



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104557951 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201410798844. 5

(22) 申请日 2014. 12. 19

(71) 申请人 武汉科技大学

地址 430081 湖北省武汉市青山区和平大道  
947 号

(72) 发明人 刘思敏 杨习然 龚晚君

(74) 专利代理机构 湖北武汉永嘉专利代理有限  
公司 42102

代理人 唐万荣

(51) Int. Cl.

C07D 487/22(2006. 01)

C08G 12/12(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

### (54) 发明名称

制备高纯葫芦 [10] 脲的方法

### (57) 摘要

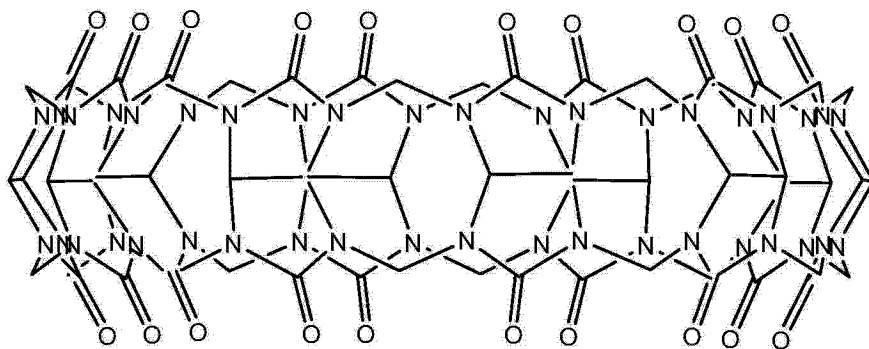
本发明公开了一种制备高纯葫芦 [10] 脲的方法。通过甘脲和多聚甲醛在浓盐酸介质中反应, 制备得到含葫芦 [5] 脲 @ 葫芦 [10] 脲的不溶性固体并干燥; 将不溶性固体溶解在 6M 盐酸中, 加入客体 G 的水溶液, 超声震荡、静置得到白色沉淀, 离心干燥得 G@ 葫芦 [10] 脲白色固体; 将白色固体置于二甲亚砜中, 除去 G@ 葫芦 [10] 脲白色固体中的客体 G, 得到高纯葫芦 [10] 脲。制备的葫芦脲粗产物被直接用于制备葫芦 [10] 脲与客体的包合物, 无需使用极难纯化得到的纯葫芦 [5] 脲 @ 葫芦 [10] 脲; 并且, 所使用的客体都是便宜易得的商业化产品, 后续的客体的移除只需简单的萃取操作。

1. 制备高纯葫芦 [10] 脲的方法, 其特征在于包括以下步骤:

1) 通过甘脲和多聚甲醛在浓盐酸介质中反应, 制备得到含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体并干燥;

2) 将不溶性固体溶解在 6M 盐酸中, 加入客体 G 的水溶液, 超声震荡、静置得到白色沉淀, 离心干燥得 G@CB[10] 白色固体;

3) 将白色固体置于二甲亚砆中, 除去 G@CB[10] 白色固体中的客体 G, 得到高纯葫芦 [10] 脲; 其分子结构式如式 1 所示:



式 1。

2. 如权利要求 1 所述制备高纯葫芦 [10] 脲的方法, 其特征在于还包括如下步骤:

将步骤 1) 所得含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体在 3M 盐酸中搅拌溶解过滤, 重复 2 ~ 3 次并收集滤液; 减压浓缩, 甲醇沉淀、干燥, 得到不溶性固体。

3. 如权利要求 1 所述制备高纯葫芦 [10] 脲的方法, 其特征在于步骤 1) 所述含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体制备过程如下:

将甘脲和多聚甲醛分散在浓盐酸介质中, 甘脲和多聚甲醛的摩尔比为 1:2, 110-120℃ 加热回流 9 ~ 12h, 静置冷却; 搅拌下将反应液缓慢倒入水 / 甲醇体积比 1/6 的溶液中, 搅拌 1 ~ 2h 得淡黄色沉淀, 过滤、干燥得葫芦脲的粗产物; 用水反复搅拌洗涤, 干燥得到含 CB[5]@CB[10] 不溶性固体。

4. 如权利要求 1 所述制备高纯葫芦 [10] 脲的方法, 其特征在于步骤 3) 中除去 G@CB[10] 白色固体中的客体 G 具体过程如下: 在 80℃ 加热 15 ~ 20h, 冷却、离心所得固体依次甲醇洗涤、水洗、干燥得白色固体 CB[10]; 或者重复超声、离心, 所得固体依次甲醇洗涤、水洗、干燥得白色固体葫芦 [10] 脲。

5. 如权利要求 1 所述制备高纯葫芦 [10] 脲的方法, 其特征在于所述客体 G 为 3, 5-二甲基金刚烷胺盐酸盐、1-金刚烷胺盐酸盐、N-甲基-1-金刚烷胺盐酸盐、N,N'-二甲基-1-金刚烷胺盐酸盐、1-金刚烷甲胺盐酸盐、1-金刚烷乙胺盐酸盐、N,N'-二甲基-2-金刚烷胺盐酸盐中的任意一种。

6. 如权利要求 1 所述制备高纯葫芦 [10] 脲的方法, 其特征在于所述客体 G 为 3, 5-二甲基金刚烷胺盐酸盐或 1-金刚烷胺盐酸盐。

## 制备高纯葫芦 [10] 脲的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机合成和超分子化学领域,具体涉及一种大环主体化合物葫芦脲家族中高纯葫芦 [10] 脲的制备方法。

### 背景技术

[0002] 葫芦脲最先由 Behrend 课题组于 1905 年通过甘脲 - 甲醛在浓硫酸条件下缩聚制备,但当时未成功鉴定其结构 (Liebigs. Ann. Chem. 1905, 339, 1)。直到 1981 年 Mock 课题组通过 X- 射线单晶衍射方法确证该大环化合物是甘脲单元通过亚甲基桥连的环状六聚体,因其形状类似葫芦科植物的外形,因此命名为 Cucurbit[6]uril (CB[6]) (J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7367-7368),中文简称葫芦 [6] 脲或瓜 [6] 环。2000 年 Day 和 Kim 课题组几乎同时报道了另外三种葫芦脲的同系物 - 葫芦 [5] 脲 (CB[5]), 葫芦 [7] 脲 (CB[7]), 葫芦 [8] 脲 (CB[8])。Day 课题组甚至发现了包结了葫芦 [5] 脲的葫芦 [10] 脲 (CB[5]@CB[10]) (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 275-277)。Isaacs 课题组合成分离出一系列结构特异的新型葫芦脲,如 2005 年报道了内凹葫芦脲 (iCB[6], iCB[7]),并与 2005 年报道了分离得到葫芦 [10] 脲 (CB[10])。2013 年陶朱课题组报道了目前葫芦脲家族中具有最大聚合度的葫芦 [14] 脲 (CB[14]) (Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7252-7255)。葫芦脲 (cucurbit[n]uril,  $n = 5 \sim 8, 10, 14$ , 简称 CB[n]) 是超分子化学中继冠醚、环糊精、杯芳烃之后备受关注的一类新型大环主体分子。葫芦脲拥有疏水性的内部空腔,可以包结有机分子;空腔两端环绕多个羰基可成为阳离子结合位点,可通过离子 - 偶极作用及脲羰基的氢键作用对多种有机阳离子、金属离子具有选择性包结配位能力,在分子识别、分子组装以及超分子催化、药物载体及纳米技术等领域具有广阔的应用前景。

[0003] 目前为止,在葫芦脲家族中, CB[10] 具有最大的空腔体积 (CB[14] 虽然具有最大聚合度,但其自身张力过大,其构型发生扭转,其空腔体积反而较小),能包结如葫芦 [5] 脲 CB[5]、杯芳烃、卟啉等大分子化合物。目前,已经有相关文献报道了葫芦 [10] 脲 (CB[10]) 的制备方法,如 Isaacs 课题组 (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16798-16799) 和 Day 课题组 (Dalton transactions 2010, 39, 2078-2086),都是采取加入客体 G 置换掉 CB[5],再通过物理或化学方法除掉客体 G。这两种方法中均使用纯 CB[5]@CB[10] 作为原料,而 CB[5]@CB[10] 在葫芦脲粗产物中含量低,其在酸性条件下的溶解度与其它 CB 差别不明显,分离纯化极其困难;同时,Isaacs 课题组使用的客体是实验室多步合成的三聚氰胺衍生物;再者,两种分离方法中在移除客体 G 过程中的操作较为复杂,收率中等。

[0004] 葫芦脲主体分子中,具有更大空腔的葫芦脲如 CB[8] 的研究目前十分活跃。CB[10] 虽然表现出非常特异的识别性质,但对于它的研究报道最少,究其原因正是因为其分离纯化的不易。因此建立一种简便、高效的制备分离纯化葫芦 [10] 脲的方法十分有必要。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种经济高效的制备高纯葫芦 [10] 脲的方法。

[0006] 为达到上述目的,本发明所采用技术方案如下:

[0007] 制备高纯葫芦 [10] 脲的方法,包括以下步骤:

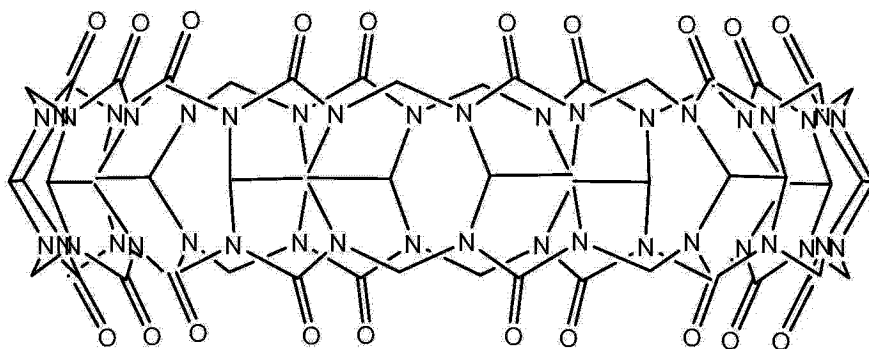
[0008] 1) 通过甘脲和多聚甲醛在浓盐酸介质中反应,制备得到含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体并干燥;

[0009] 2) 将不溶性固体溶解在 6M 盐酸中,加入客体 G 的水溶液,超声震荡、静置得到白色沉淀,离心干燥得 G@CB[10] 白色固体;

[0010] 3) 将白色固体置于二甲亚砜中,除去 G@CB[10] 白色固体中的客体 G,得到 CB[10];

[0011] 其分子结构式如式 1 所示:

[0012]



式 1。

[0013] 按上述方案,还包括如下步骤:

[0014] 将步骤 1) 所得含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体在 3M 盐酸中搅拌溶解过滤,重复 2 ~ 3 次并收集滤液;减压浓缩,甲醇沉淀、干燥得到不溶性固体。

[0015] 按上述方案,步骤 1) 所述含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体制备过程如下:

[0016] 将甘脲和多聚甲醛分散在浓盐酸介质中,甘脲和多聚甲醛的摩尔比为 1:2, 110-120℃加热回流 9 ~ 12h,静置冷却;搅拌下将反应液缓慢倒入水/甲醇体积比 1/6 的溶液中,搅拌 1 ~ 2h 得淡黄色沉淀,过滤、干燥得葫芦脲的粗产物;用大量水反复搅拌洗涤,干燥得到含 CB[5]@CB[10] 不溶性固体。

[0017] 按上述方案,步骤 3) 除去 G@CB[10] 白色固体中的客体 G 过程如下:在 80℃加热 15 ~ 20h,冷却、离心所得固体依次甲醇洗涤、水洗、干燥得白色固体 CB[10];或者重复超声、离心,所得固体依次甲醇洗涤、水洗、干燥得白色固体 CB[10]。

[0018] 按上述方案,所述客体 G 为 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐、1-金刚烷胺盐酸盐、N-甲基-1-金刚烷胺盐酸盐、N,N'-二甲基-1-金刚烷胺盐酸盐、1-金刚烷甲胺盐酸盐、1-金刚烷乙胺盐酸盐、N,N'-二甲基-2-金刚烷胺盐酸盐中的任意一种。

[0019] 按上述方案,所述客体 G 为 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐或 1-金刚烷胺盐酸盐。

[0020] 本发明有益效果如下:

[0021] 本发明中,制备的葫芦脲粗产物(主要含 CB[6]、CB[8]、CB[5]@CB[10])被直接用于制备 CB[10] 与客体的包合物 G@CB[10],无需使用极难纯化得到的纯 CB[5]@CB[10];并且,所使用的客体 G 都是便宜易得的商业化产品;后续的客体的移除只需简单的萃取操作。

[0022] 本发明中所用客体都可实现替换 CB[5]@CB[10] 中的 CB[5],并与 CB[10] 形成 G@

CB[10] 沉淀。

[0023] 本发明专利所使用的制备纯化 CB[10] 的方法具有简易快速、经济、高效等特点；此纯化方法的建立，将对 CB[10] 的研究进程起到巨大的推动作用。

### 附图说明

[0024] 附图 1:CB[5]@CB[10] 和 3.5 当量 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐在 20% 氘代盐酸 (20% DCl/D<sub>2</sub>O) 中混合超声后所得的 <sup>1</sup>H 核磁共振谱图见附图。

[0025] 附图 2:实施例 1 所得 CB[10] 在 20% DCl/D<sub>2</sub>O 中的 <sup>1</sup>H 核磁共振谱图。

[0026] 附图 3:实施例 1 所得 CB[10] 和甲基紫精 (MV<sup>2+</sup>) 在重水 (D<sub>2</sub>O) 中的 <sup>1</sup>H 核磁共振谱图。

[0027] 附图 4:本发明制备高纯葫芦 [10] 脉示意图。

### 具体实施方式

[0028] 以下实施例进一步阐释本发明的技术方案，但不作为对本发明保护范围的限制。

[0029] 本发明制备高纯葫芦 [10] 脉的过程如下（参照附图 4 所示）：

[0030] 将甘脲和多聚甲醛分散在浓盐酸介质中，甘脲和多聚甲醛的摩尔比为 1:2，110-120℃ 加热回流 9 ~ 12h，静置冷却；搅拌下将反应液缓慢倒入水 / 甲醇体积比 1/6 的溶液中，搅拌 1 ~ 2h 得淡黄色沉淀，过滤、干燥得葫芦脉的粗产物；用大量水反复搅拌洗涤，干燥得到含 CB[5]@CB[10] 不溶性固体。

[0031] 将不溶性固体溶解在 6M 盐酸中，加入客体 G 的水溶液，超声震荡、静置得到白色沉淀，离心干燥得 G@CB[10] 白色固体。

[0032] 或者将所得含 CB[5]@CB[10] 的不溶性固体在 3M 盐酸中搅拌溶解过滤，重复 2 ~ 3 次并收集滤液；减压浓缩，甲醇沉淀、干燥得到不溶性固体。再将其溶解在 6M 盐酸中，加入客体 G 的水溶液，超声震荡、静置得到白色沉淀，离心干燥得 G@CB[10] 白色固体。预先使用 3M 盐酸处理分离出大量 CB[8]，客体 G 的用量大大减少；同时 G 与 CB[6] 及 iCB[6] 无法形成包合物，不会对后续 CB[6] 及 iCB[6] 的纯化带来影响。

[0033] 将白色固体置于二甲亚砜中，在 80℃ 加热 15 ~ 20h，冷却、离心所得固体依次甲醇洗涤、水洗、干燥得白色固体，即为 CB[10]。

[0034] 其中，客体 G 可以为 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐、1-金刚烷胺盐酸盐、N-甲基-1-金刚烷胺盐酸盐、N,N'-二甲基-1-金刚烷胺盐酸盐、1-金刚烷甲胺盐酸盐、1-金刚烷乙胺盐酸盐、N,N'-二甲基-2-金刚烷胺盐酸盐中的任意一种。

[0035] 优先使用 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐或 1-金刚烷胺盐酸盐。沉淀效果最佳的客体为 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐，而 1-金刚烷胺盐酸盐为最廉价易得的客体。

[0036] 本发明中，制备的含 CB[5]@CB[10] 不溶性固体（主要含 CB[6]、CB[8]、CB[5]@CB[10]，所得的水溶液浓缩后经甲醇沉淀所得固体干燥，其主要成份是 CB[5]，CB[7]，少量 iCB[7]）被直接用于制备 CB[10] 与客体的包合物 G@CB[10]，无需使用极难纯化得到的纯 CB[5]@CB[10]；并且，所使用的客体 G 替换 CB[5]@CB[10] 中的 CB[5]，并与 CB[10] 形成 G@CB[10] 沉淀，其都是便宜易得的商业化产品；后续的客体的移除只需简单的萃取操作。具有简易快速、经济、高效等特点；本发明将对 CB[10] 的研究进程起到巨大的推动作用。

**[0037] 实施例 1**

**[0038]** 1) 将甘脲和多聚甲醛分散在浓盐酸介质中,甘脲和多聚甲醛的摩尔比为 1:2, 115℃加热回流 9-12h,静置冷却;搅拌下将反应液缓慢倒入水/甲醇体积比 1/6 的溶液中,搅拌 2h 得淡黄色沉淀,过滤、干燥得葫芦脲的粗产物;用大量水反复搅拌洗涤,干燥得到含 CB[5]@CB[10] 葫芦脲粗产物。

**[0039]** 2) 采用下述 2 种之一:

**[0040]** a、将所得葫芦脲粗产物在 3M 盐酸中搅拌溶解过滤,重复 2~3 次并收集滤液;减压浓缩,甲醇沉淀、干燥;此时的样品已除掉 CB[5]、CB[7] 以及大量的 CB[8],主要成份是 CB[6], CB[5]@CB[10], iCB[6] 和少量 CB[8];取处理过的葫芦脲粗产物 (300.3mg) 溶解在 6M 盐酸中 (5mL),加入 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐 (24.0mg) 水溶液 (浓度为 34mg/mL),超声 40 分钟 (功率 150W、频率 40kHz),静置 7~12h;离心,沉淀依次用 3mL 6M 盐酸、水洗两遍,真空干燥过夜,得到白色固体 20.3mg。

**[0041]** b、将所得葫芦脲粗产物 (已大量水洗除掉 CB[5]、CB[7],主要成份是 CB[6], CB[8], CB[5]@CB[10], 少量 iCB[6]) (1.00g) 溶解在 6M 盐酸中 (12mL),过滤除去少量不溶性杂质,加入 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐 (24.0mg) 水溶液 (浓度为 34mg/mL),超声 40 分钟 (功率 150W、频率 40kHz),静置 7~12h;离心,沉淀依次用 8mL 6M 盐酸、水洗两遍,真空干燥过夜,得到白色固体 56.0mg。

**[0042]** 3) 取白色固体 (203.4mg) 和 10mL 二甲亚砜混合后,80℃加热搅拌 20h,冷却后离心;再重复此操作一次;离心所得固体依次用 8mL 甲醇超声洗涤 3 次,8mL 水洗 2 次,4mL 水洗两次,离心所得固体真空干燥过夜,得 129.6mg 白色固体 CB[10],收率为 72%。

**[0043] 实施例 2**

**[0044]** 将甘脲和多聚甲醛分散在浓盐酸介质中,甘脲和多聚甲醛的摩尔比为 1:2, 115℃加热回流 9-12h,静置冷却;搅拌下将反应液缓慢倒入水/甲醇体积比 1/6 的溶液中,搅拌 2h 得淡黄色沉淀,过滤、干燥得葫芦脲的粗产物;用大量水反复搅拌洗涤,干燥得到含 CB[5]@CB[10] 葫芦脲粗产物。

**[0045]** 将所得葫芦脲粗产物在 3M 盐酸中搅拌溶解过滤,重复 2~3 次并收集滤液;减压浓缩,甲醇沉淀、干燥;此时已除掉 CB[5]、CB[7] 以及大量的 CB[8],主要成份是 CB[6], CB[5]@CB[10], iCB[6] 和少量 CB[8]。然后将处理过的葫芦脲粗产物 (298.6mg) 溶解在 6M 盐酸中 (5mL),加入高浓度金刚烷胺盐酸盐 (51.0mg) 水溶液 (浓度为 43mg/mL),超声 20 分钟 (功率 150W、频率 40kHz),静置 7~12h;离心,沉淀依次用 3mL 6M 盐酸、水洗两遍,真空干燥过夜得白色固体 19.8mg。

**[0046]** 取白色固体 (200.0mg) 和 10mL 二甲亚砜混合后,超声 20 分钟后离心,重复此操作三次;离心所得固体依次用 8mL 甲醇洗 3 次,8mL 水洗 2 次,4mL 水洗两次,离心所得固体真空干燥过夜,得 135.3mg 白色固体 CB[10],收率为 75%。

**[0047] 实施例 3**

**[0048]** 取纯 CB[5]@CB[10] (20.2mg) 溶解在 6M 盐酸中 (1mL),加入高浓度 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐 (6.1mg, 3.5eq) 水溶液,超声 20 分钟,静置 7~12h;离心,沉淀依次用 2mL 6M 盐酸、水洗两遍,真空干燥过夜得白色固体 14.7mg,收率为 96%。

**[0049]** 取纯 CB[5]@CB[10] 和 3.5 当量 3,5-二甲基金刚烷胺盐酸盐在 20% 氘代盐酸

(20% DCI/D<sub>2</sub>O) 中混合超声后所得的 <sup>1</sup>H 核磁共振谱图见附图 1 所示。图谱表明, CB[10] 全部与客体形成不溶性包合物沉淀, 因此只能观测到自由的 CB[5] 和过量客体的核磁氢谱。

[0050] 取实施例 1 所得 CB[10] 在 20% DCI/D<sub>2</sub>O 中的 <sup>1</sup>H 核磁共振谱图, 见附图 2 所示。CB[10] 不溶于水, 但可用一定浓度的氘代盐酸溶解后检测其核磁信号; 三组特征峰与文献报道一致, 且附近并无小峰, 表明其纯度极高。

[0051] 取实施例 1 所得 CB[10] 和甲基紫精 (MV<sup>2+</sup>) 在重水 (D<sub>2</sub>O) 中的 <sup>1</sup>H 核磁共振谱图, 见附图 3 所示。CB[10] 不溶于水, 但与甲基紫精形成包合物后易溶于水; 谱图中化学位移为 4.2、5.5 以及 5.8ppm 处的信号峰对应于 CB[10] 的三组不同质子信号; 谱图表明 CB[10] 纯度极高。

[0052] 本发明所列举的各原料, 以及本发明各原料的上下限、区间取值, 以及工艺参数 (如温度、时间等) 的上下限、区间取值都能实现本发明, 在此不一一列举实施例。

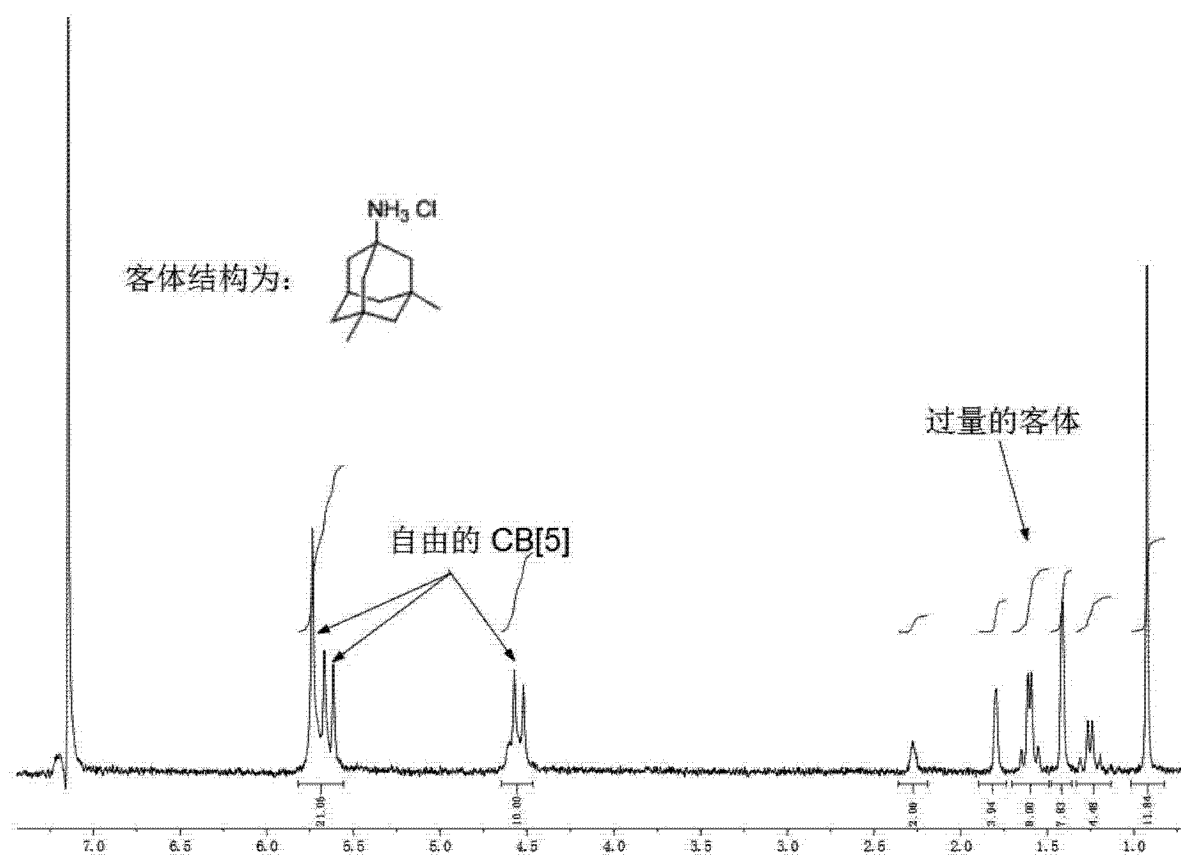


图 1



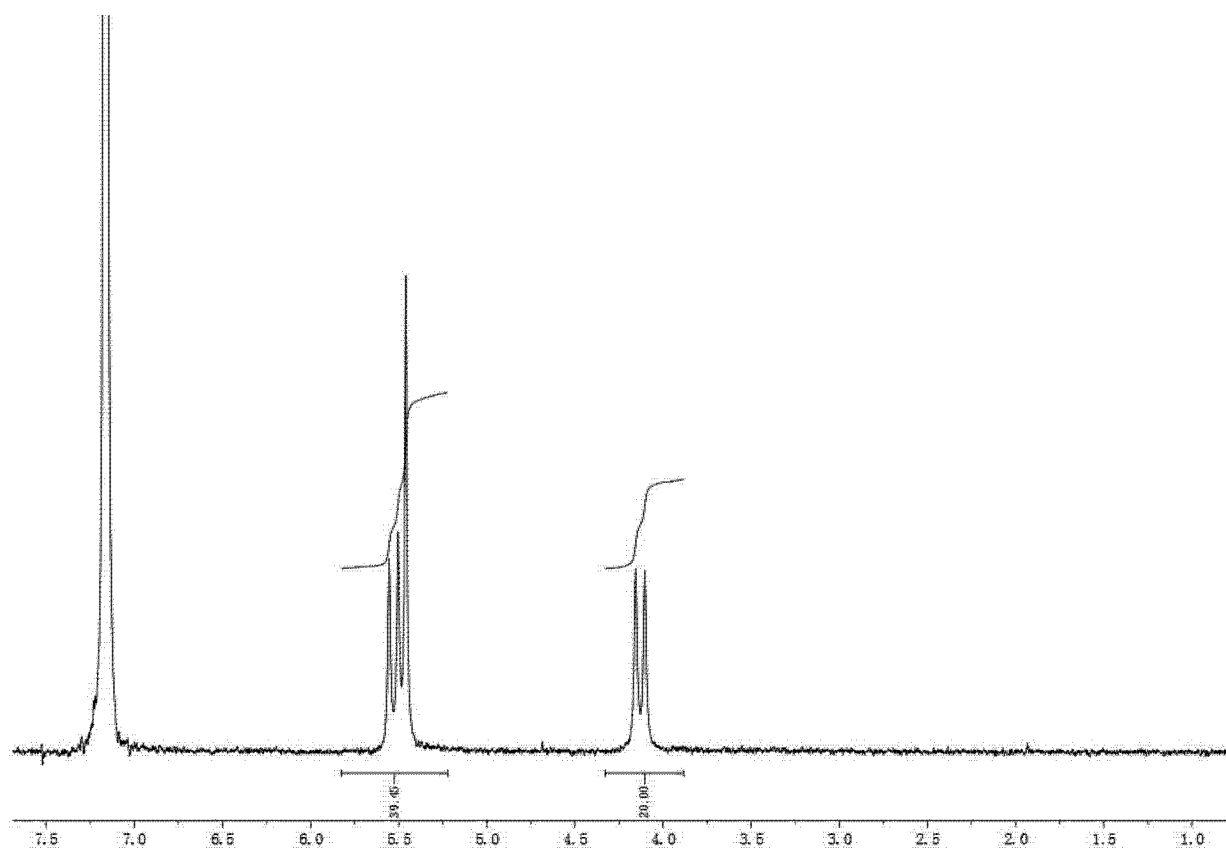


图 2

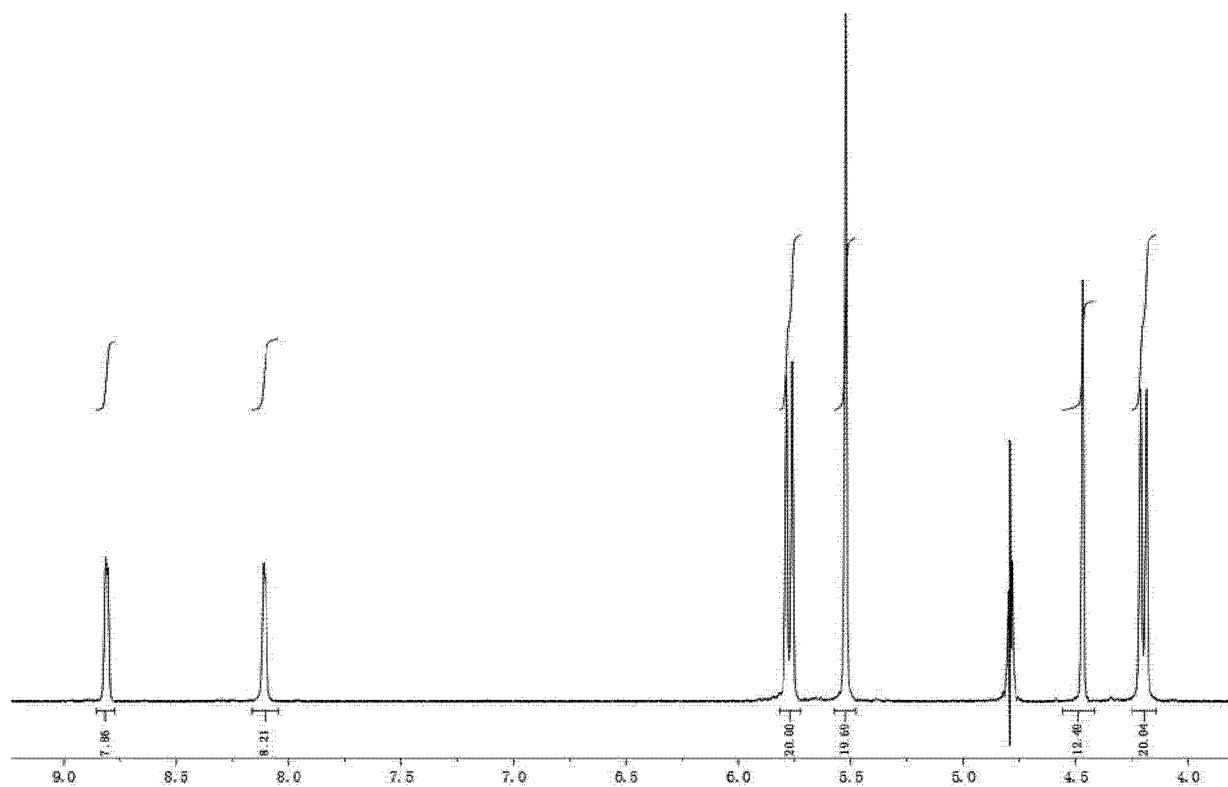


图 3

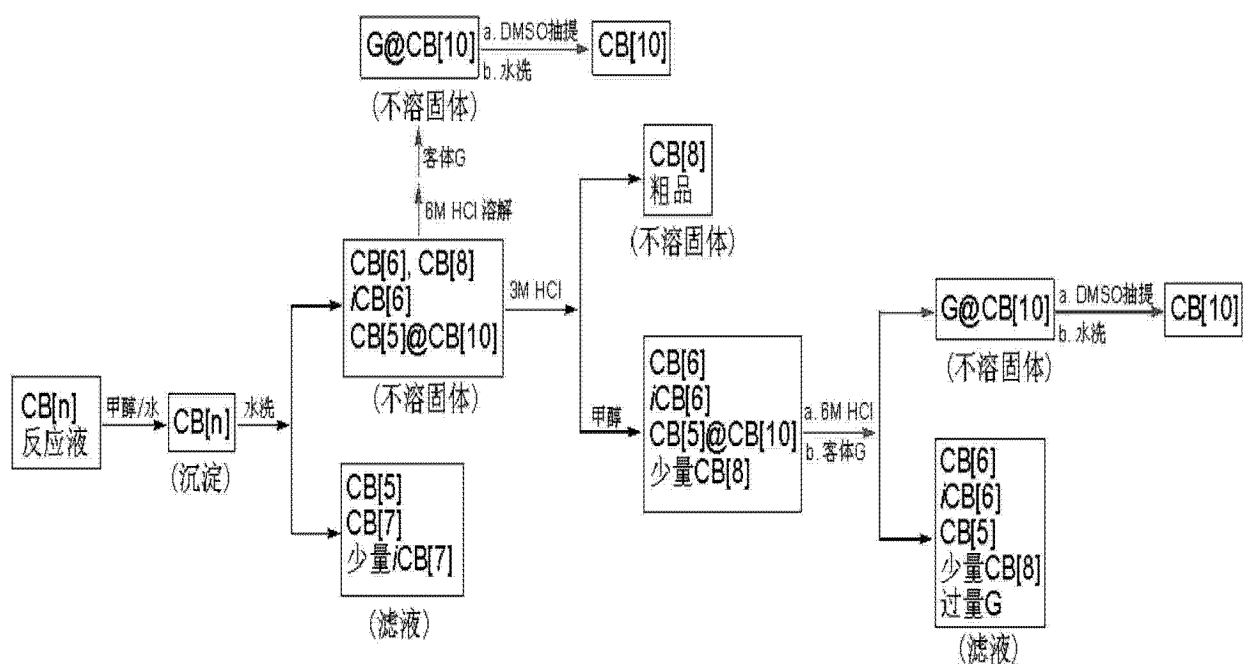


图 4