

奉先酯的分子设计与合成路线

张淑炫 王禹 程硕*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 聚合物在现代社会中起着重要作用,如聚己内酯在生物降解方面已有广泛应用。本文主要讨论奉先酯的分子设计与合成路线,其中的关键步骤有一系列取代反应、Baeyer-Villiger 反应制备酯基并实现扩环,以及分子内酮基缩合制得五元环。

关键词 奉先酯;内酯;取代反应;酮基缩合;Baeyer-Villiger 反应

Molecular design and synthesis route of Lyubuster

Shuxuan Zhang Yu Wang Shuo Cheng*

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

Abstract Polymers play an important role in modern society, such as polycaprolactone has been widely used in biodegradation. In this paper, we mainly discuss the molecular design and synthesis route of Lyubuster. The key steps include a series of substitution reactions, Baeyer-Villiger reaction to prepare ester group and achieve ring enlargement, and intramolecular ketone group condensation to produce five-membered ring.

Keywords Lyubuster, lactone, substitution reaction, ketone condensation, Baeyer-Villiger reaction

1 分子设计背景

设计该分子的灵感来源于某位吕布在各大影视作品中头戴雉翎的形象。我们用双键和氧原子为他设计了不对称的甲冑,用两个支链还原了他的雉翎。

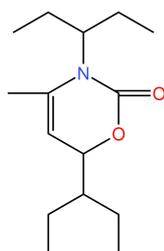


图1 奉先酯

Figure 1 Lyubuster

奉先酯属于内酯。一些内酯如 γ -戊内酯^[1],也是理想的抗氧化剂、增塑剂、萃取剂、吸收剂、分散剂、固色剂、凝固剂。其酯基水解后还可发生分子间脱水形成聚内酯以及酰胺结构。与之相似的聚己内酯^[2]是一种可生

物降解聚合物,无毒、土壤中可生物降解,混合性优异,与许多聚合物具有机械相容性以及许多基质具有良好粘性;助挤剂、模具润滑剂、脱模剂、颜料和填料分散剂和聚氨酯和嵌段聚酯中的聚酯段。在聚内酯中加入酰胺键会对其性质产生一定的影响,由此预测小黑酯在可生物降解材料方向有一定的潜在应用价值。

此外,与其有着相似结构的同分异构体含有氨基甲酸酯类的结构。氨基甲酸酯类化合物在合成无毒聚氨酯、合成聚胺化合物、合成碳酸二烷基酯、合成聚乙烯胺、表面活性剂、树脂改性等方面均有应用。^[3]

2 合成设计与讨论

2.1 奉先酯的逆合成分析

奉先酯的逆合成分析路线如图2所示。在酯基的制备上,综合考虑副反应、反应条件与最终产率,我们设想通过 Baeyer-Villiger 反应制备酯基并实现扩环。五元环的合成及酮基的制备,我们决定由分子内酮基缩合直接制得。而叔胺、戊基等基团则由一系列取代反应得到,其中包括溴取代以及格氏试剂的使用。

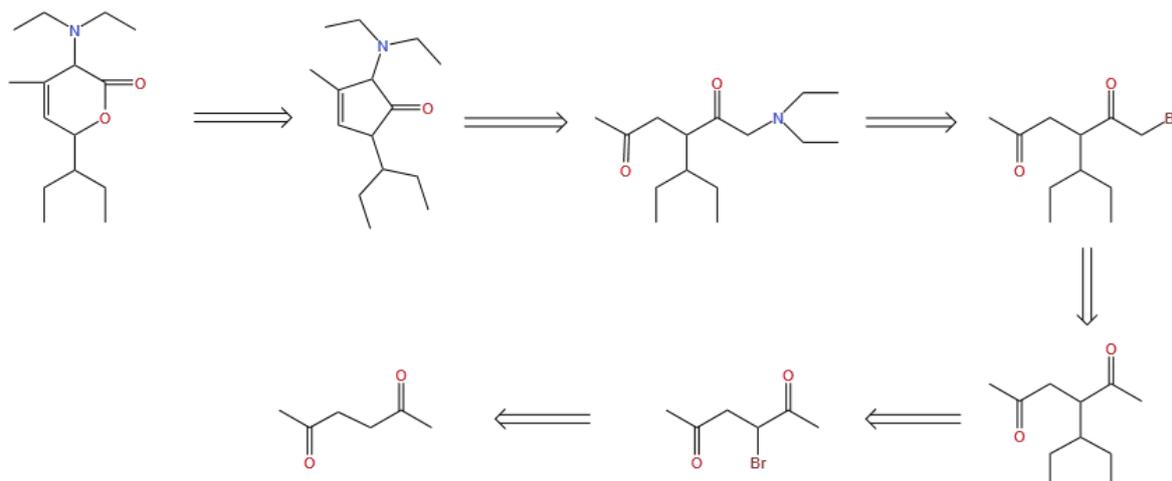


图2 奉先酯逆合成分析

Figure 2 Retrosynthetic Analysis of Lyubuester

2.2 奉先酯的合成步骤

2.2.1 第一步反应

由市场上易购买的原料 2, 5-己二酮出发, NBS 试剂提供溴, 在指定条件下发生有选择性的取代反应^[4], 再通过柱色谱进行纯化。该反应易停留在一溴代阶段, 且在位阻较小时对取代基较多的 α 碳一溴代物的选择性大, 目标产物的最终产率可达到 68.6%, 可以在短时间内达到较高收率。

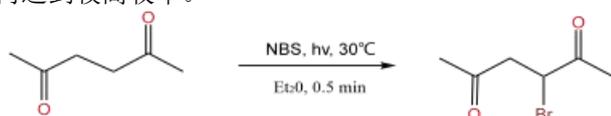


图3 第一步反应物与产物

Figure 3 Reactants and products of the first step

2.2.2 第二步反应

在戊基的增添上, 我们选择格氏试剂发生取代反应^[5], 在室温下等摩尔的反应物和格氏试剂与四氢呋喃、氯化铜混合反应一小时, 最终产率可达到 94%, 从而实现戊基的增添。

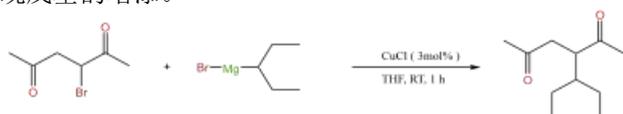


图4 第二步反应物与产物

Figure 4 Reactants and products of the second step

2.2.3 第三步反应

与第一步反应类似, NBS 试剂提供溴, 与反应物在指定条件下与之发生有选择性的溴代反应^[4], 再通过柱色谱进行纯化。在参考了文献中给出的选择性数据, 考虑到多个 α 碳之间的竞争以及取代基的位阻, 目标产物的产率约为 29.3%。

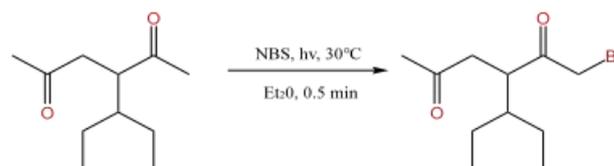


图5 第三步反应物与产物

Figure 5 Reactants and products of the third step

2.2.4 第四步反应

亚胺与溴代烷易发生取代反应生成叔胺^[6] 借助此反应, 使二乙胺与反应物在乙酸乙酯、加热的环境下发生取代反应, 反应 2-4 小时即可达到高产率 98%, 可通过减压蒸馏法对生成物进行纯化。



图6 第四步反应物与产物

Figure 6 Reactants and products of the fourth step

2.2.5 第五步反应

为实现五元环的合成及酮基的制备, 我们决定由分子内酮基缩合直接制得。在碱性、190°C的环境下反应物可发生分子内酮基缩合成环反应^[7], 产率可达到 99%, 但是还需要几个净化步骤, 包括萃取和蒸馏, 才能从反应混合物中纯化目标产物。净化步骤的产品损失约为 10%, 因此最终收率为 89.1%。

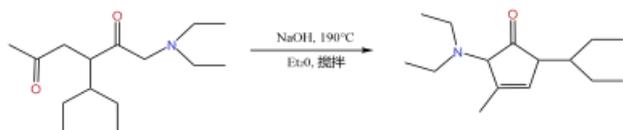


图7 第五步反应物与产物

Figure 7 Reactants and products of the fifth step

2.2.6 第六步反应

碳碳双键不稳定，容易发生加成反应等其他副反应。为保护碳碳双键，向反应物中滴加溴，溴基与碳碳双键发生加成反应以实现双键的保护作用^[8]。该反应产率可达到100%。

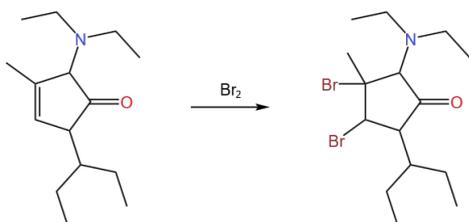


图8 第六步反应物与产物

Figure 8 Reactants and products of the sixth step

2.2.7 第七步反应

为制备酯基并实现扩环，我们考虑在指定条件下，反应物发生 Baeyer-Villiger 反应^[9]从而实现酮基向酯基的转变，五元环也转变为六元环，再通过柱色谱进行纯化。反应产率可达到87.9%。



图9 第七步反应物与产物

Figure 9 Reactants and products of the seventh step

2.2.8 第八步反应

由于第六步的对碳碳双键的保护，现向反应物里放入锌粒，在常温下发生消去反应，从而实现溴基的

脱去^[10]。反应产率可达到100%。

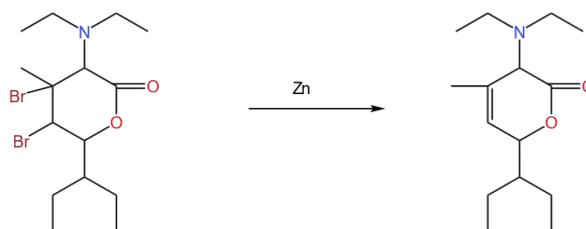


图10 第八步反应物与产物

Figure 10 Reactants and products of the eighth step

3 结论

综上所述，我们以吕布头带雉翎的形象为灵感设计了分子“奉先酯”，并利用化学信息学方法设计了一条底物是2,5-己二酮的合成路线。而奉先酯属于内酯，与之相似的聚己内酯是一种可生物降解聚合物，我们预测奉先酯在可生物降解材料及防虫害等方向有一定的潜在应用价值。

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] Deng, J.; Wang, Y.; Pan, T.; Xu, Q.; Guo, Q-X.; Fu Y. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1163-1167.
- [2] Yeingst, T. J.; Arrizabalaga, J. H.; Rawnaque, F. S.; Stone, L. P.; Yeware, A.; Helton, A. M.; Dhawan, A.; Simon, J. C.; Hayes, D. J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, *15*, 34607-34616.
- [3] 刘毅锋, 张娟, 李华, 化学通报, **2002**, *65*, 47-52.
- [4] Arbuj, S. S.; Waghmode, S. B.; Ramaswamy, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1411-1415.
- [5] Ren, P.; Stern, L.-A.; Hu, X. *Angew Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110-9113.
- [6] Chen, Z.; Yang, G.; Zhang, Z. *Synth Commun.* **2003**, *33*, 729-734.
- [7] Choe, J.; Lee, H.; Kim, Y.-J.; Lee, S. M.; Song, K. H. *J. Ind. Eng. Chem.* **2008**, *14*, 66-70.
- [8] Constantinos, A. T.; George, A. K.; Fotios, D. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *20*, 1404-1405.
- [9] Tang, Y.; Li, M.-N.; Huang, Z.-Y.; Liu, H.-Y.; Xiao, X.-Y.; Zhang, S.-Q. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, 202200349.
- [10] Chukhadzhan, G. A.; Karapetyan, R. G.; Babayan, K. N. *Arm. Khimi. Zh.* **1981**, *34*, 66-71.

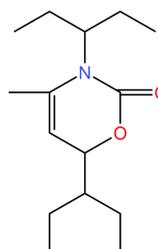
Graphical Abstract

Communications

Molecular design and synthesis route of
Lyubuter

Shuxuan Zhang , Yu Wang , Shuo Cheng*

Mol. Design **2023**, *2*, 13-16



The molecule Lyubuster was inspired by the image of Lyu Bu.