



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95100844.7

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

[43]公开日 1996年10月23日

C07F 7/30

[22]申请日 95.3.20

[71]申请人 中国科学院长春应用化学研究所  
地址 130022吉林省长春市斯大林大街109号

[72]发明人 张树功 刘启民

[74]专利代理机构 中国科学院长春专利事务所  
代理人 曹桂珍

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 水溶性双有机取代锗化合物的合成

[57]摘要

本发明属于水溶性双有机取代锗化合物的合成方法。

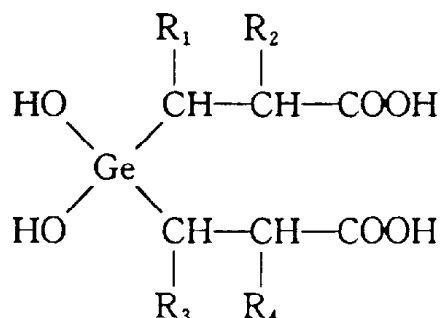
本发明选用有机锗倍半氧化物为起始原料，在浓度为0—10mol/L盐酸溶液中还原，加成反应，制备出水溶性双有机取代锗的化合物。

该类化合物具有很高的水溶性，并具有较好的热稳定性，在空气中长期放置结构性质不变。

该类化合物有希望成为抗癌剂或免疫调节剂而得到应用。

# 权 利 要 求 书

1. 一种水溶性双有机取代锗化合物的合成方法,其特征在于选用有机锗倍半氧化物为起始原料合成具有下列结构的有机锗系列化合物:



其中  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  为 H,  $-\text{CH}_3$  基团,合成步骤如下:

1. 在浓度为 0—10mol/L 盐酸溶液中,用 Zn 粉或  $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  或  $\text{H}_3\text{PO}_2$  溶液作还原剂,还原有机锗倍半氧化物包括 Ge-132,羧异丙基锗倍半氧化物, $\alpha$ -甲基羧乙基锗倍半氧化物,还原反应温度 50—100℃,还原剂与有机锗倍半氧化物的摩尔比为 1~6,还原反应时间 0.5—6 小时,还原后得澄清溶液;

2. 将澄清溶液在持续加热 50—100℃ 搅拌的条件下,滴加不饱和羧酸,羧酸与被还原倍半氧化物的用量比为 1—4(摩尔比),滴加完毕后,继续搅拌加热 50—100℃ 反应 2—20 小时,反应后的溶液经放置,析出晶状固体或胶状固体,收集固体;

3. 将固体溶于水、过滤、收集滤液、蒸发使滤液浓缩、冷却后析出晶状固体或胶状固体;

4. 将固体在水或丙酮、乙腈等有机溶剂中重结晶精制,得到产物收率为 20—70%。

# 说明书

## 水溶性双有机取代锗化合物的合成

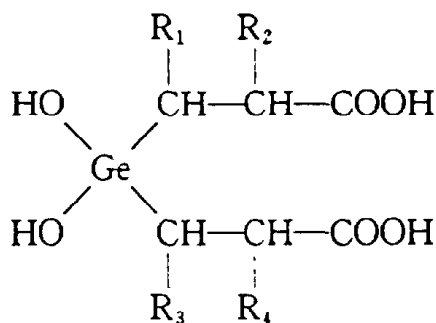
本发明属于水溶性双有机取代锗化合物的合成方法。

1985年,日本学者柿本纪博和秋叶光雄等人在SYNTHESIS(合成)杂志第272页公开了一种“有机锗化合物Ⅰ:取代三氯锗丙酸及酯的简单的区域选择锗烷基化合成方法”,该方法是采用 $\text{HGeCl}_3$ 在盐酸溶液中与丙烯酸或其它不饱和羧酸进行加成反应。反应产物经重结晶精制后进行水解反应而得到羧乙基锗倍半氧化物及衍生物。

这类化合物具有抗癌及调节机体免疫的功能,其中Ge-132进行了Ⅰ期和Ⅱ期临床抗癌试验,但这类化合物在生理条件下水溶性不够好。

本发明目的是利用有机锗化合物具有提高机体免疫能力、抗肿瘤等多种生物学效应,及具有毒性极低的特点,选用倍半氧化物为起始原料,经在浓度为0—10mol/L盐酸溶液中还原、加成、反应过程合成一类水溶性双有机锗化合物。

本发明选用有机锗倍半氧化物为起始原料合成具有下列结构的有机锗系列化合物:



其中 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 为H、 $-\text{CH}_3$ 基团,合成步骤如下:

1. 在浓度为0—10mol/L盐酸溶液中,用Zn粉或 $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 或 $\text{H}_3\text{PO}_2$ 溶液作还原剂,还原有机锗倍半氧化物包括Ge-132,羧异丙基锗倍半氧化物, $\alpha$ -甲基羧乙基锗倍半氧化物,还原反应温度50—100℃,还原剂与有机锗倍半氧化物的摩尔比为1~6,还原反应时间0.5—6小时,还原后得澄清溶液;

2. 将澄清溶液在持续加热50—100℃搅拌的条件下,滴加不饱和羧酸,羧酸与被还原倍半氧化物的用量比为1—4(摩尔比),滴加完毕后,继

续搅拌加热 50—100℃ 反应 2—20 小时,反应后的溶液经放置,析出晶状固体或胶状固体,收集固体;

3. 将固体溶于水、过滤、收集滤液、蒸发使滤液浓缩、冷却后析出晶状固体或胶状固体;

4. 将固体在水或丙酮或乙腈等有机溶剂中重结晶精制,得到产物收率为 20—70%。

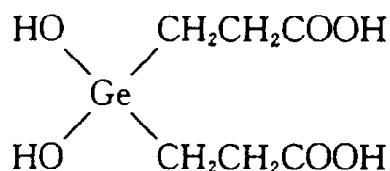
本发明合成的双有机取代锗化合物具有很高的水溶性,且可溶于丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺等有机溶剂。并且具有较好的热稳定性,在 300℃ 以下仅有失水而不分解,在空气中长期放置,结构、性质不变化,用碱中和后,生成的钠、钾、铵盐等亦易溶于水。

上述双有机锗化合物及其盐保留了  $\beta$ -羧乙基锗倍半氧化物的生物活性基团,有希望作为抗癌剂及免疫调节剂等得到应用。

本发明提供的实施例如下:

实施例 1:

合成双一羧乙基锗氢氧化物。



0.04mol  $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  加热溶于 3ml  $\text{H}_2\text{O}$ ,加入 16ml 浓盐酸,过滤除去  $\text{NaCl}$ ,收集滤液,置于烧瓶中。

向烧瓶中加入 0.01mol Ge-132,搅拌加热回流反应 3 小时。

向烧瓶中滴加 0.02mol 丙烯酸,继续搅拌加热回流反应 15 小时,冷至室温,放置,析出白色晶状固体,收集固体溶于水中,过滤,收集滤液,滤液于烧杯中温热挥发至近干,冷却析出晶状固体,收集固体。

固体于水或丙酮或乙腈中重结晶,收率 65%,产物进行分析。

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{GeO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  元素分析结果如下:

C: 24.88% (24.95%), H: 5.16% (5.58%), Ge: 25.07% (25.15%)

括号内为理论值。

质谱分析结果 MS-FAB, 有  $M+H^+$  峰: 255

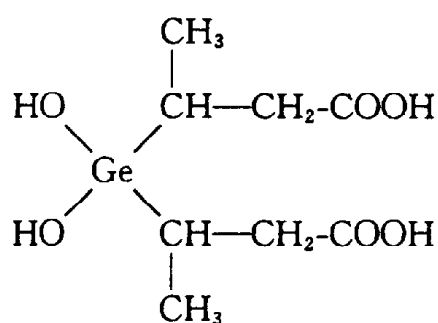
NMR 分析结果 ( $D_2O$ , DSS 为标准):

$\delta=1.66$  (4H, 三重峰),  $\delta=2.73$  (4H, 三重峰)

IR, 热分析等分析结果略。

实施例 2:

合成双-羧异丙基锗氢氧化物



实验方法及条件同实施例 1, 不同之处在于用羧异丙基锗倍半氧化物代替 Ge-132 以及用巴豆酸代替丙烯酸。

产物重结晶时, 先析出胶状物。经放置, 胶状物转变为晶体。

产物分析结果如下:

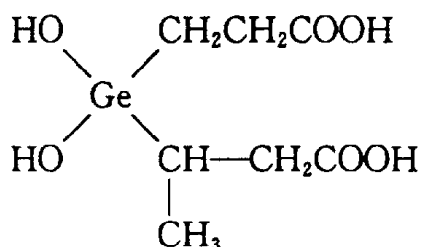
$C_8H_{16}GeO_5$  C: 33.84% (34.21%), H: 5.07% (5.70%), Ge: 25.63% (25.87%) 括号内为理论值。

MS-FAB.  $M+H^+$  峰: 283。

其余分析结果略。

实施例 3:

合成羧乙基、羧异丙基锗氢氧化物。



实验方法及过程同实施例 1, 不同之处在于还原反应后; 分次加入巴豆酸固体而非丙烯酸, 产物重结晶时, 得胶状物。干燥得固体产物。