R^a、R^b 和 R^c 分别独立地是 C₁₋₂₀ 烷基，而 Ar 是芳基。q 是 0-30，而 m 是 0-30。应注意的是，q 和 m 的总和为 0-30。R¹ 和 R⁴ 分别独立地是 =O 或者 C₁₋₂₀ 烃基；而且 R² 和 R⁵ 分别独立地是 C₁₋₂₀ 烃基。R¹ 和 R²、或者 R⁴ 和 R⁵ 可连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基，该芳基任选地被以下基团取代：卤素、 $-OH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NH_2OH$ 、 $-NH-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CH_2-D$ 、 $-CH_2-B-Z$ 、 $-CO-CH_2-D$ 、 $-CO-B-Z$ 、 $-O-B-Z$ 、或者 $-NH-B-Z$ 。R³ 和 R⁶ 分别独立地是 $-H$ 、 $-CH_2-D$ 、 $-B-Z$ 、 $-G-E$ 、 $-G-CO-E$ 、或者氨基酸的侧链。E 是 E₁、E₂ 或 E₃，其中 E₁ 是 Y₁、Y₂ 一氨基、(Y₁、Y₂ 一烷基) 一氨基、Y₁、Y₂ 一亚乙基二氨基、(二羟甲基) 烷基氨基、(X₁、X₃ 一芳基) 氨基、或者 X₁、X₃ 一芳基氧基；E₂ 是 Y₁、Y₂ 一烷氧基、(Y₁、Y₂ 一氨基) 烷氧基、(Y₁、Y₂、Y₃ 一芳基) 氧基、(二羟基烷基) 一芳基氧基、(Y₁、Y₂、Y₃ 一烷基) 氨基、(Y₁、Y₂、Y₃ 一芳

基)氨基、二羟基烷基氨基、 Y_1, Y_2, Y_3 -烷氧基、(三羟基烷基)烷氧基、(三羟基烷基)烷基氨基、(二羧基烷基)氨基、(Y_1, Y_2, Y_3 -烷基)硫基、(X_1, X_3 -芳基)硫基、(Y_1, Y_2 -烷基)硫基、(二羟基烷基)硫基、 Y_1, Y_2 -二羧基烷基、或者三(Y_1, Y_2, Y_3 -甲基氨基羧基乙基)甲基氨基；而 E_3 是((糖苷基)氧代杂芳基)氨基、((糖苷基)氧代芳基)氨基、(X_1, X_2, X_3 -杂芳基)氨基、(X_1 -二芳基酮)氨基、(X, X_1 -氧代芳基)氨基、(X, X_1 -二氧代芳基)氨基、(Y_1 -烷基, Y_2 -烷基二氧代杂芳基)氨基、(Y_1 -烷基, Y_2 -烷基二氧代芳基)氨基、(二(Y_1, Y_2 -甲基)二氧代杂芳基)氨基、(二(Y_1, Y_2 -甲基)二氧代芳基)氨基、((糖苷基)杂芳基)氨基、((糖苷基)芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代杂芳基)氨基、((羧基乙酰基烷基)氧代芳基)氨基、((异丙基氨基羟基烷基)芳基)氨基、(X_1, X_2, X_3 -烷基芳基)氨基、(X_1, X_2, X_3 -杂芳基)氧基、(异丙基氨基羟基烷基)芳基氧基、(X_1, X_2, X_3 -氧代杂芳基)氧基、(X_1, X_2, X_3 -氧代芳基)氧基、(X_1, Y_1 -氧代杂芳基)氧基、(X_1 -二芳基酮)氧基、(X, X_1 -氧代芳基)氧基、(X_1, X_2 -二氧代芳基)氧基、(Y_1, Y_2, Y_3 -二-氨基二羟基)烷基、(X_1, X_2 -杂芳基)硫基、((三羧基烷基)亚乙基二氨基)烷氧基、(X_1, X_2 -氧代芳基)硫基、(X_1, X_2 -二氧代芳基)硫基、(糖苷基杂芳基)硫基、(糖苷基芳基)硫基、 Y_1 -烷基(硫代羰基)硫基、 Y_1, Y_2 -烷基(硫代羰基)硫基、 Y_1, Y_2, Y_3 -烷基(硫代羰基)硫基、(Y_1, Y_2 -氨基硫代羰基)硫基、(吡喃糖基)硫基、半胱氨酰基、酪氨酰基、(苯基丙氨酰基)氨基、(二羧基烷基)硫基、(氨基芳基)₁₋₁₀₀氨基、(吡喃糖基)氨基、(Y_1 -氨基

芳基)₁₋₁₀₀氨基、(氨基(磺基芳基))₁₋₁₀₀氨基、肽基、胸苷基、尿苷基、鸟苷基、腺苷基、胆甾烯基、或生物素基烷氧基。X 是卤素。X₁、X₂ 和 X₃ 分别独立地是 -Y₁、-O-Y₁、-S-Y₁、-NH-Y₁、-CO-O-Y₁、-O-CO-Y₁、-CO-NH-Y₁、-CO-NY₁Y₂、-NH-CO-Y₁、-SO₂-Y₁、-CHY₁Y₂ 或 -NY₁Y₂。Y₁、Y₂ 和 Y₃ 分别独立地是 -Z 或 -B-Z。R⁷ 是 -R^d 或 -O-R^e。R^d 是 -OH、-OM、-NHNH₂、-NHOH、-NH-CH₂-CO₂H、-O-B-Z、-NH-B-Z、-E、-O-G-E、-NH-G-E、-O-G-CO-E 或 -NH-G-CO-E。M 是 Cu、Mn、Fe、Co、Ni、Ru、Rh、Os、Zn、Cr、Ti 或 Zr 离子。R^e 是 -H、-CH₂-CH₂-D、-CH₂-B-Z、-CH₂-G-E、-CH₂-G-CO-E、-CO-CH₂-D、-CO-B-Z、-CO-G-E、或 -CO-G-CO-E。R⁸ 是 R^e。R⁹ 是 -O-R^f 或 -R^g。R^f 是 -CO-B-G-O-、-CO-B-G-NH-、-CO-B-G-CO-O- 或 -CO-B-G-CO-NH-。R^g 是 -NH-、-O-、-O-B-G-O-、-NH-B-G-O-、-NH-B-G-NH-、-O-CO-B-G-CO-O-、或 -NH-CO-B-G-CO-NH-。R¹⁰ 是 -H。x 和 y 分别独立地是 0 或 1；而 r 是 1-100。应注意的是，当 x 为 0 时，R¹ 是 =O，且 R⁷ 是 -R^d；当 y 为 0 时，R⁴ 是 =O，且 R⁹ 是 -R^g，R¹⁰ 是 -H；当 x 为 1 时，R¹ 和 R² 连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基，且 R⁷ 是 -O-R^e；而且当 y 为 1 时，R⁴ 和 R⁵ 连接在一起形成 C₆₋₄₀ 芳基，且 R⁹ 是 -O-R^f，R¹⁰ 是 -H。另外，当 r 大于 1 时，x 为 0。

本发明化合物的盐也在本发明的范围之内。例如，盐可在氨基部分和诸如硫酸根、焦硫酸根、硫酸氢根、亚硫酸根、亚硫酸氢根、磷酸根、

磷酸氢根、磷酸二氢根、偏磷酸根、焦磷酸根、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸根、丙酸根、癸酸根、辛酸根、丙烯酸根、甲酸根、异丁酸根、癸酸根、庚酸根、丙炔酸根、草酸根、丙二酸根、琥珀酸根、辛二酸根、癸二酸根、富马酸根、或马来酸根的阴离子之间形成。

在此所用的富勒烯芯是 C_{60} 、 C_{61} 、 C_{62} 、 C_{63} 、 C_{64} 、 C_{65} 、 C_{70} 、 C_{76} 、 C_{78} 、 C_{82} 、 C_{84} 、或 C_{92} 、或 $La@C_n$ 、 $Ho@C_n$ 、 $Gd@C_n$ 、或 $Er@C_n$ ，其中 n 为 60、74 或 82。

氨基酸是同时包含氨基和羧酸的分子，例如丙氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、卤代苯丙氨酸、羟基苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸、酪氨酸、2-氨基丁酸、卤代苯丙氨酸、环己基丙氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、高丝氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、或鸟氨酸。氨基酸的侧链是指键合于邻近羧基碳之碳原子上的取代基，如一碳原子。例如，丙氨酸和鸟氨酸的侧链分别是一 CH_3 和一 $(CH_2)_3NH_2$ 。肽基是包含 2—100 个氨基酸残基的肽部分。

除非另有说明，术语“烷基”是指包含 1—30 个碳原子的直链、或者包含 3—30 个碳原子的分枝烃链，或者是包含 3—30 个碳原子的环状烃基。这些烷基也可包含一个或多个双键或三键，而环状烷基可包含一个或多个杂原子，所述杂原子通常是氮、氧、或硫。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十五烷基、二十碳烷基、烯丙基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-己烯基、4-癸烯基、5-十九碳烯基、2-

丁炔基、3-辛炔基、5-十八碳炔基、环丙基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降冰片基、异降冰片基、环戊基-甲基、环己基甲基、1-或2-环己基乙基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、和吡咯烷基。

在此所用术语“芳基”是指 C_{6-40} 芳香环。这些基团也可以是稠合环，并可与如下定义的芳基或杂芳香基稠合。稠合环是指共同拥有同一个碳-碳键的环。芳基通常包括苯基、萘基、联苯基、吲哚基、菲基、和蒽基。

本说明书中的术语“杂芳基”是指包含一个或多个如上定义的杂原子的 C_{6-40} 芳香环。这些基团也可以是稠合环。杂芳基的例子包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噁吩基、噁唑基、恶唑基、咪唑基、香豆素基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噁吩基、和苯并噁二唑基。

在此所用术语“卤素”定义为氟、氯、溴或碘。术语“亲核剂”定义为在反应中供给电子的富电子物质。能够在制备衍生化富勒烯并吡咯烷中使用的亲核剂的例子包括胺、酚、醇盐、有机硫醇盐、负碳离子、有机酰胺阴离子、硫醇、氨基酸、和硫醇氨基甲酸酯阴离子。应注意的是，刚刚提到的亲核剂可以是未取代的或者被其他官能团取代的。经取代的亲核剂的离子包括1,4-萘醌基-胺、酪氨酸、二羟基丙基硫醇等。

许多上述基团的结构示于以下各基团后的括号中：烷基醚（-R-O-），芳基醚（-Ar-O-），烷基芳基醚（-R-Ar-O-），芳基烷基醚（-Ar-R-O-），烷基硫醚（-R-S-），芳基硫醚（-Ar-S-），

烷基芳基硫醚 (—R—Ar—S—), 芳基烷基硫醚 (—Ar—R—S—), 烷基酯 (—R—O—CO—、—R—CO—O—、—R₁—CO—O—R₂—O—CO—、或—R₁—O—CO—R₂—CO—O—), 芳基酯 (—Ar—O—CO—、—Ar—CO—O—、—Ar₁—CO—O—Ar₂—O—CO—、或—Ar₁—O—CO—Ar₂—CO—O—), 烷基芳基酯 (—R—Ar—O—CO—或—R—Ar—CO—O—), 芳基烷基酯 (—Ar—R—O—CO—或—Ar—R—CO—O—), 烷基氨基甲酸酯 (—R₁—O—CO—NH—R₂—NH—CO—O—), 芳基氨基甲酸酯 (—Ar₁—O—CO—NH—Ar₂—NH—CO—O—), 烷基芳基氨基甲酸酯 (—R₁—Ar—O—CO—NH—R₂—NH—CO—O—、—R—Ar₁—O—CO—NH—Ar₂—NH—CO—O—、或—R₁—O—CO—NH—Ar—R₂—Ar—NH—CO—O—), 芳基烷基氨基甲酸酯 (—Ar—R₁—O—CO—NH—R₂—NH—CO—O—、—Ar₁—R—O—CO—NH—Ar₂—NH—CO—O—、或—Ar₁—O—CO—NH—Ar₂—R—Ar—NH—CO—O—), 烷基脲 (—R₁—NH—CO—NH—R₂—NH—CO—NH—), 芳基脲 (—Ar₁—NH—CO—NH—Ar₂—NH—CO—NH—), 烷基芳基脲 (—R₁—Ar—NH—CO—NH—R₂—NH—CO—NH—、—R—Ar₁—NH—CO—NH—Ar₂—NH—CO—NH—、或—R₁—NH—CO—NH—Ar—R₂—Ar—NH—CO—NH—), 芳基烷基脲 (—Ar—R₁—NH—CO—NH—R₂—NH—CO—NH—、—Ar₁—R—NH—CO—NH—Ar₂—NH—CO—NH—、或—Ar₁—NH—CO—NH—Ar₂—R—Ar₂—NH—CO—NH—), 烷基酰胺 (—R—NH—CO—、—R—CO—NH—、—R₁—CO—NH—R₂—NH—CO—或—R₁—NH—CO—R₂—CO—NH—), 芳基酰胺 (—Ar—NH—CO—、—Ar—CO—NH—、—Ar₁—CO—NH—Ar₂—

NH-CO-或-Ar₁-NH-CO-Ar₂-CO-NH-), 烷基芳基酰胺 (-R-Ar-NH-CO-、-R-CO-NH-Ar-NH-CO-、或-R-NH-CO-Ar-CO-NH-), 芳基烷基酰胺 (-Ar-R-NH-CO-、-Ar-CO-NH-R-NH-CO-、或-Ar-NH-CO-R-CO-NH-), 烷基酸酐 (-R-CO-O-CO-), 芳基酸酐 (-Ar-CO-O-CO-), 烷基芳基酸酐 (-R-Ar-CO-O-CO-或-R-CO-O-CO-Ar-CO-O-CO-), 芳基烷基酸酐 (-Ar-R-CO-O-CO-或-Ar-CO-O-CO-R-CO-O-CO-), 烷基碳酸酯 (-R-O-CO-O-), 芳基碳酸酯 (-Ar-O-CO-O-), 烷基芳基碳酸酯 (-R-Ar-O-CO-O-或-R-O-CO-O-Ar-O-CO-O-), 和芳基烷基碳酸酯 (-Ar-R-O-CO-O-或-Ar-O-CO-O-R-O-CO-O-). 应注意的是, Ar 上的二取代模式可为对位、间位或邻位。

如以下将要讨论的, 可使用本发明的立体特异性化合物通过光动力疗法治疗罹患癌症的患者。这些化合物的立体特异性本质使得可以与许多生物活性化合物如蛋白受体发生特异性相互反应。本发明的化合物也可用于研发纯制手性分子用的色谱材料。

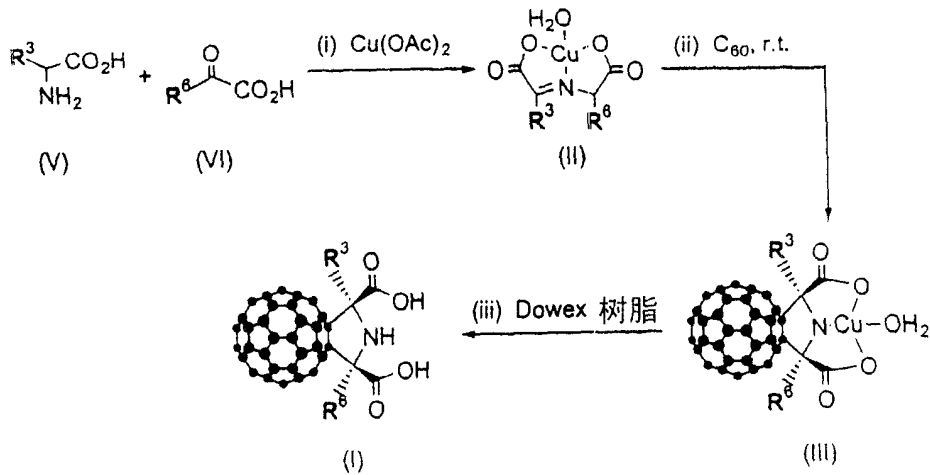
通过以下优选实施方案的描述, 以及通过所附的权利要求书, 本发明的其他特征和优点将显而易见。

本发明涉及立体特异性富勒烯化合物, 即、E-异构体的富勒烯并吡咯烷化合物以及由此等 E-异构体的化合物制备的聚合物。还涉及制备这些 E-异构体的化合物和 E-异构体的富勒烯并吡咯烷聚合物的方法。

本发明的方法允许直接制备 E-异构体的富勒烯并吡咯烷化合物，由此避免了纯制 E-和 Z-异构体之外消旋混合物的需要。由于光学异构体的物理性质接近，拆分光学异构体通常非常困难。具体而言，在此所用的方法使用了关键的起始物，即、包含二环亚胺的有机金属化合物，如 N-亚丙酮酰基丙氨酸根水合铜（N-pyruvylidenealaninato-aquocopper）(II)。该包含二环亚胺的化合物是由两个双官能化合物形成的，其在与富勒烯芯如 C₆₀、C₇₆ 或 Gd@C₈₂ 反应时，发生立体特异性环加成反应，由此仅形成一种富勒烯异构体，即、E-异构体。

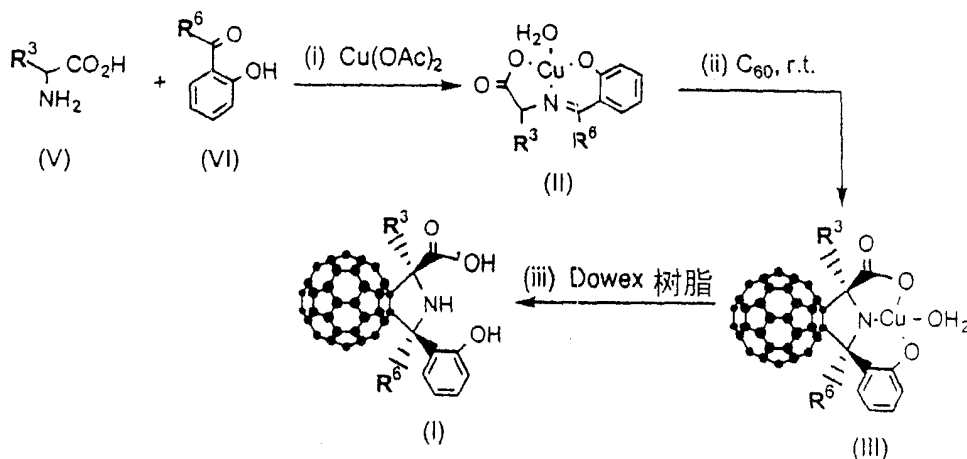
以下的合成路线 I 显示了制备本发明之 E-异构体的富勒烯并吡咯烷化合物的一个方法，其中该化合物的两个羧酸基团在吡咯烷部分的同一侧被取代。在第一步中，氨基酸（H₂N-CH(R_b)-COOH）和丙酮酸衍生物（R_b-C(=O)-COOH）用作示例性的双官能化合物，它们相互反应，并在乙酸铜（II）存在时形成包含二环亚胺的铜（II）络合物。见步骤（i）。应注意的是，两个羧酸基团与铜（II）离子的配位限制了 N-C 键相对于 N=C 键的旋转，由此迫使两个羧酸处在吡咯烷的同一侧，该吡咯烷是通过环加成反应在铜络合物的亚胺基团（即、-C=N-C-）与富勒烯芯（如 C₆₀）的双键之间形成的。见步骤（ii）。铜（II）离子不仅使得仅形成一个立体特异性异构体，即、E-异构体，而且还防止在形成二羧酸取代的富勒烯并吡咯烷后的热脱羧作用。通过铜（II）离子与 Dowex 树脂上的质子（H⁺形式）的交换，以高产率（> 85%）分离出相应的 E-异构体的二羧酸取代的富勒烯并吡咯烷产物。见以下实施例 1。

合成路线 I



以下的合成路线 II 显示了制备本发明之 E-异构体的富勒烯并吡咯烷化合物的一个方法，其中该化合物在吡咯烷部分的同一侧被羧酸和芳香环取代。合成路线 I 与合成路线 II 之间的唯一差异在于，前一个方法使用双官能羧酸，如 2-酮基戊二酸，而后一个方法使用双官能酚，如水杨醛。双官能酚如含羰基的酚然后与双官能羧酸如氨基酸在金属盐如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 CoCl_2 存在时反应，形成含二环亚胺的金属络合物。见步骤 (i)。本方法的后续两个步骤，即、环加成（步骤 (ii)）和除去金属离子（步骤 (iii)），都与上述相同。见以下实施例 7。

合成路线 II



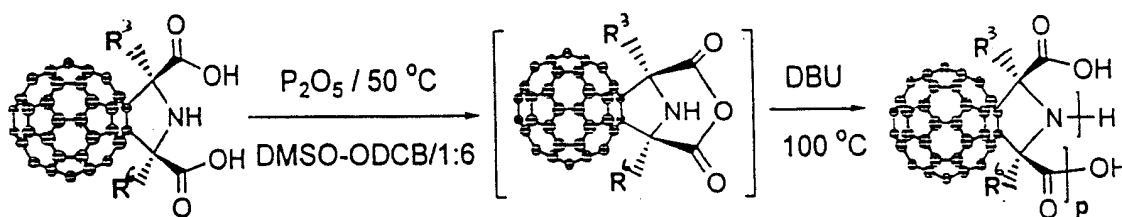
另外，含二环亚胺的有机金属化合物也可在含亚胺的酚如 2'-氨基乙酰苯与含羰基的羧酸如丙酮酸或者含羰基的酚如水杨醛之间形成。

所得的式 (I) E-异构体富勒烯并吡咯烷化合物可进一步用各种已知的方法例如通过连接在甲基糖苷上来进行衍生化。见例如第 6,020,523 号美国专利。例如，富勒烯并吡咯烷化合物可用硝化剂或硫酸化剂处理，形成硝基富勒烯并吡咯烷或者环硫酸化的富勒烯并吡咯烷中间体，它们然后可通过与亲核剂的反应转化为衍生化的 E-异构体富勒烯并吡咯烷。硝化剂的例子包括亚硝酸钠和浓硝酸、四氧化二氮、二氧化氮、和发烟硝酸。另一方面，环硫酸化的富勒烯中间体可在氧化剂（如 P_2O_5 、 V_2O_5 或 SeO_2 ）存在下通过用纯净的发烟硫酸处理富勒烯来形成。亲核剂的例子包括伯和仲有机氨基化合物、醇盐、有机硫醇盐、有机酚化合物、负碳离子、有机酰胺阴离子、硫代氨基甲酸酯离子等。

式 (I) 的 E-异构体富勒烯并吡咯烷化合物可进一步相互反应，形成聚合物（或寡聚物）。所形成的聚合物可以是均聚物或共聚物，如无规、嵌段或分枝共聚物。因为式 (I) 的化合物包含三个端基，即、吡咯烷氮环原子和两个羧酸基团（或者羧酸基团和酚羟基，或者两个酚羟基），所以通过不同的连接可制备大量的聚合物。以包含两个羧酸基团的富勒烯并吡咯烷化合物为例，聚合物可如下形成：式 (I) 的第一个化合物的 N-一端基（如吡咯烷氮环原子）连接在式 (I) 的第二个化合物的 C-一端基（如两个羧酸基团中的一个）上，以及所述式 (I) 的第二个化合物的 N-一端基也可连接在式 (I) 的第三个化合物的 C-一端基上，等等。该聚合物设计类似于肽的。刚才描述的聚合物，即、式 (VII) 的聚合物，可如

下制备：在两个羧酸基团之间形成内酸酐，然后用碱如 1, 8-二氮杂二环[5. 4. 0]十一碳-7-烯 (DBU) 处理以实施聚合反应。由于酸酐基团的高反应活性，富勒烯的衍生化在聚合步骤后应可完成。见以下合成路线 III 和实施例 11。

合成路线 III



式 (VII) 的聚合物也可通过使用具有酚和羧酸基团的富勒烯并吡咯烷化合物来制备。因为该化合物 (或单体) 包含一个羧酸和一个氨基，所以可通过使用常规的肽偶联剂来进行聚合反应，所述肽偶联剂例如是二环己基碳化二亚胺 (DCC)、苯并三唑-1-基氧基三 (二甲基氨基)-1-六氟磷酸磷鎓 (BOP)、或者 *O*-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基uronium 六氟磷酸盐 (HBTU)。应注意的是，酚基团中的羟基在聚合反应期间有可能需要用例如甲硅烷基醚保护。

或者，式 (I) 的 E-异构体富勒烯并吡咯烷化合物的聚合物也可如下形成：通过二价连接基团将一个富勒烯并吡咯烷单体的羧酸基团 (或者酚羟基) 连接在另一个富勒烯并吡咯烷单体的羧酸基团上，由此得到式 (VIII) 的聚合物。例如，使带有两个羧酸基团的富勒烯并吡咯烷化合物分别与二胺 (如亚乙基二胺) 和二醇 (如 1, 3-丙二醇) 反应，由此形成聚酰胺和聚酯。

式(I)的 E-异构体富勒烯并吡咯烷化合物可用于光动力疗法(PDT)中, 以治疗罹患癌症的患者。见以下实施例 16。富勒烯化合物之光诱导的细胞毒性与其断裂 DNA 的能力有关。具体而言, 光产生的三重富勒烯中间体涉及以下能量转移过程, 其中将基态三重氧分子转化为受激发的单氧分子 $^1\text{O}_2$ 。单氧能够诱导 DNA 损坏以及其他组织的退化, 对生理细胞导致诱变作用。式(I)的 E-异构体富勒烯并吡咯烷化合物的立体特异性本质可增强其与双螺旋形式的 DNA 的亲合性。式(VII)和(VIII)的聚合物包含多个式(I)的富勒烯并吡咯烷化合物, 则可通过释放多个单分子状态的富勒烯并吡咯烷化合物来进一步增强其生理活性。

包含有效量之式(I)的富勒烯并吡咯烷化合物(或由其形成的聚合物)的药物组合物也在本发明的范围之内。此等富勒烯并吡咯烷化合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用也在本发明的范围之内。本发明的再一个方面是通过向患者给药包含有效量之本发明的富勒烯并吡咯烷化合物的药物组合物来治疗肿瘤的方法。有效量是指对所治疗的患者产生治疗作用所需要的量, 而且通常是根据患者的年龄、表面积、体重和条件来确定的。Freireich 等人(Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219)描述了动物与人的剂量的相关关系(以每平方米身体表面的毫克计)。身体表面积可大约用患者的身高和体重来确定。参见例如 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537。本发明的吡啶基氰基胍化合物的有效量范围是约 1 mg/kg—150 mg/kg(例如约 1 mg/kg—100 mg/kg)。本领域技术人员还可认识到, 有效剂量还可根据以下因素来变化: 给药途径、赋形剂的使用、以及与其他治疗方法的可能

性，包括使用其他抗肿瘤药和放射疗法。

药物组合物可通过非胃肠道途径给药，包括经口、局部、皮下、腹膜内、肌肉内和静脉内给药。非胃肠道给药的剂型的例子包括活性剂在等渗盐水、5%葡萄糖或其他已知的药用赋形剂中的水溶液。可使用增溶剂如环糊精或本领域技术人员已知的其他增溶剂，作为转运治疗化合物的药用赋形剂。

可用常规方法将本发明的富勒烯并吡咯烷化合物配制成用于其他给药途径的剂型。例如，其可配制成用于口服给药的胶囊、凝胶封剂（gel seal）或片剂。胶囊可包含任何标准的药用材料如明胶或纤维素。可根据常规方法压制吡啶基氰基胍化合物与固体载体和润滑剂的化合物，由此制造片剂。固体载体的例子包括淀粉和糖及膨润土。富勒烯并吡咯烷混合物也可以硬壳片剂或胶囊剂的剂型给药，其包括粘合剂如乳糖或者甘露醇、常规填料和成片剂。

无需进一步说明，可认为本领域技术人员在上述描述的基础上可完全利用本发明。因此，以下实施例仅是说明性的，而绝不是对本发明范围的限制。在此引用的所有文献，包括专利，都全文并入作为参考。

实施例 1

合成 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 DL-丙氨酸（2.25 g, 25 mmol）以及水和乙醇（20 ml, 2: 1）的混合物，并搅拌 20 分钟，然后加入丙酮酸（2.2 g, 25 mmol）。在室温下搅拌反应混合物 1.0 小时。所得黄色溶液接下来添加至乙酸铜

(II) (4.99 g, 25 mmol) 在水-乙醇 (20 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 24 小时, 产生淡蓝色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇洗涤, 然后干燥, 得到 N-亚丙酮酰基丙氨酸根水合铜 (II) 络合物。

通过注射器在氮气氛下向 C_{60} (350 mg, 0.49 mmol) 在邻-二氯苯 (140 ml) 内的溶液中添加 N-亚丙酮酰基丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (0.34 g, 1.96 mmol, 4.0 当量) 在吡啶 (25 ml) 中的溶液。在室温下搅拌溶液混合物 15 小时。加入己烷 (100 ml), 以沉淀出固体产物。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (50 ml) 洗涤, 然后真空干燥。进一步用水、盐水和 CH_3CN (各 20 ml) 洗涤两次, 然后真空干燥, 得到 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸根水合铜 (II) 络合物 (0.53 g), 其为棕色固体。IR_{max} (KBr) 3424 (br, s), 1749 (w), 1716 (w), 1622 (s), 1385 (s), 1218 (w), 1182 (w), 1154 (w), 751, 696, 525。

将 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸根水合铜 (II) 络合物 (0.5 g) 溶解在吡啶 (25 ml) 和水 (25 ml) 的混合物中。在有 Dowex 酸树脂 (50WX8, 2.0 g) 存在时搅拌 2.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.5 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。对滤液进行溶剂蒸发后, 所得的深色固体用乙醇洗涤, 然后真空干燥, 得到 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (0.4 g)。IR_{max} (KBr) 3422 (br, s), 3101 (w), 1779 (w), 1717, 1635 (s), 1488, 1388, 1242, 1162, 1036, 751, 681, 526。用稀盐酸 (2.0 N) 处理 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, 得到包含相应的 N-质子化的 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸的游

离羧酸。IR_{max} (KBr) 3421 (br, s), 3245, 2930, 2859, 2575 (CO₂H), 1723 (s, CO₂H), 1641, 1453, 1414, 1169, 1111 (s), 955 (w), 801, 655 (w), 599 (w), 470。

实施例 2

合成 1-甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸

在锥形烧瓶中加入 DL-酪氨酸 (4.52 g, 25 mmol) 以及水和乙醇 (20 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 20 分钟, 然后加入丙酮酸 (2.2 g, 25 mmol)。在 50°C 和 pH 为 8-10 的碱性条件下搅拌反应混合物 2.0 小时, 其中使用氢氧化钠为滴定剂。所得黄色溶液接下来添加至氯化铜 (II) (3.4 g, 25 mmol) 在水-乙醇 (20 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 24 小时, 产生淡蓝色的固体沉淀。过滤该固体, 用水、乙醇和乙醚洗涤, 然后干燥, 得到 N-亚丙酮酰基酪氨酸根水合铜 (II) 络合物。IR_{max} (KBr) 3490, 3371, 3290, 3151, 3052, 2971, 2932, 1613 (s), 1580, 1520, 1448, 1408, 1335, 1242, 1123, 1070, 891, 848, 810, 744, 705, 600, 539。

或者, 在锥形烧瓶中加入 DL-丙氨酸 (2.27 g, 25 mmol) 以及水和乙醇 (20 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 20 分钟, 然后加入对羟基苯基丙酮酸 (4.5 g, 25 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2.0 小时。所得黄色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (5.0 g, 25 mmol) 在水-乙醇 (20 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 24 小时, 产生蓝绿色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇、乙醚洗涤, 然后干燥, 得到 N-羟基苯基亚丙酮酰基丙氨酸根水合铜(II)络合物。IR_{max}(KBr)3423, 3255, 2975, 2941, 1621 (s), 1518, 1457,

1396, 1363, 1250, 1154, 1122, 859, 848, 792, 778, 715, 678, 576。

通过注射器在氮气气氛下向 C_{60} (500 mg, 0.69 mmol) 在邻一二氯苯 (150 ml) 内的溶液中顺序添加 N-亚丙酮酰基酪氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.04 g, 3.44 mmol, 5.0 当量) 或者 N-羟基苯基亚丙酮酰基-丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.35 g, 4.2 mmol, 6.0 当量) 在吡啶 (40 ml) 中的溶液以及三乙胺。在室温下搅拌溶液混合物 24 小时。除去部分悬浮在溶液中的未反应的铜络合物。加入己烷 (100 ml), 以沉淀出固体产物。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (50 ml) 洗涤, 然后真空干燥。进一步用水、盐水和 CH_3CN (各 20 ml) 洗涤两次, 然后真空干燥, 得到 1-甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸根水合铜 (II) 络合物 (665 mg), 其为棕色固体。

将棕色固体的 1-甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸根水合铜 (II) 络合物 (0.5 g) 溶解在吡啶 (25 ml) 和水 (25 ml) 或邻一二氯苯乙醇的混合物中。在有 Dowex 酸树脂 (50WX8, 2.0 g) 存在时搅拌 4.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.5 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。对滤液进行溶剂蒸发后, 所得的深色固体用乙醇洗涤, 然后真空干燥, 得到产物 1-甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸。IR_{max} (KBr) 3430 (br, s), 2933 (w), 2866, 1659 (s), 1620, 1517, 1442, 1364, 1321, 1237, 1175, 1112, 821, 528。用稀盐酸 (2.0 N) 处理 1-甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, 得到包含相应的 N-质子化的 1-甲基-3-羟基苯基甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二

甲酸的游离羧酸。IR_{max} (KBr) 3401 (br, s), 3230, 2933, 2851, 2800-2500 (br, CO₂H), 1758, 1718, 1646 (s), 1516, 1442, 1363, 1320, 1174, 1036, 991, 822, 504。

实施例 3

合成 1-甲基-3-(3,4-二羟基苯基)甲基-富勒烯并吡咯烷-1,3-二甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 3-(3,4-二羟基苯基)-L-丙氨酸(L-DOPA, 1.0 g, 5.1 mmol) 以及水和乙醇 (10 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 20 分钟, 然后加入丙酮酸 (446 mg, 5.1 mmol)。在 40℃下搅拌反应混合物 2.0 小时。所得黄色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (1.0 g, 5.1 mmol) 在水-乙醇 (10 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 24 小时, 产生淡蓝色的固体沉淀。过滤该固体, 用水、乙醇洗涤, 然后干燥, 得到 N-亚丙酮酰基-3-(3,4-二羟基苯基)丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.02 g)。IR_{max} (KBr) 3412 (br, s), 3251 (br, s), 1615 (s), 1500, 1382, 1282, 1251, 1157, 869, 721, 645。

通过注射器在氮气气氛下向 C₆₀ (100 mg, 0.14 mmol) 在邻-二氯苯 (40 ml) 内的溶液中添加 N-亚丙酮酰基-3-(3,4-二羟基苯基)丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (288 mg, 0.84 mmol, 6.0 当量) 在吡啶 (35 ml) 中的溶液。在 50-60℃下搅拌溶液混合物 15 小时。加入己烷 (100 ml), 以沉淀出固体产物。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (50 ml) 洗涤, 然后真空干燥。进一步用水、盐水和 CH₃CN (各 20 ml) 洗涤两次, 然后

真空干燥，得到 1-甲基-3-(3,4-二羟基苯基)甲基-富勒烯并吡咯烷-1,3-二甲酸根水合铜(II)络合物(150 mg)，其为暗棕色固体。

将棕色固体的 1-甲基-3-(3,4-二羟基苯基)甲基-富勒烯并吡咯烷-1,3-二甲酸根水合铜(II)络合物(150 mg)溶解在吡啶(20 ml)和水(20 ml)的混合物中。在有 Dowex 酸树脂(50WX8, 1.0 g)存在时搅拌 2.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂(50WX8, 1.0 g)再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后，过滤 Dowex 树脂。对滤液进行溶剂蒸发后，所得的深色固体用乙醇洗涤，然后真空干燥，得到产物 1-甲基-3-(3,4-二羟基苯基)甲基-富勒烯并吡咯烷-1,3-二甲酸(200 mg)。IR_{max}(KBr) 3395 (br, s), 2950 (w), 2922 (w), 2800-2500 (br), 1613, 1545, 1470, 1427, 1302, 1187, 1162, 1067 (w), 862, 701 (w), 625 (w), 525。

实施例 4

合成富勒烯并吡咯烷-1,3-二(3-丙酸)-1,3-二甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 L-谷氨酸(1.47 g, 10.0 mmol)以及水和乙醇(20 ml, 2:1)的混合物，并搅拌 20 分钟，然后加入 2-酮基戊二酸(1.46 g, 10.0 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2.0 小时，其中 pH 为 6.0-7.0，并使用氢氧化钠为滴定剂。所得无色溶液接下来添加至乙酸铜(II)(1.99 g, 10.0 mmol)在水-乙醇(10 ml)中的溶液内，然后再搅拌 2 小时，产生淡蓝色的固体沉淀。过滤该固体，用乙醇和乙醚洗涤，然后真空干燥，

得到 N-(2-酮基亚戊二酰基)-L-谷氨酸根水合铜(II)络合物(2.6 g)。IR_{max}(KBr) 3439 (br, s), 3282 (br, s), 2949, 2581, 1623 (s), 1392, 1343, 1231, 1147, 1095, 939, 676, 641。

通过注射器在氮气气氛下向 C₆₀(400 mg, 0.64 mmol)在邻-二氯苯(100 ml)内的溶液中添加 N-(2-酮基亚戊二酰基)-L-谷氨酸根水合铜(II)络合物(1.3 g, 6.0 当量)在吡啶(50 ml)中的溶液。在室温并有 1, 8-二氮杂二环[5. 4. 0]十一碳-7-烯(DBU, 300 mg)存在下搅拌溶液混合物 5 小时。反应结束后, 在反应混合物中加入己烷(100 ml), 以沉淀出固体产物。离心分离该固体沉淀物, 用己烷(50 ml)洗涤, 然后真空干燥。进一步用水、盐水和 CH₃CN(各 20 ml)洗涤两次, 然后真空干燥, 得到富勒烯并吡咯烷-1, 3-二(3-丙酸)-1, 3-二甲酸根水合铜(II)络合物。然后将其溶解在 DMSO(30 ml)中, 并用 Dowex 酸树脂(50WX8, 1.0 g)处理 2.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂(50WX8, 1.0 g)再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。添加乙醚和丙酮的混合物, 由此使固体产物从滤液中沉淀出来。沉淀物用乙醚和丙酮洗涤, 然后真空干燥, 得到产物富勒烯并吡咯烷-1, 3-二(3-丙酸)-1, 3-二甲酸(550 mg)。IR_{max}(KBr)3422 (br, s), 2928 (w), 2857 (w), 1716, 1635 (s), 1435, 1371, 1200 (w), 1018, 952, 527。用稀盐酸(2.0 N)处理富勒烯并吡咯烷-1, 3-二(3-丙酸)-1, 3-二甲酸, 得到包含相应的 N-质子化的富勒烯并吡咯烷-1, 3-二(3-丙酸)-1, 3-二甲酸的游离羧酸。IR_{max}(KBr) 3433 (br, s), 2928, 2853, 2800-2500 (br, CO₂H), 1792 (w), 1721 (s), 1630 (s),

1440, 1411, 1328, 1184, 1004, 949, 764 和 526。

实施例 5

合成 1-甲基-3-硫甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 L-半胱氨酸 (1.21 g, 10.0 mmol) 以及水和乙醇 (20 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 20 分钟, 然后加入丙酮酸 (880 mg, 10.0 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1.0 小时。所得无色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (1.99 g, 10.0 mmol) 在水-乙醇 (10 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 2 小时, 产生深灰色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇和乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 N-亚丙酮酰基-L-半胱氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.6 g)。IR_{max} (KBr) 3447 (br, s), 3221 (br, s), 2994 (w), 2935 (w), 1666, 1625, 1598 (s), 1574 (s), 1423, 1404, 1378, 1315, 1178, 1016, 970, 937, 884, 759, 713 和 642。

通过注射器在氮气氛下向 C₆₀ (400 mg, 0.64 mmol) 在邻-二氯苯 (100 ml) 内的溶液中添加 N-亚丙酮酰基-L-半胱氨酸根水合铜 (II) 络合物 (600 mg, 6.0 当量) 在吡啶 (30 ml) 中的溶液。在室温下搅拌该混合物 10 分钟的短时间, 形成含有悬浮棕色固体的溶液。反应结束后, 加入己烷 (100 ml), 以完全沉淀出固体产物。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (50 ml) 洗涤, 然后真空干燥。然后将其溶解在邻-二氯苯和乙醇 (1: 1, 40 ml) 的混合物中, 并用 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 处理 2.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8,

1.0 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。从滤液中除去乙醇, 在剩余的液体中添加乙醚, 由此使固体产物沉淀。沉淀物用乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 1-甲基-3-硫甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (520 mg), 其为棕色固体。IR_{max} (KBr) 3429 (br, s), 2979 (w), 2935 (w), 1721, 1631 (s), 1540 (w), 1377, 1232, 1180, 955 (w), 767 和 525。

实施例 6

合成 1-甲基-3-羟甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 L-丝氨酸 (1.19 g, 10.0 mmol) 以及水和乙醇 (20 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 20 分钟, 然后加入丙酮酸 (880 mg, 10.0 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2.0 小时。所得无色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (1.99 g, 10.0 mmol) 在水-乙醇 (10 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 2 小时, 产生淡蓝色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇和乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 N-亚丙酮酰基-L-丝氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.7 g)。IR_{max} (KBr) 3369 (br, s), 2988 (w), 1731, 1625 (s), 1398, 1341, 1222, 1199, 1145 (w), 1106, 1073, 957 (w), 894, 857, 723, 648 和 589。

通过注射器在氮气氛下向 C₆₀ (400 mg, 0.64 mmol) 在邻-二氯苯 (100 ml) 内的溶液中添加 N-亚丙酮酰基-L-丝氨酸根水合铜 (II) 络合物 (590 mg, 6.0 当量) 在吡啶 (30 ml) 中的溶液。在室温并有三乙胺存在下搅拌该混合物 12 小时, 以得到包含悬浮棕色固体的溶液。反应结束后,

加入己烷 (100 ml), 以完成固体产物的沉淀。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (50 ml) 洗涤, 然后真空干燥。然后将其溶解在邻-二氯苯和乙醇 (1: 1, 40 ml) 的混合物中, 并用 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 处理 2.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。从滤液中除去乙醇, 在剩余的液体中添加乙醚, 由此使固体产物沉淀。沉淀物用乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 1-甲基-3-羟甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (500 mg), 其为棕色固体。IR_{max} (KBr) 3445 (br, s), 2926 (w), 2853 (w), 1786, 1729, 1633 (s), 1454 (w), 1381, 1168, 1107, 1076, 1042 和 533。用稀盐酸 (2.0 N) 处理 1-甲基-3-羟甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, 得到包含相应的 N-质子化的 1-甲基-3-羟甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸的游离羧酸。IR_{max} (KBr) 3421 (br, s), 3211, 2954, 2800, 2500 (br, CO₂H), 1762, 1719 (CO₂H), 1630 (s), 1438 (w), 1380, 1183, 1112 (w), 1036, 991, 928 (w), 755(w), 625 (2) 和 526。

实施例 7

合成 1-异丁基-3-(邻羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 L-亮氨酸 (2.44 g, 20.0 mmol) 以及水和乙醇 (20 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 20 分钟, 然后加入水杨酸 (2.62 g, 20.0 mmol)。在 50°C 下搅拌反应混合物 5.0 小时, 其中 pH 为 7.0, 并使用氢氧化钠为

滴定剂。所得淡黄色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (4.0 g, 20.0 mmol) 在水-乙醇 (10 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 30 分钟, 产生淡蓝绿色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇和乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 N-(2-羟基亚苄基)-L-亮氨酸根水合铜 (II) 络合物 (4.5 g)。IR_{max} (KBr) 3383 (br, s), 3322 (br, w), 3252 (br, s), 2961, 2912, 2875, 1649 (s), 1628, 1606, 1528, 1451, 1336, 1198, 1147, 1079 (w), 861 (w), 802, 767, 730 和 564。

通过注射器在氮气气氛下向 C₆₀ (1.0 g, 1.3 mmol) 在邻-二氯苯 (300 ml) 内的溶液中添加 N-(2-羟基亚苄基)-L-亮氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.64 g, 5.2 mmol, 4.0 当量) 在吡啶 (100 ml) 中的溶液。在室温并有 1, 8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU, 1.0 mg) 存在下搅拌该混合物 15 小时。反应结束后, 加入己烷 (100 ml), 以完全沉淀出固体产物。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (50 ml) 洗涤, 然后真空干燥, 得到 1.4 g 的产物。然后将其溶解在甲苯和乙醇 (9: 1, 100 ml, 棕色溶液) 中, 并用 Dowex 酸树脂 (50WX8, 2.0 g) 处理 2.0-4.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.5 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。从滤液中除去溶剂, 所得的固体产物用己烷洗涤, 然后真空干燥, 得到 1-异丁基-3-(邻羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸 (900 mg), 其为棕色固体。R_f 为 0.35 (薄层色谱, SiO₂, 甲苯-乙醇/9: 1); IR_{max} (KBr) 3440 (br, s), 2957, 2929, 2866, 1706, 1619, 1575, 1495 (w), 1446, 1387 (w), 1293 (w), 1252, 1228, 1179, 1155, 1043 和 650; m/z 955 (M⁺)。

实施例 8

合成 1-甲基-3-乙基-3', - (邻羟基苯基) -富勒烯并吡咯烷-1-甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 L-丙氨酸 (1.78 g, 20.0 mmol)、分子筛 (4 埃) 和乙醇 (20 ml), 然后加入 2-羟基丙酰苯 (3.0 g, 20.0 mmol)。在回流温度下搅拌反应混合物 24.0 小时, 其中 pH 为 8.0, 并使用氢氧化钠作为滴定剂。所得黄色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (4.0 g, 20.0 mmol) 在水-乙醇 (15 ml, 2: 1) 中的溶液内, 然后再搅拌 2.0 小时, 产生绿色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇和乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 N- (2-羟基亚丙酰苯基) -L-丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (4.0 g)。
IR_{max} (KBr) 3470 (br, s), 3305, 3245, 2981, 2933, 2880, 1622 (s), 1575, 1465, 1401, 1363, 1298, 1142, 1125, 1076, 1028, 928, 857, 788, 709, 672, 618 和 575。

通过注射器在氮气氛下向 C₆₀ (300 mg, 0.4 mmol) 在邻-二氯苯 (100 ml) 内的溶液中添加 N- (2-羟基亚丙酰苯基) -L-丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (590 mg, 1.8 mmol, 4.5 当量) 在吡啶 (30 ml) 中的溶液。在室温并有三乙胺 (0.5 ml) 存在下搅拌该混合物 24 小时, 以得到包含悬浮棕色固体的溶液。反应结束后, 加入己烷 (50 ml), 以完成固体产物的沉淀。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (30 ml) 洗涤, 然后真空干燥。然后将其溶解在邻-二氯苯和乙醇 (1: 1, 40 ml) 的混合物中, 并用 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 处理 2.0 小时。过滤出固体树脂。

剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。从滤液中除去溶剂, 所得的固体产物用己烷、 CH_3CN 洗涤, 然后真空干燥, 得到 1-甲基-3-乙基-3'- (邻羟基苯基) -富勒烯并吡咯烷-1-甲酸 (310 mg), 其为棕色固体。 IR_{max} (KBr) 3435 (br, s), 3089, 2933, 1722 (w), 1625 (s), 1520 (w), 1413, 1364, 1308, 1168, 1118 (s), 1037 (s), 1010 (s), 677 和 528。用稀盐酸 (2.0 N) 处理 1-甲基-3-乙基-3'- (邻羟基苯基) -富勒烯并吡咯烷-1-甲酸, 得到包含相应的 N-质子化的 1-甲基-3-乙基-3'- (邻羟基苯基) -富勒烯并吡咯烷-1-甲酸的游离羧酸。 IR_{max} (KBr) 3427 (br, s), 2950, 2800-2500 (br, CO_2H), 1726 (CO_2H), 1637 (s), 1514, 1418 (w), 1258 (w), 1205, 1119, 1038 和 612。

实施例 9

合成 1-甲基-3- (2, 3, 4-三羟基苯基) -富勒烯并吡咯烷-1-甲酸的 E-异构体

在锥形烧瓶中加入 L-丙氨酸 (0.98 g, 10.0 mmol) 以及水和乙醇 (20 ml, 2: 1) 的混合物, 并搅拌 10 分钟, 然后加入 2, 3, 4-三羟基苯甲醛 (1.54 g, 10.0 mmol)。在 40°C 下搅拌反应混合物 2.0 小时。所得黄色溶液接下来添加至乙酸铜 (II) (2.0 g, 10.0 mmol) 在水-乙醇 (5.0 ml) 中的溶液内, 然后再搅拌 30 分钟, 产生暗绿色的固体沉淀。过滤该固体, 用乙醇和乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 N- (2, 3, 4-三羟基亚苄基) -L-丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (1.95 g)。 IR_{max} (KBr) 3322 (br), 3248

(br), 2919, 2853, 1574 (s), 1484, 1443, 1399, 1320, 1278, 1187 (w), 1098, 1041 (w), 791, 731, 671 和 519。

通过注射器在氮气氛下向 C_{60} (300 mg, 0.4 mmol) 在邻一二氯苯 (100 ml) 内的溶液中添加 N-(2, 3, 4-三羟基亚苄基)-L-丙氨酸根水合铜 (II) 络合物 (630 mg, 2.0 mmol, 5.0 当量) 在吡啶 (30 ml) 中的溶液。在室温下搅拌该混合物 15 小时, 以得到包含悬浮棕色固体的溶液。反应结束后, 加入己烷 (50 ml), 以完成固体产物的沉淀。离心分离该固体沉淀物, 用己烷 (30 ml) 洗涤, 然后真空干燥。然后将其溶解在邻一二氯苯和乙醇 (1: 1, 40 ml) 的混合物中, 并用 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 处理 2.0 小时。过滤出固体树脂。剩余的溶液进一步用新的 Dowex 酸树脂 (50WX8, 1.0 g) 再搅拌 30 分钟。离子交换反应结束后, 过滤 Dowex 树脂。从滤液中除去溶剂, 添加乙醚使固体沉淀。固体沉淀物用己烷洗涤, 然后真空干燥, 得到 1-甲基-3-(2, 3, 4-三羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸 (290 mg), 其为棕色固体。IR_{max} (KBr) 3422 (br, s), 2972, 2927, 2846, 1706 (w), 1635 (s), 1447, 1374, 1314, 1162, 1013, 951 和 526。用稀盐酸 (2.0 N) 处理 1-甲基-3-(2, 3, 4-三羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸, 得到包含相应的 N-质子化的 1-甲基-3-(2, 3, 4-三羟基苯基)-富勒烯并吡咯烷-1-甲酸的游离羧酸。IR_{max} (KBr) 3420 (br, s), 3245 (br), 2978 (w), 2932 (w), 2857 (w), 2800-2500 (br, CO₂H), 1709 (CO₂H), 1636 (s), 1448, 1403, 1178, 1129, 1037, 1011, 952 和 527。

实施例 10

合成 1, 3-二甲基-N-(对溴苄基)富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸酐

在氮气氛下向 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (220 mg, 0.25 mmol) 在邻二氯苯和 DMSO (6: 1, 50 ml) 混合物内的溶液中添加五氧化二磷 (250 mg)。在 50°C 下搅拌混合物 12.0 小时, 以形成脱水酸酐。在反应结束时, 离心分离不溶性的固体。剩余的溶液经过注射器转移至第二个反应烧瓶中, 该烧瓶包含对溴苄基氯 (66 mg, 0.3 mmol) 和三乙胺 (0.1 ml)。在 50°C 和氮气氛下再搅拌混合物 8.0 小时。然后添加乙醚 (50 ml), 以使固体产物沉淀完全。离心分离固体沉淀, 用乙醚 (30 ml)、水、乙醇、然后乙醚顺序洗涤, 接着真空干燥, 得到 1, 3-二甲基-N-(对溴苄基)富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸酐 (180 mg), 其为棕色固体。¹H NMR (两个酰胺异构体是等量的): 1.14 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 7.75 (dd, 4H), 8.15 (dd, 4H); IR_{max} (KBr) 3402 (br, s), 2984, 2925, 1787 (w), 1737 (s), 1630, 1591, 1513 (w), 1399, 1255, 1173, 1094, 1071, 1008, 751 和 527。

实施例 11

合成寡聚[1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 N-酰胺]

在氮气氛下向 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (220 mg, 0.25 mmol) 在邻二氯苯和 DMSO (6: 1, 50 ml) 混合物内的溶液中添加五氧化二磷 (250 mg)。在 50°C 下搅拌混合物 12.0 小时, 以形成脱水酸酐。在反应结束时, 离心分离不溶性的固体。剩余的溶液经过注射

器转移至第二个反应烧瓶中，该烧瓶包含 1, 8-二氮杂二环[5. 4. 0]十一碳-7-烯 (DBU, 1.0 g)。在 100°C 和氮气氛下再搅拌混合物 24.0 小时，得到棕黑色溶液。然后添加乙醚 (50 ml)，以使固体产物沉淀完全。离心分离固体沉淀，用乙醚 (30 ml)、乙醇、然后乙醚顺序洗涤两次。用在 THF 中的稀盐酸 (2 N) 处理，用 THF 洗涤，然后真空干燥，得到寡聚[1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 N-酰胺] (165 mg)，其为暗棕色固体。IR_{max} (KBr) 3402 (br, s), 2931, 2861, 1712 (w), 1661 (s), 1613, 1442, 1372, 1324, 1156 (s), 1036 (s), 990, 675, 611。

实施例 12

合成 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, C₆₀[C(CH₃)CO₂H]₂NCO-CH₂CH₂CO₂H

在氮气氛下向 1, 3-二甲基-富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (440 mg, 0.5 mmol) 在邻二氯苯和 DMSO (6: 1, 80 ml) 混合物内的溶液中添加琥珀酸酐 (100 mg) 和 1, 8-二氮杂二环[5. 4. 0]十一碳-7-烯 (DBU, 1.0 g)。在 30°C 下搅拌混合物 4.0 小时。在反应结束时，用稀盐酸 (2 N) 处理溶液。然后添加乙醚 (50 ml)，以使固体产物沉淀完全。离心分离固体沉淀，用乙醚 (30 ml)、水、然后乙醚顺序洗涤两次，接着真空干燥，得到 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二羧酸 (480 mg)，其为暗棕色固体。IR_{max} (KBr) 3426 (br, s), 2930, 2595 (br, CO₂H), 1752 (w), 1718 (s, CO₂H), 1626, 1402, 1180, 1086, 1000, 773 (w), 653 (w), 525 (w)。

实施例 13

合成三（十六苯胺基）-1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, $C_{60}[C(CH_3)CO-(NH-C_6H_4-N=C_6H_4=N-C_6H_4-NH-C_6H_4)_4-H]_2NCO-CH_2CH_2CO-(NH-C_6H_4-N=C_6H_4=N-C_6H_4-NH-C_6H_4)_4-H$

在氮气氛下向 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, $C_{60}[C(CH_3)CO_2H]_2NCO-CH_2CH_2CO_2H$ (498 mg, 0.5 mmol) 在邻二氯苯和 DMSO (6: 1, 100 ml) 混合物内的溶液中添加十六苯胺 (翠绿亚胺碱形式, 2.2 g, 1.5 mmol)、1, 3-二环己基碳化二亚胺 (DCC, 340 mg, 1.65 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (BtOH, 223 mg, 1.65 mmol)。在 40°C 下搅拌混合物 24.0 小时。在反应结束时, 在溶液中添加乙醚 (100 ml), 以使固体产物沉淀完全。离心分离固体沉淀, 用氨水处理, 用水和乙醚洗涤两次, 接着真空干燥, 得到三（十六苯胺基）-1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (2.5 g), 其为暗蓝色固体。IR_{max} (KBr) 3433 (br, s), 3284, 2932 (w), 2859 (w), 1596, 1506 (s), 1305, 1252, 1150, 822, 749, 696, 506。

实施例 14

合成三（甘氨酸甘氨酸基）-1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, $C_{60}[C(CH_3)CO-(NHCH_2CO-NHCH_2CO_2H)]_2NCO-CH_2CH_2CO-NHCH_2CO-NHCH_2CO_2H$

在氮气氛下向 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1,

3-二甲酸, $C_{60}[C(CH_3)CO_2H]_2NCO-CH_2CH_2CO_2H$ (498 mg, 0.5 mmol) 在邻二氯苯和 DMSO (6: 1, 100 ml) 混合物内的溶液中添加甘氨酸 (198 mg, 1.5 mmol)、1, 3-二环己基碳化二亚胺 (DCC, 340 mg, 1.65 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (BtOH, 223 mg, 1.65 mmol)。在 40°C 下搅拌混合物 24.0 小时。在反应结束时, 在溶液中添加乙醚 (100 ml), 以使固体产物沉淀完全。离心分离固体沉淀, 用稀盐酸 (2.0 N) 处理, 用水和乙醚洗涤两次, 接着真空干燥, 得到三 (甘氨酸甘氨酸基) -1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸 (480 mg), 其为暗棕色固体。IR_{max} (KBr) 3431 (br, s), 2929 (w), 2860 (w), 1773, 1701, 1654 (s), 1550, 1391, 1227, 1178, 1056 (w), 999 (w), 527。

实施例 15

亲水性富勒烯衍生物的高游离基清除效力的检测

黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶的酶体系对于产生超氧化物游离基 (O_2^-) 是特别有效的。超氧化物游离基与细胞色素(Fe^{+3})C 的反应可导致还原细胞色素(Fe^{+2})C 的产生, 该还原产物在 550 nm 处表现出可观的光吸收。因此, 还原细胞色素(Fe^{+2})C 之检测到的光吸收强度与细胞色素(Fe^{+3})C 反应的超氧化物游离基的量有相关关系。亲水性富勒烯衍生物在生物介质中清除超氧化物游离基则抑制了还原细胞色素(Fe^{+2})C 的形成, 并由此降低了 550 nm 处的光吸收度。

在一个试验中, 将黄嘌呤 (50 M) 添加在生理介质 (3 ml) 中, 该介质的 pH 为 7.8, 并包含细胞色素 C (10 M)、乙二胺四乙酸 (EDTA)

(10 mM) 和磷酸盐缓冲液 (50 mM)。在该混合物中添加黄嘌呤氧化酶, 该酶的量足以诱导每 5 分钟 0.025 单位的 550 nm 处的光吸收 (McCord 等人, J. Biol. Chem. 1969, 244, 6049)。随后, 分别添加浓度为 0、5.0、10.0、25.0、50 和 100 M 在实施例 12 中制得的 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, $C_{60}[C(CH_3)CO_2H]_2NCO-CH_2CH_2CO_2H$, 并记录还原细胞色素 C 的吸收强度。在 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸的剂量为 25 和 100 M 时, 还原细胞色素 C 分别快速下降约为对照的 50% 和 20%。这些结果足以证实 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸抑制细胞色素 C 的还原, 即有效清除超氧化物游离基。

实施例 16

体外研究了在上述实施例 12 中制得的 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸, $C_{60}[C(CH_3)CO_2H]_2NCO-CH_2CH_2CO_2H$ 在光照射时对纤维肉瘤肿瘤细胞的生长抑制作用。

纤维肉瘤肿瘤细胞 (0.5 ml, 4×10^4 /ml, CCRC 60037) 在 24 孔板上于 MEM 培养基中生长 24 小时。在 24 小时的时间内用浓度为 0.0、2.5、5.0、7.5 和 10.0 M 的 1, 3-二甲基-N-succinamito 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸处理。除去 MEM 培养基, 并用新的培养基 (1.0 ml) 替换。含细胞的板暴露于荧光光源 (27 W), 距离为 5-6 cm, 时间为 10、20、40 和 60 分钟。所述板然后在培养箱中于 37°C 下保持 48 小时。通过 MTT 分析法使用 540 nm 处的光吸收对各板的细胞存活率进行测量。数据表明

在使用浓度仅为 2.5 M 的 1, 3-二甲基-N-succinamido 富勒烯并吡咯烷-1, 3-二甲酸、光照射时间超过 20 分钟时, 肿瘤细胞数量快速下降。这些结果证实在光照射时对纤维肉瘤肿瘤细胞具有非常高的生长抑制效力。

通过以上描述, 本领域技术人员可容易地确定本发明的基本特征, 而且在不偏离本发明的精髓和范围的情况下, 还可对本发明进行各种改变和改进, 使其适应各种应用和条件。因此, 其他实施方案也在权利要求书的范围内。