

“蚁酸”的分子设计与合成方法探究

李英东 赵东旭 冯一*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 分子设计是有机化学中一个非常有趣的课题。通过分子设计的方法,我们成功使憨态可掬的“蚁酸”走进了现实。这里的“蚁酸”并不是指传统意义上的甲酸分子,而是一种模拟了蚂蚁形态的有机分子,它以三个有机环为身体,以四个甲基和两个羰基为六条腿,以两个羧基为触角,整个分子栩栩如生,同时体现了对称美、构象美。“蚁酸”主体为一个蒽醌分子,在制药工业中有着潜在价值与应用。

关键词 蚁酸; 蒽醌; 苜基氧化; 成环反应

Research on Molecular Design and Synthesis Methods of “Ant Acid”

Yingdong Li Dongxu Zhao Yi Feng*

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

Abstract Molecular design is a very interesting topic in organic chemistry. Through molecular design methods, we have successfully brought the charmingly naive “ant acid” into reality. The term “ant acid” here does not refer to traditional formic acid molecules, but rather an organic molecule that mimics the form of ants. It has three organic rings as its body, four methyl and two carbonyl groups as its six legs, and two carboxyl groups as its tentacles. The entire molecule is lifelike, reflecting both symmetry and conformational beauty. The main body of “ant acid” is an anthraquinone molecule, which has potential value and application in the pharmaceutical industry.

Keywords ant acid; Anthraquinone; Benzyl oxidation; Cyclization 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。设计者在已有分子的基础之上展开想象,大胆创新,设计出了诸如企鹅酮^[1]、南瓜环^[2]、奥林匹克烯^[3]等兼具美观性、趣味性与实用性的分子。

蚂蚁是地球上最常见且数量最多的一种昆虫,因其典型的社会性活动特点和高超的建筑技术引起了不少人的兴趣,童年时期很多人都会有过趴在地上观察蚂蚁搬家的经历。我们在设计分子时便以蚂蚁的形态为灵感,设计了如图所示的新型分子“蚁酸”(这里我们借用了甲酸的俗名——蚁酸,而却另有所指,代表形似蚂蚁的带有羧基的蒽醌分子)。它以三个有机环为身体,以四个甲基和两个羰基为六条腿,以两个羧基为触角,整个分子栩栩如生,同时体现了对称美、构象美。

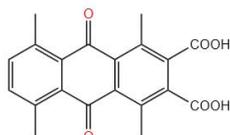


图1 蚁酸的分子结构

Figure 1 Structure of ant acid

“蚁酸”分子主体为一个蒽醌分子,属于蒽醌类的化合物。蒽醌是属于醌类的一组化合物。它们来自许多

属于豆科、毛茛科、芦荻科的植物,甚至在几种细菌和真菌中都有存在。由于许多醌具有抗菌、抗炎、抗氧化和抗癌特性,因此它们被作为药物而广泛研究。蒽醌广泛用于治疗各种疾病,在制药工业中许多应用。许多具有蒽醌核心环的化合物用于临床,治疗癌症和骨关节炎等^[4]。同时由于吸附在金属基材上的氧化还原生物活性分子被认为是了解生物氧化还原循环机制的模型系统,蒽醌类化合物的吸附作用也引起人们相当大的兴趣^[5]。事实上,羧酸的自组装在银、铜、铝、铂和汞的表面上发生得相当有利,羧酸在金表面的吸附特性也得到了广泛的研究^[6],而“蚁酸”分子中存在的两个羧基无疑使其在此方面具有潜在优势。

为使“蚁酸”分子走进现实,我们运用化学信息学的手段,查阅并优化合成路径,综合考虑反应步骤、反应条件、产率等因素,设计出了较为合理可行的反应路径。

2 合成设计与讨论

2.1 逆合成分析

“蚁酸”的逆合成分析如图2所示。经过分析,为了得到最终产物化合物1的蒽醌结构,我们采用了脂肪族碳的羟基化反应,通过将苜基氧化得到蒽醌的两个羰基。化合物3可以由化合物4通过一步较为复杂的成环

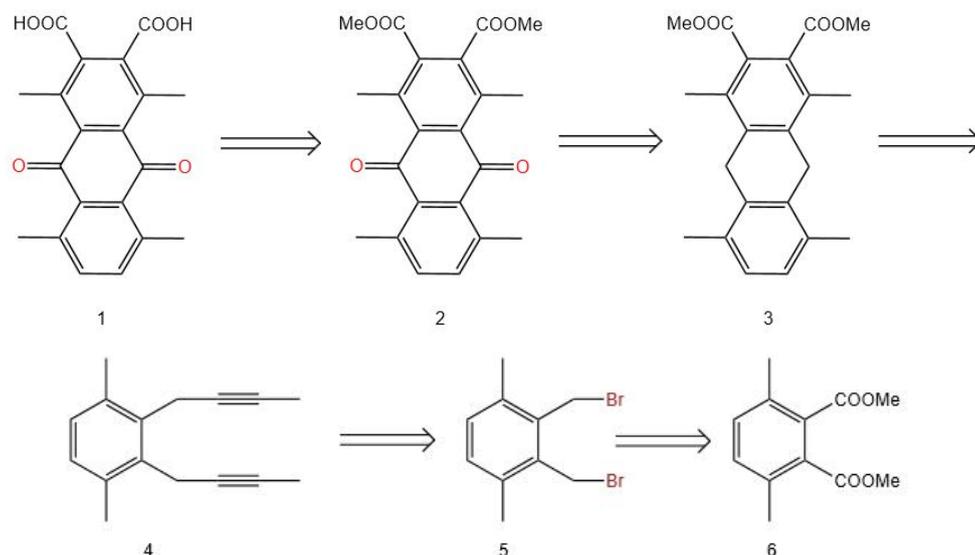


图2 蚁酸的逆合成分析
Figure 2 Retrosynthetic analysis of ant acid

反应生成。为了引入化合物4的碳碳三键，我们选择使用带有卤素原子的化合物5通过与被金属取代的炔烃反应，取代得到化合物4。而化合物5的溴原子可以通过化合物6的酯基经一系列反应得到。同时，由于得到的化合物2具有一对酯基，与蚁酸的分子结构有差异，我们采取水解的方式最终得到化合物1。

2.2 蚁酸分子的合成路线

我们以化合物3,6-二甲基苯-1,2-二甲酸二甲酯(6)为反应起始物，设计并合成1,4,5,8-四甲基-2,3-蒽醌二甲酸(1)。

2.1.1 还原取代 化合物6合成化合物5

该步反应分为两个阶段。将化合物6的酯基通过强还原剂LiAlH₄还原成羟基，再经过和三溴化磷反应使醇形成烷基卤化物(5)。萃取、洗涤、浓缩、干燥后得到较为纯净的2,3-二溴甲基-1,4-二甲基苯(5)。根据Takahashi等人的研究报导^[7]，该步反应的预计产率为86%。

2.1.2 取代反应 化合物5合成化合物4

炔烃的末端氢易被金属取代，形成的炔基负离子可以与卤代烃R-X进行取代反应，形成新的碳碳键^[8]。我们以四氢呋喃(THF)和N,N-二甲基丙烯基脲(DMPU)为溶剂，在低温下先让丙炔和正丁基锂混合得到丙炔锂。随后室温下通过炔基负离子和R-X的反应，由化合物5取代得到化合物2,3-二(2-丁炔基)-1,4-二甲基苯(4)。根据Takahashi等人的研究报导^[7]，该步反应的预计产率为80%。

2.1.3 增碳成环 化合物4合成化合物3

该步反应是合成路径中的关键步骤，由2,3-二(2-丁炔基)-1,4-二甲基苯(4)通过成环反应生成1,4,5,8-四甲基-9,10-二氢蒽-2,3-二甲酸二甲酯(3)。反应为炔烃的环化三聚，碳碳三键分别来源于化合物4的两个三键和DMAD(丁炔二酸二甲酯，C₆H₆O₄)的一个三键，在Cp₂ZrCl₂作催化剂的条件下反应，催化形成过渡金属配位中间体，继而进行环三量体化，此时炔烃高聚的活性和等规度都很高^[9]。反应结束后通过色谱柱纯化，成功由苯环单环结构得到了化合物3的三环结构。根据Takahashi等人的研究报导^[7]，该步反应的预计产率为75%。

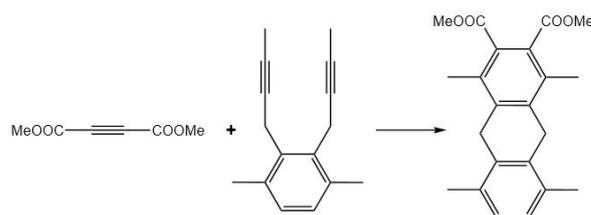


图3 炔烃的环化三聚
Figure 3 Cyclotrimerization of alkynes

2.1.4 氧化反应 化合物3合成化合物2

叔丁基过氧化氢(TBHP)具有较强的氧化性，我们在KI作催化剂的条件下，加入TBHP氧化化合物3，利用脂肪族碳的羟基化反应把苯基氧化，生成羟基。当两个羟基连在同一个碳上时，易脱水生成羰基。用乙酸乙酯提取并柱色谱提纯，得到1,4,5,8-四甲基蒽醌-2,3-二甲酸二甲酯(2)。根据Kumar等人的研究报导^[10]，该步反应的预计产率为90%。

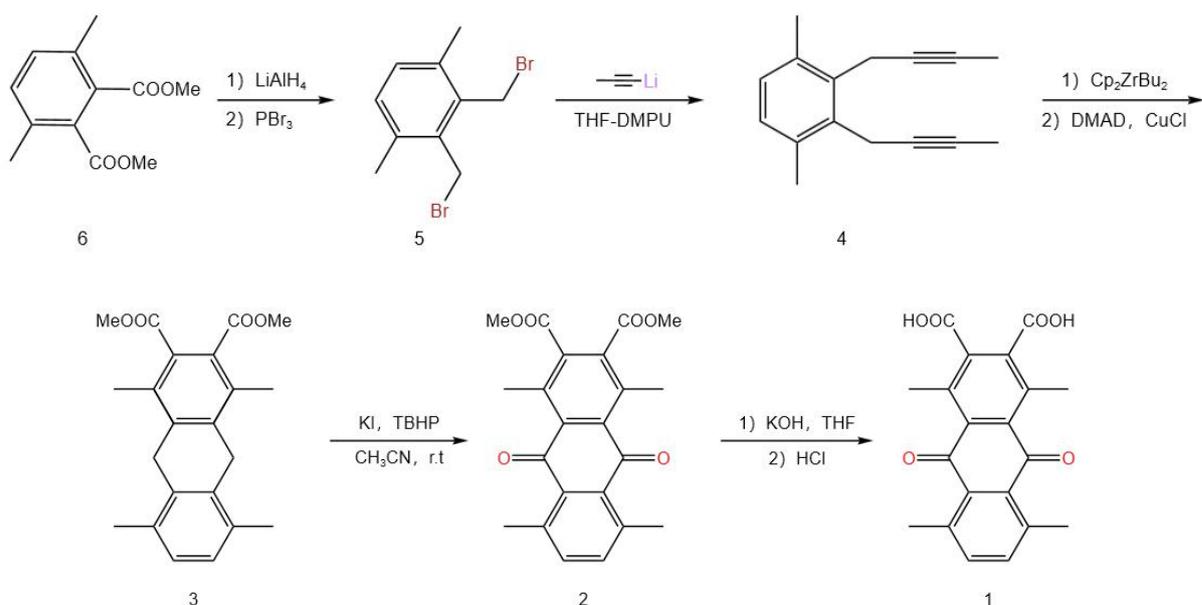


图4 蚁酸的合成路线
Figure 4 The synthesis of ant acid

2.1.5 取代反应 化合物2合成化合物1

合成路线的最后一步反应为羧酸酯的水解。在无水THF作催化剂的条件下,使用氢氧化锂将化合物2水解,得到相应羧酸盐,再加入盐酸酸化,得到最终产物1,4,5,8-四甲基-2,3-蒽醌二甲酸(1)。根据Hermann等人的研究报导^[11],该步反应的预计产率为90%。

3 结论

综上所述,我们以蚂蚁的形态为灵感设计了“蚁酸”分子,并通过逆合成分析的方法设计、优化和完善出一条可行性较高的合成路径,完成了“蚁酸”的合成。该合成路径的关键步骤是2,3-二(2-丁炔基)-1,4-二甲基苯通过成环反应生成1,4,5,8-四甲基-9,10-二氢蒽-2,3-二甲酸二甲酯。“蚁酸”作为一种新型的蒽醌分子,在制药工业中有着广泛的应用前景。

致谢

感谢贺泳霖老师给予小组支持和指导;感谢2021级化学系同学给予小组宝贵意见;感谢中国人民大学教学虚拟期刊项目。

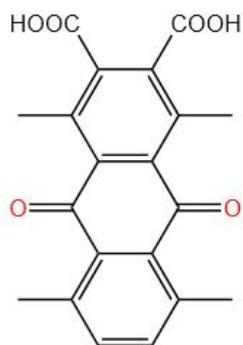
References

- [1] Chen, L.; Qu, B. *Food Sci. Nutr.* **2021**, *9*, 6194-6212.
- [2] Miyahara, Y.; Goto, K.; Oka, M.; Inazu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019.
- [3] Gross, L.; Mohn, F. *Science*. **2009**, *325*, 1110-1114.
- [4] Raghuvver, D.; Pai, V. V.; Murali, T. S.; Nayak, R. *Chem. Select.* **2023**, *8*, e202204537.
- [5] Li, D.; Jia, S.; Essy, K. F.; Xu, H.; Wang, Y.; Deng, W. *Appl. Surf. Sci.* **2016**, *367*, 153-159.
- [6] Han, S.W.; Joo, S.W.; Ha, T.H.; Kim, Y.; Kim, K. *J. Phys. Chem. B.* **2000**, *104*, 11987-11995.
- [7] Takahashi, T.; Li, S.; Huang, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7967-7977.
- [8] 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 122.
- [9] Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915.
- [10] Kumar, R.A.; Maheswari, C.U. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 401-410.
- [11] Hermann, K.; Sardini, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2984-2991.

Graphical Abstract

Communications

Research on Molecular Design and Synthesis Methods of "Ant Acid"



Yingdong Li Dongxu Zhao Yi Feng*
Mol. Design **2023**, *2*, 5-8

"Ant Acid" and the ant