

## “小羊肖恩醚”：分子设计使卡通人物成为现实

吴子悠 王馨悦 王志语\*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

**摘要** 分子设计是有机化学研究中有兴趣而重要的课题。运用分子设计方法,我们成功地将可爱的小羊肖恩带到了现实。我们将合成的这个新型分子命名为“小羊肖恩醚”,它有着环庚烷作为身体、环氧乙基作为头、甲基作为脚和羟基作为尾巴。“小羊肖恩醚”特殊的大环、环醚和支链结构,使其有望成为重要的反应中间体。

**关键词** 分子设计;小羊肖恩醚;成环反应;Corey-Chaykovsky 反应

## “Shaun the Ether”: Molecular Design Brings a Cartoon Character Alive

Ziyou Wu Xinyue Wang Zhiyu Wang\*

(Department of Chemistry, Renmin University of China, Beijing 100872)

**Abstract** Molecular design is a crucial and interesting issue in Organic Chemistry governing both novel molecular and development of new synthesis route. In this work, we successfully brought a lovely comic character “Shaun the Sheep” into reality through molecular design. This novel molecular, which we named “Shaun the Ether”, has a cycloheptane “body”, an ethylene oxide “head”, four methyl “feet” and an oxyhydril “tail”. With a special macrocyclic, cyclic ether and branched structure, “Shaun the Ether” is expected to become an important reaction intermediate.

**Keywords** molecular design, Shaun the Ether, cyclization, Corey-Chaykovsky reaction

## 1 分子设计背景

基于分子工程的现代化分子设计是当前有机化学研究的热门话题之一。研究者们设计了人形<sup>1,2</sup>、车形<sup>3</sup>等各式各样的新型分子。分子的拟物化设计不仅有趣,也开拓了科学研究的新思路。在设计分子的过程中,新的合成方案随着诞生,拟物分子也往往因其大张力环、大共轭体系而具有特殊的性质。

在这个工作中,我们以经典动画片《小羊肖恩》的主角肖恩为原型,设计了图1所示的新型分子“小羊肖恩醚”。“小羊肖恩醚”是一个七元环大环分子,它有着环氧乙基组成的头部,四个甲基组成的四肢和羟基组成的尾巴。

经过调研,我们认为“小羊肖恩醚”具有成为重要合成中间体的潜力。作为一个环氧乙基取代的七元环分子,“小羊肖恩醚”可以为药物提供特殊的七元环取代基。例如,根据 Kurissery 等<sup>4</sup>的报导,“小羊肖恩醚”可以用于制备螺环苯并噁嗪类化合物。这类化合物在生物医药领域有着重要的作用。此外,传统的血管扩张剂苄基环庚烷和 Takashi Ogiyama 等<sup>5</sup>报导的一类四氢异喹啉衍生物 N 型钙通道阻塞剂也具有与“小羊肖恩醚”相似的结构,可以通过相应的合成方法利用“小羊肖恩醚”合成类似产品。

确认了“小羊肖恩醚”的应用潜力后,我们运用化

学信息学手段,设计优化了其合成路径,成功地使卡通人物肖恩来到现实。该路径的步骤较简易,产率较高,具有比较好的可实现性。

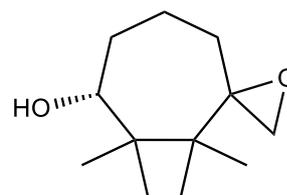


图1 小羊肖恩醚的分子结构

Figure 1 Structure of Shaun the Ether

## 2 合成设计与讨论

## 2.1 逆合成分析

正小羊肖恩醇的逆合成分析路线如图2所示。我们通过化学信息学方法进行分析,认为环氧化合物1可通过 Corey-Chaykovsky 反应<sup>6</sup>由羰基化合物2制得。而后者环庚酮结构可通过六元环化合物3扩环而来,3的六元环上同时连接羟基和含硒烷基的其中一个支链结构预计可通过2,2-双甲基硒丙烷(7)与化合物4进行亲核加成得到。受相关文献启发,发现可通过生物反应由化合物5制备得到有旋光活性的化合物4。而化合物5可由1,3-环己二酮6被卤代烃亲核取代得到。

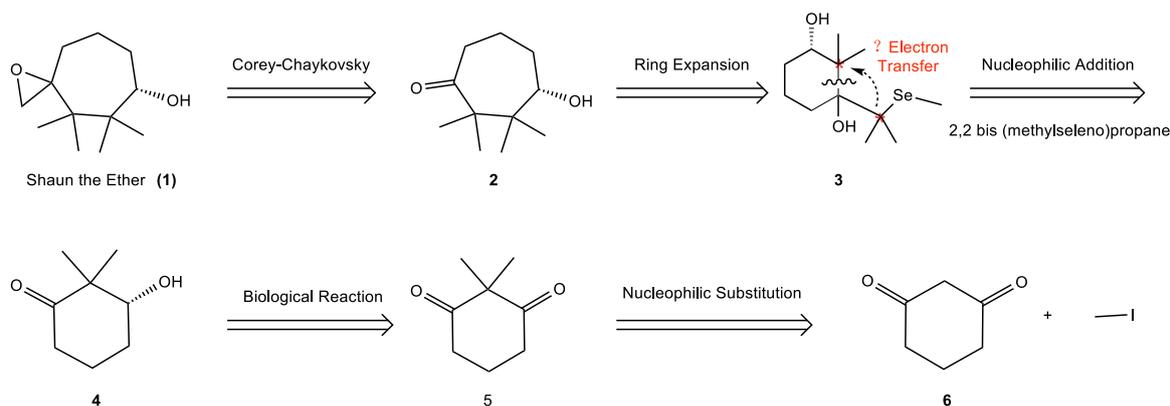


图2 小羊肖恩醚的逆合成分析  
Figure 2 Retrosynthetic analysis of Shaun the Ether

## 2.2 合成

如图3所示,我们以1,3-环己二酮(6)为底物,设计了一条可行的合成路线。

对于1,3-二酮的结构,其二号位的碳受两端羰基影响具有很强的核性<sup>7</sup>,故而可以通过卤代反应<sup>8</sup>引入的双甲基作为“小羊肖恩醚”的其中一双脚。经充分反应、干燥和层析分离后,以62%收率获得2号碳上两个氢被双甲基取代后的产物5。

查阅相关文献,我们采用Mori等<sup>9</sup>报导的方法以95%乙醇和0.2% Triton X-100溶液作为前体产物5的溶剂,将溶液与干酵母和蔗糖溶液快速发酵后的产物充分混合搅拌下再进行发酵,经分离过滤、萃取洗涤干燥等一系列操作后,可将前体5中一个羰基还原为羟基并在原羰基碳上引入手性,同时该羟基即可作为最终目标产物的尾巴。该生物反应产率为79%。

为进一步引入“小羊肖恩醇”的另一对脚,我们根据Krief等<sup>10</sup>报导的反应,用2,2-二硒甲基丙烷(7)对4进行亲核加成获得中间产物3。要指出的是,环己烷上还存在羟基,但是由于羰基的存在形成了一个强得多的核性中心,故而认为羟基对整体反应和收率(70+)的影响不大。

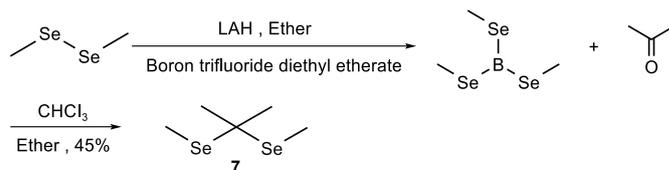


图3 2,2-二硒甲基丙烷的合成  
Figure 3 The synthesis of 2,2 bis (methylseleno)propane

在比较了Clarebeau报导的方法<sup>11</sup>和*Science of Synthesis*中基于丙烯醛的合成方案<sup>12</sup>后,由于后者过于复杂,我们最终采用前者的方法合成反应物7。第一步以可购买的二甲基二硒烯为反应物经锂铝氢化物还原后,再将三氟醚化硼与混合物充分进行取代反应后,进行必要的反应处理过滤洗涤、蒸馏分馏后获得7的中间产物三甲基硒硼烷。该中间产物在第二步合成中与丙酮进行反应即可得到产物7。

中间体3在TIOEt/CHCl<sub>3</sub>混合液中发生扩环反应<sup>10</sup>。反应形成了“小羊肖恩醚”的身体与四肢,并形成了一个羰基,为最终产物头部的构建做好了准备。由于上步反应多引入了一个羟基,使得反应位点增多,可能出现副产物,推测收率比原文献中报道的81%低。

将上一步骤得到的产物2分散在叔丁醇中,再经三甲基溴化硫与碾碎的氢氧化钾充分混合加热处理发生反应工艺较为成熟的Corey-Chaykovsky反应<sup>6</sup>(收率>90%),叔丁醇在氢氧化钾的处理下生成叔丁醇钾,三甲基溴化硫在其与氢氧化钾作用下脱去一分子溴化氢并发生电荷分离。其中带负电荷的碳离子进攻化合物2上的羰基碳,发生电子转移,形成的氧负离子再进攻与羰基碳发生连接的碳原子,从而形成环氧结构,被进攻的碳原子多余的电子则转移给带正电荷的硫,使多余基团与最终产物分离。最后将得到的溶液经相分离、层析后得到最终产物“小羊肖恩醇”。

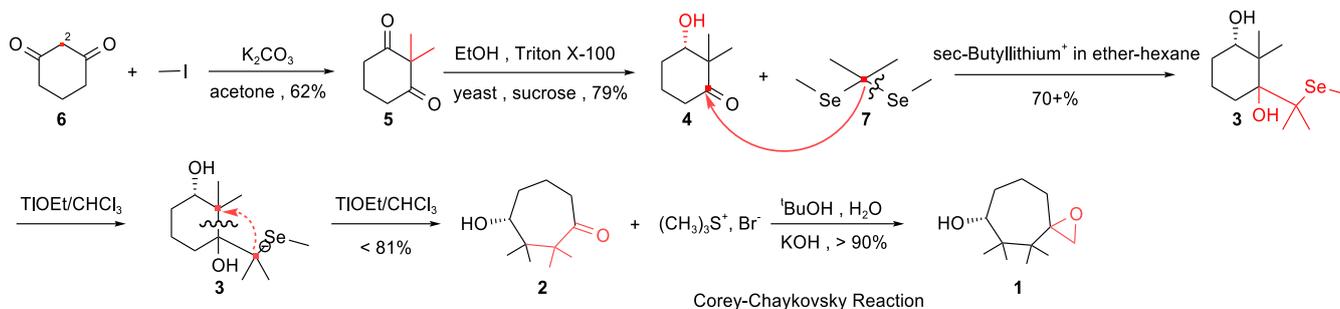


图4 小羊肖恩醚的合成路线

Figure 4 The synthesis of Shaun the Ether

### 3 结论

综上所述，我们以经典动画《小羊肖恩》为灵感来源设计了新型分子“小羊肖恩醚”，并利用化学信息学方法设计了一条以1,3-环己二酮(6)为底物的合成路线，成功地使卡通人物肖恩来到现实世界。该合成路线中较为关键的是围绕2,2-二硒甲基丙烷的一系列加成、扩环反应以及利用羰基成环醚的Corey-Chaykovsky反应。作为一种新型分子，“小羊肖恩醚”独特的分子构型也使它在生物医药等领域有着广泛的应用前景。

### 致谢

在此致谢中国人民大学教学虚拟期刊项目；并感谢中国人民大学《化学信息学》课程及任课教师贺泳霖老师给予小组的支持和指导。

### References

- [1] Sakai, T.; Nagao, Y.; Nakamura, Y.; Mori, Y. *ACS Omega* **2017**, *2*, 8543-8549.
- [2] Chanteau, S. H.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8750-8766.
- [3] Vives, G.; Kang, J. H.; Kelly, K. F.; Tour, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5602-5605.
- [4] Kurissery, A. T.; Rajkumar, G. A.; Arvapalli, V. S.; Pitchumani, V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3607-3611.
- [5] Ogiyama, T.; Inoue, M.; Honda, S.; Yamada, H.; Watanabe, T.; Gotoh, T.; Kiso, T.; Koakutsu, A.; Kakimoto, S.; Shishikura, J.-i. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6899-6907.
- [6] Yu, H.; Deng, X.; Cao, S.; Xu, J. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 509-514.
- [7] 王积涛; 王永梅; 张宝申; 胡青眉; 庞美丽, *有机化学*, 第三版.; 南开大学出版社: 天津, 2009, pp 534.
- [8] Dong, G.; Yuan-Dong, L.; Hong-Jiang, S.; Li-Dong, W.; Yang, W.; Cheng-Lu, Z. *Chinese J. Appl. Chem.* **2009**, *26*, 1301-1304.
- [9] Mori, K.; Mori, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5487-5493.
- [10] Krief, A.; Laboureur, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1545-1548.
- [11] Clarambeau, M.; Cravador, A.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A.; Lucchetti, J.; Van Ende, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4793-4812.
- [12] Thieme Group. *Science of Synthesis Web*. <https://science-of-synthesis.thieme.com>, 26.3 product class 3 (Cyclopropanones and Their Precursors)(accessed July 16, 2022).