

## 一种形似青蛙的有趣分子：“呱呱醚”合成探究及潜在应用

张安 黄逸轩\*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

**摘要** 运用化学信息学的方法,我们设计了一种形似青蛙的有趣分子“呱呱醚”,并对其合成步骤进行了探究。该分子具有 1,3-二氧戊环结构,可能具有与某些药物分子相似的抗真菌作用。除此之外,基于 1,3-二氧戊烷的开环聚合可以形成固态电解质,使其在电池能源领域也颇具潜能。

**关键词** 分子设计;炔环化反应;1,3-二氧戊环结构;醚类合成

## Synthesis and potential application of a frog-like ether molecule

An Zhang Yixuan Huang\*

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

**Abstract** Using the methods of cheminformatics, we have designed an interesting frog-like molecule called "frog ether" and studied its synthesis steps. The molecule has a 1,3-dioxopentane structure and may have antifungal effects similar to some drug molecules. In addition, ring-opening polymerization based on 1,3-dioxopentane can form a solid electrolyte, making it a potential in the field of battery energy.

**Keywords** Molecular design; Acetylene cyclization reaction; 1,3-dioxopentane structure; Ether synthesis

## 1 分子设计背景

分子设计和合成是许多化学领域研究的基础,发现和设计有趣、有用的分子伴随有机化学发展全过程,也彰显着化学研究的独特魅力。

受体育课正在学习的蛙泳姿势启发,我们设计了一种形似青蛙的分子“呱呱醚”。如图 1 所示,其头部是一个五元含氧杂环 1,3-二氧戊环,也是乙二醇缩甲醛,头部的两个氧原子表示青蛙的眼睛。前脚是两个叔丁基,后脚是两个新戊基,脚上的支链用来模仿青蛙脚上的蹼。

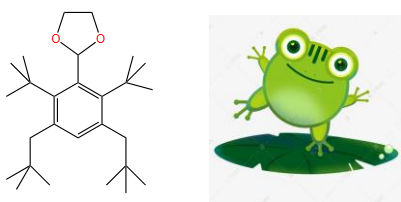


图 1 “呱呱醚”的分子结构

Figure 1 Structure of the frog ether

“呱呱醚”中的苯环由于接有许多独特的基团,具有许多特殊的性质。头部为 1,3-二氧戊环结构,拥有该结构的一些物质,有着广泛应用前景。根据 Helesbeux 等的报导,1,3-二氧戊环衍生物可用于合成具有体外抗疟

活性的螺旋分子<sup>[1]</sup>,该类物质的作用与青蒿素类似;一些具有此结构的分子也被发现具有抗真菌的作用<sup>[2]</sup>,可能在医学领域有潜在的重要应用。

而在能源领域,Zhimei Huang 等发现具有该结构的物质可以作为电解液溶剂用于锂氧气电池中,提升电解液的稳定性和电池的循环寿命<sup>[3]</sup>。Utomo 等也发现,基于 1,3-二氧戊烷(DOL)的开环聚合形成的固态电解质,可以有效地促进锂的可逆沉积和剥离,用于制作高效的固态可充电电池<sup>[4]</sup>。具有该结构的物质还可作为油和脂肪的溶剂、提取剂、氯基溶剂稳定剂以及合成药物中间体等。运用化学信息学的方法,我们设计了一种合成该分子的路径。

## 2 合成设计与讨论

## 2.1 逆合成分析

对该醚类分子的结构进行分析,不难发现该分子是苯的多取代物,可以采用逐步取代苯环上氢原子的方法合成。不过此方法难以控制每步反应取代基的取代位置,且几乎不具有创新性。经过文献调研,我们提出了一种基于炔环化反应合成该分子的方法。其逆合成分析路径如图 2 所示。

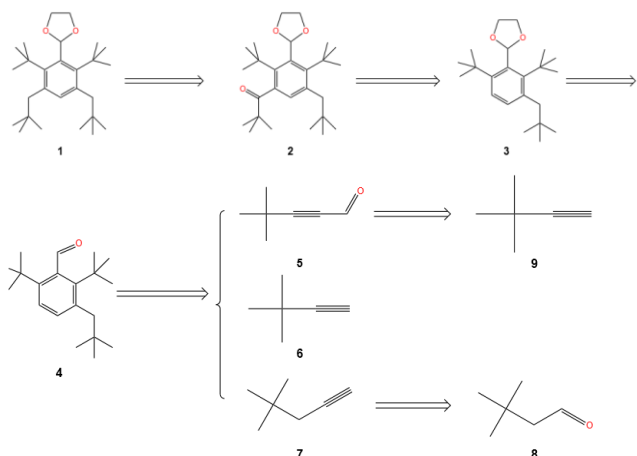


图2 呱呱醚分子逆合成分析

Figure 2 Inverse synthesis analysis of the frog ether molecule

## 2.2 合成步骤

### 2.2.1 4,4-二甲基戊炔的合成

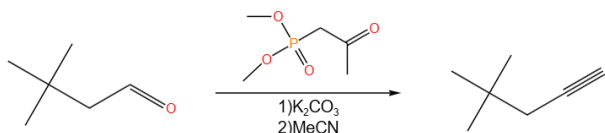


图3 4,4-二甲基戊炔的合成

figure 3 Synthesis of 4,4-dimethylpent-1-yne

参考 Jepsen 等的合成方法, 将二甲基-2-氧代丙基膦酸酯加入到  $K_2CO_3$  和 1H-咪唑-1-磺酰叠氮化物盐酸盐溶于 MeCN 得到的悬浮液中, 在  $25\text{ }^\circ\text{C}$  下搅拌一段时间后, 将醛添加到悬浮液中, 经一段时间的反应后可得产物<sup>[5]</sup>。反应完成后, 将产物分离, 收率约为 95%。

### 2.2.2 4,4-二甲基-2-戊炔醛的合成

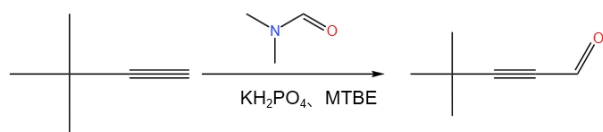


图4 4,4-二甲基-2-戊炔醛的合成

Figure 4 Synthesis of 4,4-dimethyl-2-pentynal

查阅相关文献, Belot 等在 2010 年发表的一篇文章可以为我们提供相似合成方法。-40  $^\circ\text{C}$  的氮气环境下, 将 3,3-二甲基-1-丁炔溶于无水 THF, 保持温度, 将无水 DMF 分份加入反应混合物中, 加热至室温。反应一段时间后, 将反应混合物倒入由 10% 水溶液制备的  $KH_2PO_4$  和 MTBE 双相溶液中, 冷却至  $5\text{ }^\circ\text{C}$ 。经一系列分离操作, 最终可以得到 66% 产率的产物<sup>[6]</sup>。

### 2.2.3 三炔环化反应

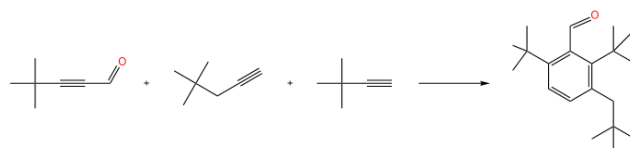


图5 2,6-二叔丁基-3-新戊基苯甲醛合成

Figure 5 Synthesis of 2,6-di-tert-butyl-3-neopentyl benzaldehyde

$N_2$  环境下, 将催化剂  $[i\text{-}prNDI]Ni_2(C_6H_6)$  溶于  $C_6D_6$ , 然后将两种炔和炔醛分别加入催化剂溶液中并密封,  $60\text{ }^\circ\text{C}$  下搅拌 15 分钟, 经柱层析纯化即得产品<sup>[7]</sup>。炔类化合物碳碳三键上的电子密度较高, 在合适的催化剂作用下可以与其他炔类三键上的电子成键, 形成稳定的苯环化合物。不过由于体系中存在三种炔类化合物, 不同炔类之间、同种炔类之间都可能发生反应, 该步骤反应产率比较低, 经控制后目标产物的产率也只能到达 10% 左右。但是反应条件温和, 并不苛刻。

### 2.2.4 缩醛反应步骤

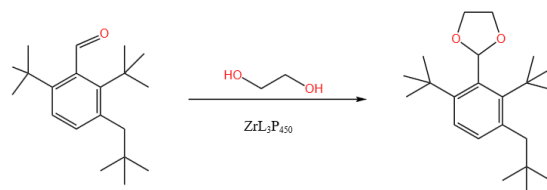


图6 缩醛反应

Figure 6 Acetal reaction

醛在干燥的氯化氢气体或者无水强酸催化剂存在下, 能和醇发生加成, 生成缩醛<sup>[8]</sup>。分析 3 和 4, 可以用 4 与乙二醇的缩醛反应制备 3。但详细步骤难以找到, 因此我们参考了 Cheng 等的另一种合成方法: 将反应物溶液去除氧气后, 溶于丙酮溶液, 使用  $ZrL_3P_{450}$  催化, 在  $110\text{ }^\circ\text{C}$  下磁力搅拌反应数小时<sup>[9]</sup>, 产率可达 98%。

### 2.2.5 叔丁基甲酰溴的烷基化

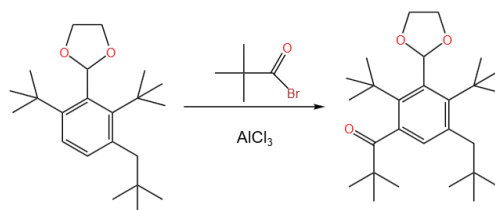


图7 叔丁基甲酰溴的烷基化

Figure 7 Alkylation of tert-butylformyl bromide

在苯环上引入其他取代基是有机合成过程中经常遇到的问题,  $AlCl_3$  就是一种烷基化常用的催化剂。参考 Qi, 等的合成步骤: 氩气条件下, 在干燥的 1,2-二氯乙烷

中加入  $\text{AlCl}_3$  和适量该醚和叔丁基甲酰氯, 搅拌溶液 30 分钟。再分别用  $\text{HCl}$  淬灭溶液和用  $\text{EtOAc}$  提取溶液<sup>[10]</sup>。经分离纯化后可以得到 88% 产率的产物。

### 2.2.6 乌尔夫-基日聂尔-黄鸣龙还原

醛酮在碱性条件及高温、高压釜或封管中与肼反应, 羰基可以被还原为亚甲基, 我国化学家黄鸣龙对反应条件进行了改进, 可以大大提高产率, 缩短反应时间<sup>[11]</sup>。受此启发, 并结合 Furrow 等的文献, 可以实现 95% 的产率转化, 获得最终产物<sup>[12]</sup>。

## 3 结论

综上所述, 我们设计了一种形似青蛙的有趣分子“呱呱醚”, 并运用化学信息学相关方法设计了一种可能的合成路线。结合相关文献, 我们认为该有机分子在药物合成、电池能源等相关领域具有广阔的应用前景和潜在价值。

## 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] Helesbeux, J.; Peyronnet, D.; Labaïed, M.; Grellier, P.; Frappier, F.; Seraphin, D.; Richomme, P.; Duval, O. Synthesis and Antimalarial

- Activity of Some New 1,2-Dioxolane Derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 431-437.
- [2] Phillipson, W.D.; Rinehart, K.L. Jr. Antifungal peroxide-containing acids from two Caribbean sponges. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (26), 7735-7736.
- [3] Z. Huang; H. Zeng; M. Xie; X. Lin; Z. Huang; Y. Shen; Y. Huang. A Stable Lithium-Oxygen Battery Electrolyte Based on Fully Methylated Cyclic Ether. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2345-2349.
- [4] Utomo, N. W.; Deng Y.; Zhao, Q; Liu, X; Archer, L.A. Structure and evolution of quasi-solid-state hybrid electrolytes formed inside electrochemical cells. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2110333.
- [5] Jepsen, T. H.; Kristensen, J. L. In Situ Generation of the Ohira-Bestmann Reagent from Stable Sulfonyl Azide: Scalable Synthesis of Alkynes from Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (19), 9423-9426.
- [6] Belot, S.; Quintard, A.; Krause, N.; Alexakis, A. Organocatalyzed Conjugate Addition of Carbonyl Compounds to Nitrodienes/Nitroynes and Synthetic Applications. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (4), 667-695.
- [7] Cheng, S.; Tieu, P.; Gao, W.; Hu, J.; Feng, W.; He, J.; Pan, X.; Xu, Z. Crystallinity after Decarboxylation of a Metal-Carboxylate Framework: Indestructible Porosity for Catalysis. *Dalton Trans.* **2020**, *49* (34), 11902-11910.
- [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**, p. 363.
- [9] Cheng, S.; Tieu, P.; Gao, W.; Hu, J.; Feng, W.; He, J.; Pan, X.; Xu, Z. Crystallinity after Decarboxylation of a Metal-Carboxylate Framework: Indestructible Porosity for Catalysis. *Dalton Trans.* **2020**, *49* (34), 11902-11910.
- [10] Qi, C.; Qin, T.; Suzuki, D.; Porco, J. A. Total Synthesis and Stereochemical Assignment of ( $\pm$ )-Sorbiterrin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (9), 3374-3377.
- [11] 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**, p. 390.
- [12] Furrow, M. E.; Myers, A. G. Practical Procedures for the Preparation of N-Tert-Butyldimethylsilylhydrazones and Their Use in Modified Wolff-Kishner Reductions and in the Synthesis of Vinyl Halides and gem-Dihalides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5436-5445.

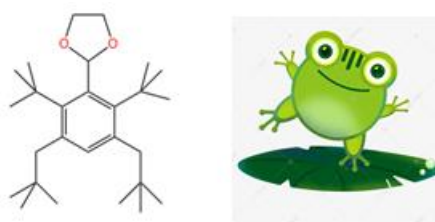
## Graphical Abstract

### Communications

一种形似青蛙的有趣分子: “呱呱醚”合成探究及潜在应用

An Zhang, Yixuan Huang \*

*Mol. Design* **2023**, *2*, 2-4



Structure of the “frog ether”