

“小羊肖恩醇”：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，中国

内容

1 原料和试剂.....	2
2 合成方法和表征.....	3
2.1 仪器和表征.....	3
2.2 合成方法.....	3
3. 附图.....	5

1 原料和试剂

1, 3-环己二酮、碳酸钾、碘甲烷、无水硫酸钠、石油醚、氯仿、干酵母、蔗糖、乙醇、曲拉通 X-100、硅藻土、氯化钠、正己烷、二甲基二硒醚、氢化铝锂、三氟化硼、硫酸镁、正戊烷、二氧化硅、仲丁基锂、叔丁醇、三甲基溴化硫、氢氧化钾、二氯甲烷、无水硫酸钠、乙酸乙酯、乙醇铯(I)全部购自上海迈瑞尔实验设备有限公司。丙酮、乙醚则由北京市通广精细化工公司提供。

2 合成方法和表征

2.1 仪器和表征

^1H -NMR spectra were recorded on a AVANCE 400 MHz spectrometer in CDCl_3 .

2.2 合成方法

(1)第一步产物 1 合成: 将 2.33g 1,3-环己二酮加到 45.2mL 丙酮中, 加入 5.45g K_2CO_3 , 搅拌回流 30 min。加入 6.38g CH_3I , 剧烈搅拌, 缓慢回流 9 h, 冷却, 加入 90.58mL CHCl_3 , 放置过夜, 滤除固体, 以无水 Na_2SO_4 干燥。蒸除溶剂后上硅胶柱 ($V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$ 洗脱), 除洗脱剂得浅黄色油状液体, 收率 62.0%。

由 <https://www.nmrdb.org/> 预测**产物 1** 核磁数据:

^1H NMR: δ 1.43 (6H, s), 1.88 (2H, dtt, $J = 13.9, 6.6, 2.8$ Hz), 2.42 (4H, ddd, $J = 14.9, 6.6, 2.8$ Hz).

(2)第二步产物 2 合成: 将干酵母(87.43g)加入蔗糖溶液(196.71g), 混合物在 30°C 搅拌 10 分钟, 通气(16 L/min), 此时发生快速发酵。加入反应物的 95%乙醇(13.10mL)和 0.2% Triton X-100(52.46mL)溶液, 并在加入后继续在 30°C 搅拌下发酵 48 小时, 然后向混合物中加入乙醚(约 87.43mL), 在室温下放置一夜。酵母细胞沉淀后, 将混合物通过 Celite 过滤。滤液加入 NaCl 至饱和后, 用 EtOAc 萃取, 滤饼用 EtOAc 洗涤。合并 EtOAc 溶液并用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩。回收剩余的反应物。用 n-hexane-EtOAc (1:2) 洗脱, 得到产物, 产率为 79%。

由 <https://www.nmrdb.org/> 预测**产物 2** 核磁数据:

^1H NMR: δ 1.13-1.23 (6H, 1.18 (s), 1.18 (s)), 1.52-1.75 (4H, 1.60 (dtdd, $J = 11.1, 10.2, 3.4, 2.4$ Hz), 1.63 (dddd, $J = 11.1, 3.3, 3.2, 2.5, 2.3$ Hz), 1.64 (dtd, $J = 13.1, 3.2, 2.4$ Hz), 1.67 (ddt, $J = 13.1, 10.2, 2.5$ Hz)), 2.24-2.41 (2H, 2.31 (ddd, $J = 14.4, 3.4, 2.3$ Hz), 2.33 (ddd, $J = 14.4, 10.2, 3.3$ Hz)), 3.99 (1H, dd, $J = 3.2, 2.5$ Hz).

(3)第三步三甲基硒硼烷的合成: 将二甲基二硒烯(4.51g)在干醚(12 ml)缓慢加入到锂铝氢化物(0.45g)在干醚(25 ml)搅拌悬浮液中, 0°C , 氩气条件下。加入结束后, 在 0°C 处搅拌 0.3 小时。然后将纯三氟醚化硼(2.02mL)注入反应混合物中, 使其加热到 20°C 。20 小时后, 固体材料在氩气下迅速过滤, 并用乙醚(27.84mL)洗涤。然后在半固态和半固态中蒸发滴定液残渣很快被蒸馏。所有馏出物(b.p. $<100^\circ\text{C}/0.5$ mmHg)再次分馏得到三甲基硒硼烷(b.p. $75-78^\circ\text{C}/0.3$ mmHg), 为微黄色油, 冷却至 0°C 时结晶。

小组没有获得三甲基硒硼烷的核磁, 只取得了一篇相关文献(文献中也没有详细说明)

(4)第四步 2,2 双甲基硒丙烷的合成: 将三甲基硒硼烷在氩气下 20℃下加入到干 CHCl₃ (200mL)的羰基化合物(14.80mL)的溶胶中。将混合物在 20℃搅拌 15 小时,用乙醚稀释 (100mL),用水(2 × 20 ml)洗涤,用 MgSO₄ 烘干,过滤。用 PLC (SiO₂, 戊烷)分离得到硒缩醛。收率 45%。

由 <https://www.nmrdb.org/> 预测 2,2 双甲基硒丙烷的核磁数据:

¹H NMR: δ -0.05 (6H, s), 0.89 (6H, s).

(5)第五步中间体 3 的合成: 在 -78 °C 的 2,2 bis (methylseleno)propane 和 sec-Butyllithium⁺ in ether-hexane 的混合液中,进一步加入羰基化合物,得到产物。结合文献报导推测产率为 70 + %。文献并未报道具体的反应条件与操作流程。

由 <https://www.nmrdb.org/> 预测中间体 3 的核磁数据:

¹H NMR: δ -0.09 (3H, s), 0.95-1.10 (12H, 1.00 (s), 1.00 (s), 1.05 (s), 1.05 (s)), 1.34-1.81 (6H, 1.42 (ddd, *J* = 13.0, 10.3, 2.8 Hz), 1.53 (dq, *J* = 12.9, 2.8 Hz), 1.57 (dq, *J* = 13.0, 2.8 Hz), 1.59 (dtt, *J* = 13.0, 10.3, 2.8 Hz), 1.73 (dtd, *J* = 12.9, 10.3, 2.8 Hz), 1.72 (dt, *J* = 13.0, 2.8 Hz)), 3.05 (1H, dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz).

(6)第六步中间体 4 的合成: 在 20℃下,在 TIOEt/CHCl₃ 混合液中加入第四步产物,得到主产物和一副产物,产率为 81%。

由 <https://www.nmrdb.org/> 预测中间体 4 的核磁数据:

¹H NMR: δ 0.94-1.11 (12H, 0.99 (s), 0.99 (s), 1.06 (s), 1.06 (s)), 1.55-1.87 (4H, 1.64 (dddd, *J* = 13.0, 10.3, 9.1, 2.8 Hz), 1.62 (dddd, *J* = 13.0, 3.0, 2.7, 1.4 Hz), 1.77 (dddd, *J* = 12.9, 10.3, 9.9, 2.7, 1.8 Hz), 1.79 (dddd, *J* = 12.9, 4.3, 3.0, 2.8, 1.7 Hz)), 2.22 (1H, ddd, *J* = 15.4, 4.3, 1.8 Hz), 2.47 (1H, ddd, *J* = 15.4, 9.9, 1.7 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz).

(7)第七步最终产物“小羊肖恩醇”的合成: 在叔丁醇(12.5 mL)和酮的搅拌溶液中加入三甲基溴化硫(1.76g)和碾碎的氢氧化钾(1.90g),随后在 30℃,将得到的混合物加热到 40-50℃,搅拌 12 小时。叔丁醇被去除。残渣溶解在水(15mL)和二氯甲烷(40 mL)的混合物中。经相分离后,用二氯甲烷(2×10 mL)结合的有机相。用清水(2×20 mL)、饱和盐水(20mL),用 Na₂SO₄ 烘干。去除溶剂后,残留物在硅胶柱上进行色谱分离石油醚(30-60℃)/乙酸乙酯(20:1 ~ 40:1,v/v),形成无色晶体。

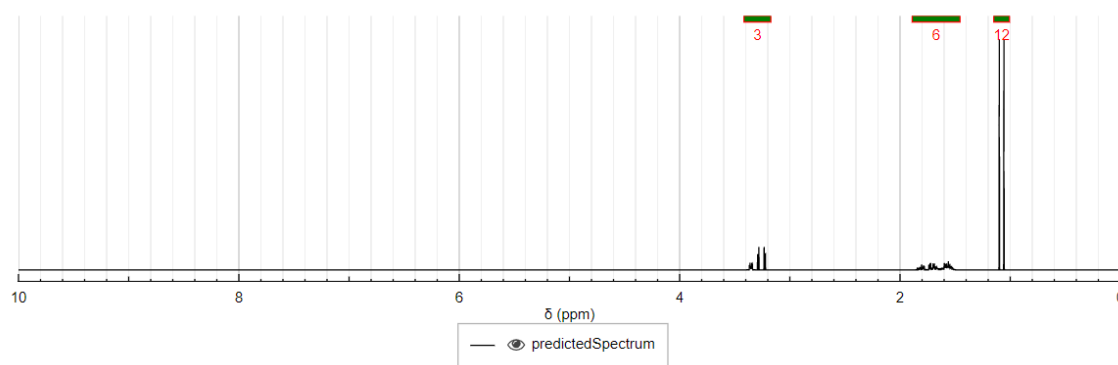
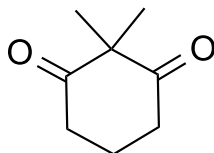
由 <https://www.nmrdb.org/> 预测最终产物的核磁数据:

¹H NMR: δ 1.01-1.15 (12H, 1.06 (s), 1.06 (s), 1.10 (s), 1.10 (s)), 1.46-1.89 (6H, 1.55 (dddd, *J* = 13.0, 10.3, 9.2, 2.9 Hz), 1.56 (dddd, *J* = 13.0, 10.3, 9.7, 2.8, 1.7 Hz), 1.61 (dtd, *J* = 13.0, 2.8, 1.4 Hz), 1.68 (dtd, *J* = 13.0, 4.5, 2.9, 1.6 Hz), 1.72 (ddd, *J* = 13.8, 4.5, 1.7 Hz), 1.81 (ddd, *J* = 13.8,

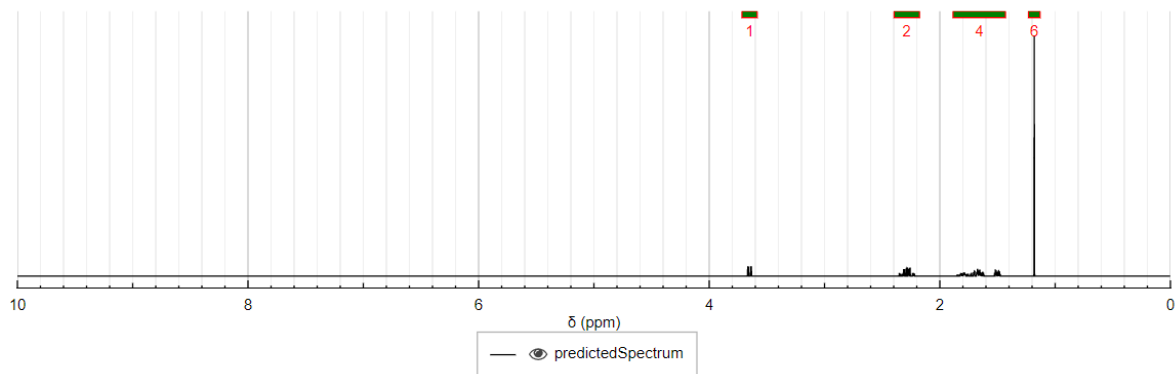
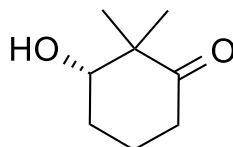
9.7, 1.6 Hz)), 3.17-3.42 (3H, 3.23 (d, $J = 4.3$ Hz), 3.29 (d, $J = 4.3$ Hz), 3.35 (dd, $J = 9.2, 1.4$ Hz)).

3. 附图

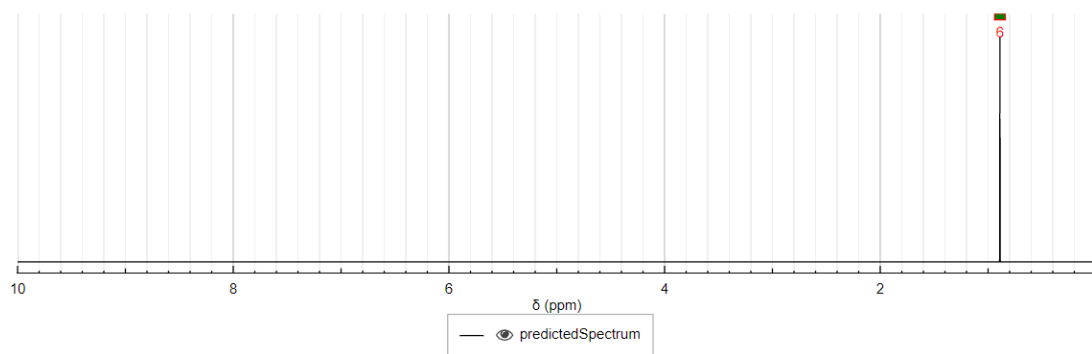
H-NMR(CDCl₃/400M):产物1



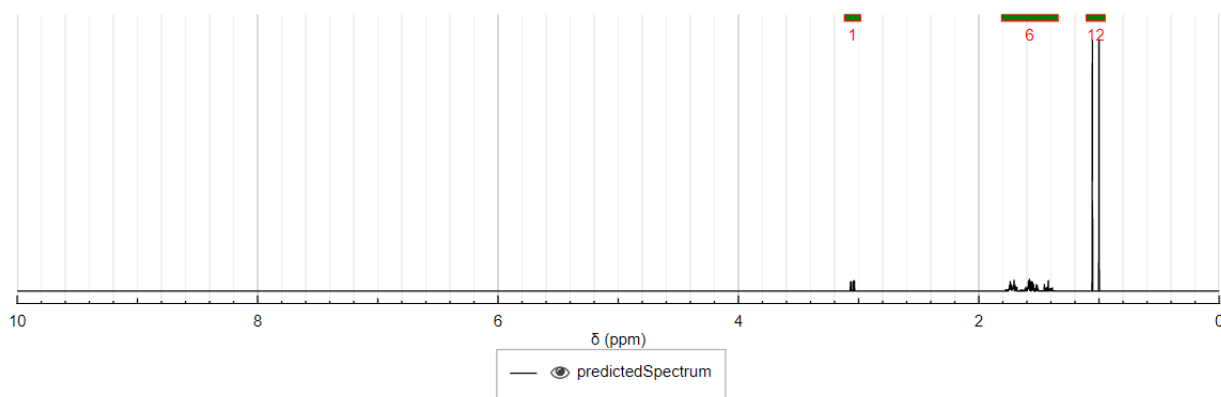
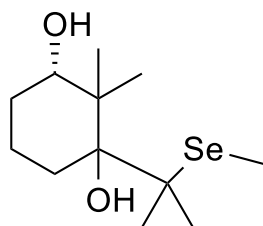
H-NMR(CDCl₃/400M):产物2



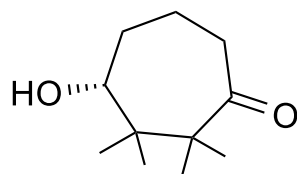
H-NMR(CDCl₃/400M):2,2双甲基硒丙烷

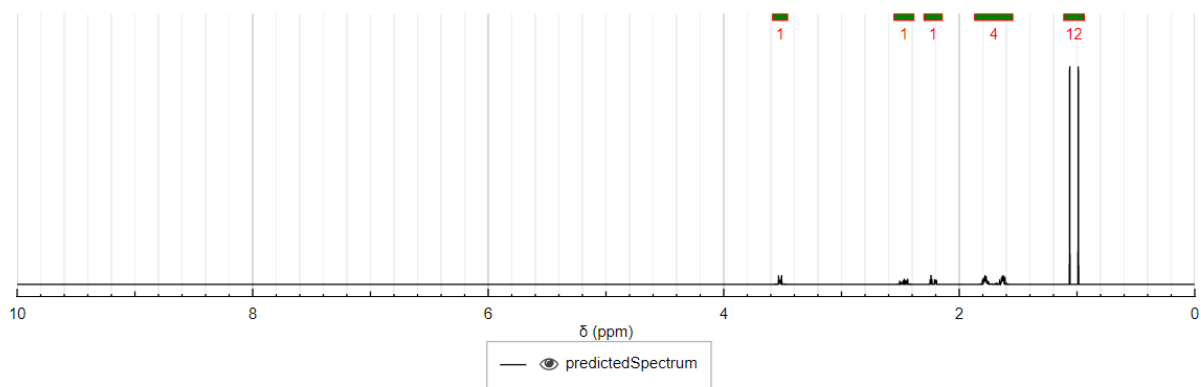


H-NMR(CDCl₃/400M):中间体3



H-NMR(CDCl₃/400M):中间体4





H-NMR(CDCl₃/400M):最终产物

