奉先酯的分子设计与合成路线

程硕，张淑炫，王禹

中国人民大学化学系，北京 100872，中国

内容

1 原料及试剂.....2
2 合成方法和表征.....4
2.1 仪器和表征.....4
2.2 合成方法.....4
3 附图.....7

1 原料和试剂

第一步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
2, 5-己二酮	110-13-4	上海阿拉丁生化科技股份有限公司	用于合成	7.1 mL	¥14.4
NBS	204-877-2	上海阿拉丁生化科技股份有限公司	纯度 99%	10.634g	¥2.31
乙醚	60-29-7	Sigma-Aldrich 试剂	ACS 级，纯度>98%	20mL	¥14.80

第二步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
四氢呋喃	203-726-8	陕西瑞佳优化工有限公司	无水级,纯度≥99.95%	20 mL	¥1.38
氯化亚铜	7758-89-6	乐研试剂	99.9%	1.148g	¥6.80
3-戊基溴化镁	4852-26-0	盘锦研峰科技有限公司	2.0MsoluTio-nindiethylether	7.8 mL	¥45.04

第三步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
NBS	204-877-2	上海瀚鸿科技股份有限公司	含量：98%	6.858g	¥9.06
乙醚	60-29-7	Sigma-Aldrich 试剂	ACS 级，纯度>98%	10mL	¥7.40

第四步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
二乙胺	109-89-7	上海阿拉丁生化科技股份有限公司	纯度>99.5%	1 mL	¥0.588
乙酸乙酯	141-78-6	山东旭晨化工有限公司	纯度>99.5%	9.79g	¥0.34

第五步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
氢氧化钠	1310-73-2	Sigma-Aldrich 试剂	ACS 级，纯度>97%	0.386g	¥0.71

乙醚	60-29-7	Sigma-Aldrich 试剂	ACS 级，纯度>98%	5mL	¥3.70

第六步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
溴	7726-95-6	TCI Research Chemicals	纯度>98%	1.374g	¥1.02g

第七步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
苯甲醛	100-52-7	济南泉胜化工有限公司	纯度>99.5%	10.612g	¥0.21
乙酸乙酯	141-78-6	山东旭晨化工有限公司	纯度>99.5%	8.811g	¥0.31

第八步合成

药品名称	CAS 号	生产厂商	规格	用量	成本
锌	7440-66-6	TCI Research Chemicals	纯度>96%	0.494g	¥0.29

除非另有说明，所有市售的化学品都是未经进一步纯化而直接使用的。

2 合成方法和表征

2.1 仪器和表征

^{1}H-NMR

2.2 合成方法

（1）第一步反应

加样步骤：先把适量 2,5-己二酮溶于溶剂 Et2O，再向溶液中添加等量 NBS
反应条件：在氮气气氛下，温度为 30±2℃，紫外-可见光照射下搅拌 0.5min
分离步骤：先用减压蒸馏法粗分离出生成物，再用气相色谱法分离除去与生成物沸点相近的杂质
产率：68.6%
由 KingDraw 预测产物核磁数据：
^{1}H NMR: δ 2.11-2.21 (6H, 2.16 (s), 2.16 (s)), 2.88-2.99 (2H, 2.93 (d, *J* = 6.5 Hz), 2.93 (d, *J* = 6.5 Hz)), 4.56 (1H, t, *J* = 6.5 Hz).

（2）第二步反应

加样步骤：四氢呋喃（THF）作为溶剂溶解适量的 3 摩尔百分比的 CuCl，再加入反应物与等摩尔的 3-戊基溴化镁
反应条件：在室温下反应 1 小时
分离步骤：先过滤除去无机物，再用减压蒸馏法分离出生成物
产率：94%
由 KingDraw 预测产物核磁数据：
^{1}H NMR: δ 0.77-0.89 (6H, 0.83 (t, *J* = 6.5 Hz), 0.83 (t, *J* = 6.5 Hz)), 1.17-1.28 (4H, 1.23 (quint, *J* = 6.5 Hz), 1.23 (quint, *J* = 6.5 Hz), 1.23 (quint, *J* = 6.5 Hz), 1.23 (quint, *J* = 6.5 Hz)), 1.46 (1H, quintd, *J* = 6.5, 6.1 Hz), 2.10-2.21 (6H, 2.15 (s), 2.16 (s)), 2.66-2.80 (3H, 2.71 (d, *J* = 6.7 Hz), 2.71 (d, *J* = 6.7 Hz), 2.74 (td, *J* = 6.7, 6.1 Hz)).

（3）第三步反应

加样步骤：先把适量反应物溶于溶剂 Et2O，再向溶液中添加等量 NBS
反应条件：在氮气气氛下，温度为 30±2℃，紫外-可见光照射下搅拌 0.5min
分离步骤：先用减压蒸馏法粗分离出生成物，再用气相色谱法分离除去与生成物沸点相近的杂质
产率：29.3%
由 KingDraw 预测产物核磁数据：
^{1}H NMR: δ 0.75-0.87 (6H, 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz), 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz)), 1.17-1.30 (4H, 1.23 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz), 1.23 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz), 1.23 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz), 1.23 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz)), 1.43 (1H, quintd, *J* = 6.7, 6.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.68-2.84 (3H, 2.74 (d, *J* = 6.7 Hz), 2.74 (d, *J* = 6.7 Hz), 2.77 (td, *J* = 6.7, 6.2 Hz)), 3.98-4.08 (2H, 4.03 (s), 4.03 (s)).

（4）第四步反应

加样步骤：在反应瓶中加入适量乙酸乙酯与二乙胺，再滴加反应物
反应条件：75℃，2-4h
分离步骤：降温，先萃取除去无机物，干燥过滤，再用减压蒸馏法分离生成物
产率：98%
由 KingDraw 预测产物核磁数据：
^{1}H NMR: δ 0.75-0.87 (6H, 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz), 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz)), 0.99 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.17-1.30 (4H, 1.24 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz), 1.24 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz), 1.24 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz), 1.24 (dq, *J* = 6.7, 6.5 Hz)), 1.42 (1H, quintd, *J* = 6.7, 6.4 Hz), 2.16 (3H, s), 2.68-2.88 (7H, 2.74 (d, *J* = 6.7 Hz), 2.74 (d, *J* = 6.7 Hz), 2.82 (td, *J* = 6.7, 6.4 Hz), 2.82 (q, *J* = 7.1 Hz), 2.82 (q, *J* = 7.1 Hz)), 3.54-3.64 (2H, 3.59 (s), 3.59 (s)).

（5）第五步反应
加样步骤：将反应物溶于乙醚中，加入适量氢氧化钠
反应条件：190℃，搅拌
分离步骤：产品混合物（100 毫升）与饱和水溶液（100 毫升）混合，以提高溶剂提取前的提取效率。用 100 毫升二乙醚进行溶剂萃取。提取后，剩余的有机相被储存，直到进一步净化，用 100 毫升乙醚再提取水相两次。有机相用无水硫酸镁干燥并过滤以去除水分。使用旋转蒸发器从产品中去除滤液中的干燥二乙醚。然后用真空蒸馏（0.3 巴，100° C）将产品中的重切残留物分离。
产率：89.1%
由 KingDraw 预测产物核磁数据：
^{1}H NMR: δ 0.75-0.87 (6H, 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz), 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz)), 1.00 (6H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.18-1.32 (4H, 1.25 (dq, *J* = 6.9, 6.5 Hz), 1.25 (dq, *J* = 6.9, 6.5 Hz), 1.25 (dq, *J* = 6.9, 6.5 Hz), 1.25 (dq, *J* = 6.9, 6.5 Hz)), 1.67 (3H, s), 1.98 (1H, quintd, *J* = 6.9, 2.9 Hz), 2.62-2.74 (4H, 2.68 (q, *J* = 7.2 Hz), 2.68 (q, *J* = 7.2 Hz)), 3.24 (1H, dd, *J* = 2.9, 2.1 Hz), 4.14 (1H, s), 5.78 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).

（6）第六步反应
加样步骤：向反应物中滴加液溴
反应条件：常温
分离步骤：用气相色谱法分离
产率：100%
由 KingDraw 预测产物核磁数据：
^{1}H NMR: δ 0.74-0.86 (6H, 0.80 (t, *J* = 6.6 Hz), 0.80 (t, *J* = 6.6 Hz)), 1.01 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.20-1.33 (4H, 1.26 (dq, *J* = 6.9, 6.6 Hz), 1.26 (dq, *J* = 6.9, 6.6 Hz), 1.26 (dq, *J* = 6.9, 6.6 Hz), 1.26 (dq, *J* = 6.9, 6.6 Hz)), 1.40 (3H, s), 1.78 (1H, quintd, *J* = 6.9, 2.5 Hz), 2.79-2.90 (4H, 2.85 (q, *J* = 7.1 Hz), 2.85 (q, *J* = 7.1 Hz)), 3.01 (1H, dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz), 3.89 (1H, s), 4.74 (1H, d, *J* = 5.5 Hz).

（7）第七步反应
加样步骤：向反应物中加入适量的苯甲醛与乙酸乙酯
反应条件：在氧气气氛条件下，60℃，6h
分离步骤：先用减压蒸馏法粗分离出生成物，再用气相色谱法分离除去与生成物沸点相近的杂质

产率：87.9%

由 KingDraw 预测产物核磁数据：

^{1}H NMR: δ 0.76-0.87 (6H, 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz)), 1.02 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.17-1.30 (4H, 1.23 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz), 1.23 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz), 1.23 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz), 1.23 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz)), 1.41 (3H, s), 1.67 (1H, quintd, *J* = 6.7, 6.4 Hz), 2.79-2.90 (4H, 2.85 (q, *J* = 7.1 Hz), 2.85 (q, *J* = 7.1 Hz)), 3.80 (1H, s), 4.36 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 4.92 (1H, dd, *J* = 6.4, 3.1 Hz).

（8）第八步反应

加样步骤：向反应物中加入适量 Zn

反应条件：常温

分离步骤：用减压蒸馏法分离

产率：100%

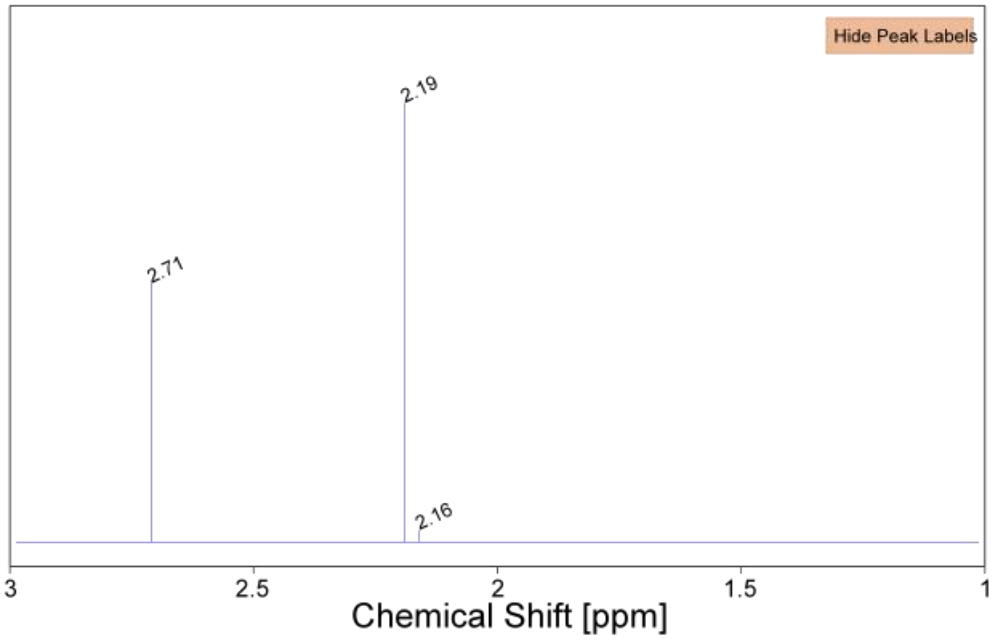
由 KingDraw 预测奉先酯核磁数据：

^{1}H NMR: δ 0.78-0.90 (6H, 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz)), 1.01 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.32-1.45 (4H, 1.39 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz), 1.39 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz), 1.39 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz), 1.39 (qd, *J* = 7.1, 6.7 Hz)), 1.74-1.87 (4H, 1.81 (quintd, *J* = 6.7, 6.6 Hz), 1.82 (s)), 2.74-2.85 (4H, 2.79 (q, *J* = 7.1 Hz), 2.79 (q, *J* = 7.1 Hz)), 3.74 (1H, s), 5.29 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 5.64 (1H, dd, *J* = 6.6, 3.8 Hz).

3 附图

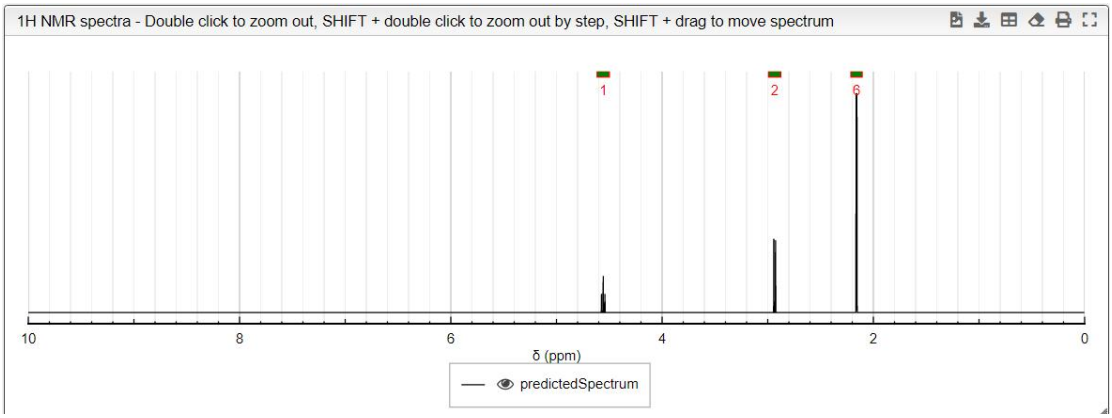
（1）第一步反应

2,5-己二酮



来源：pubchem

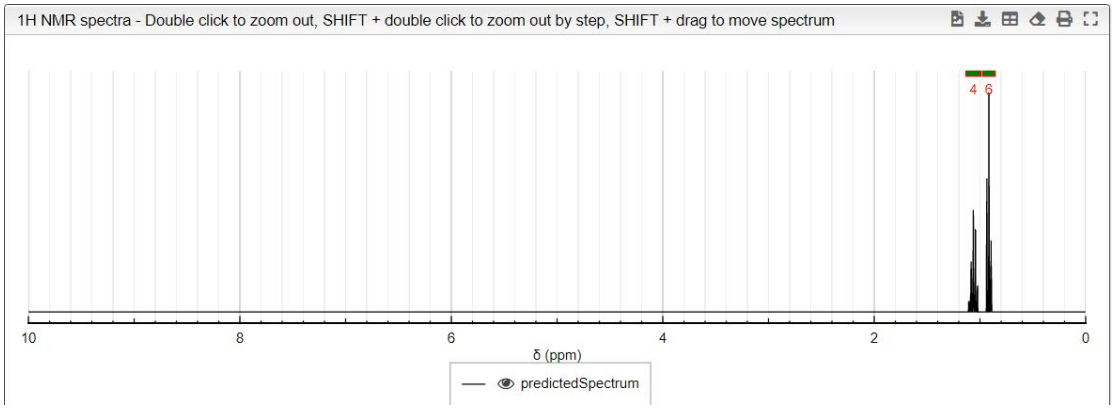
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

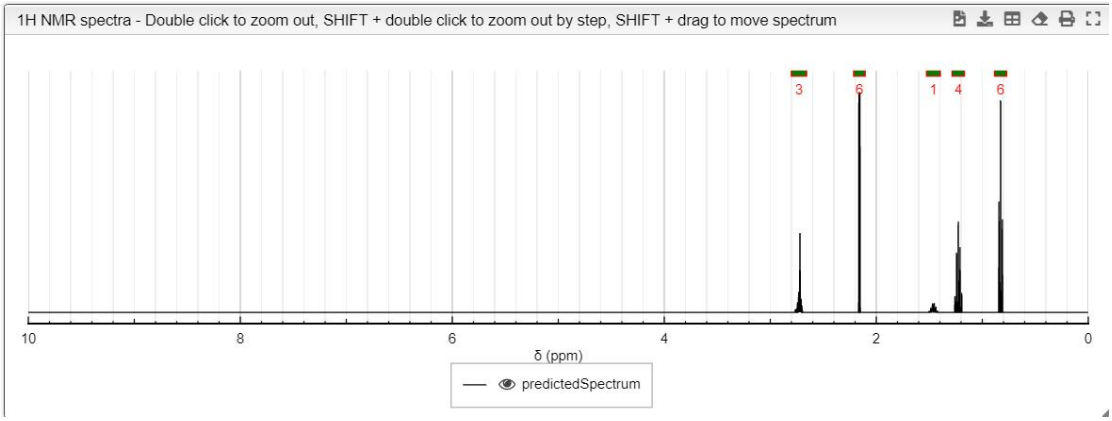
（2）第二步反应

3-戊基溴化镁



来源：KingDraw 预测

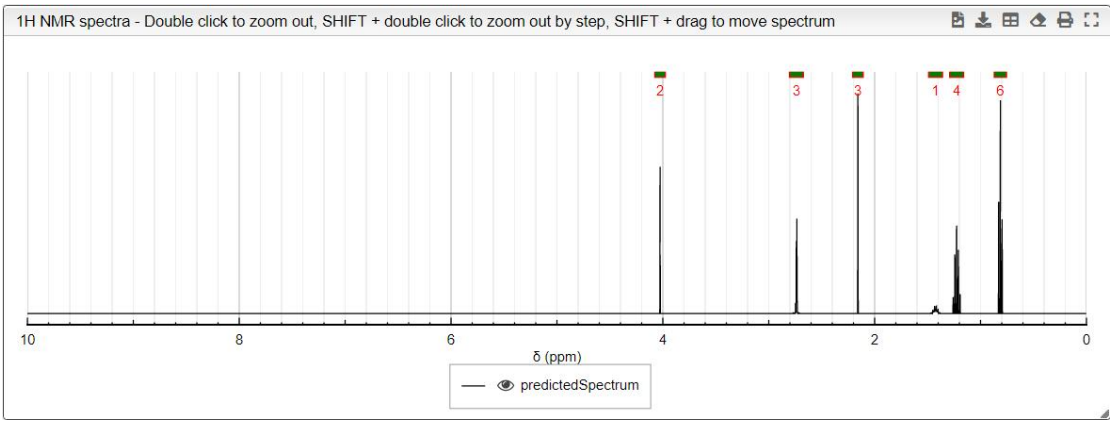
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

（3）第三步反应

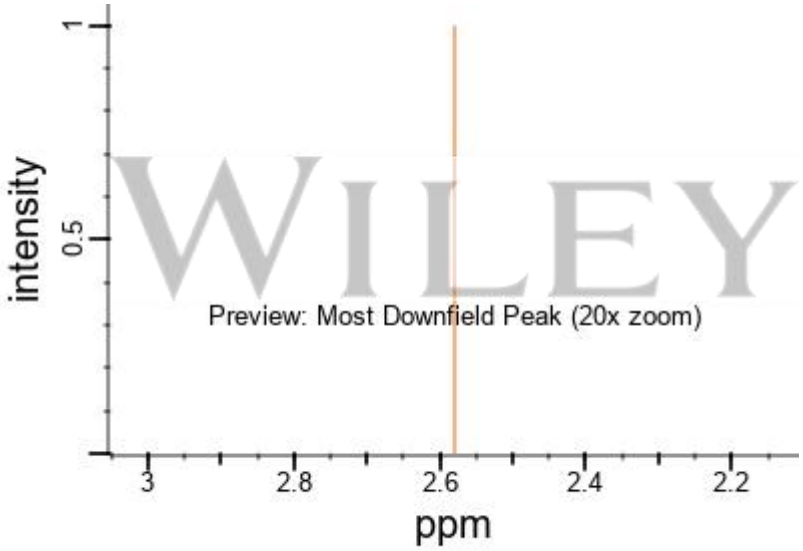
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

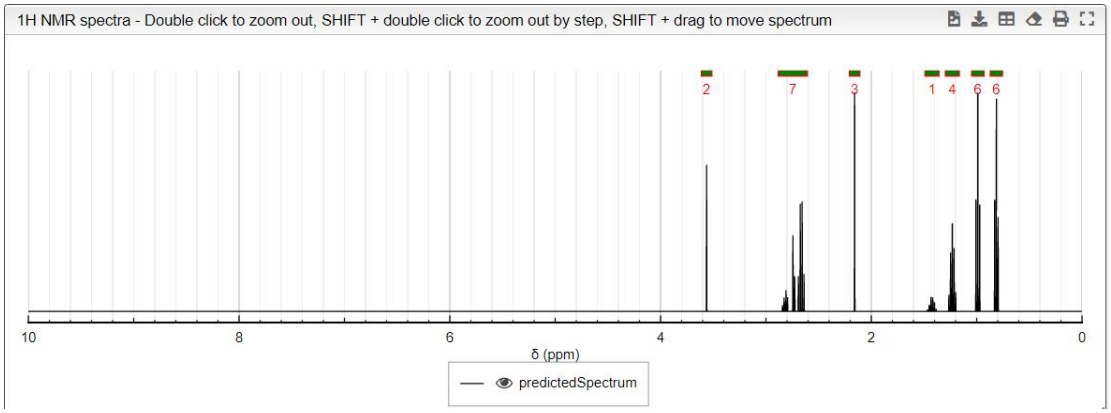
（4）第四步反应

二乙胺



来源：pubchem

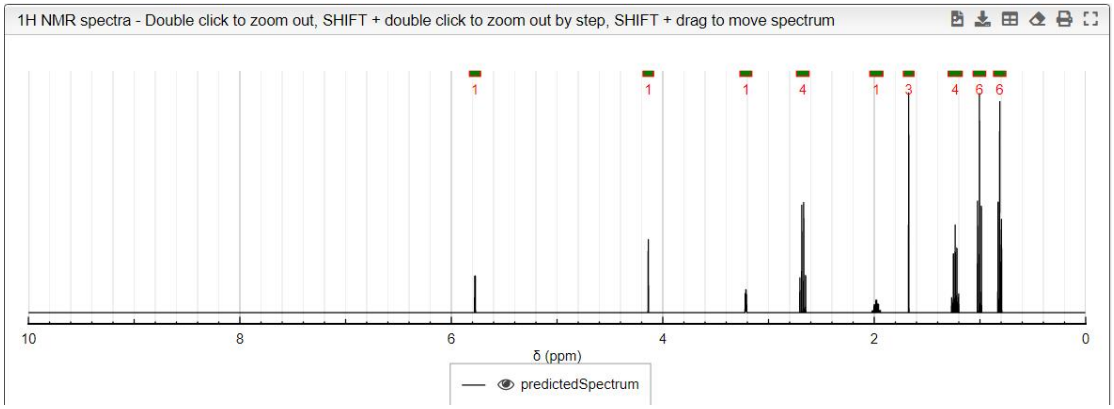
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

（5）第五步反应

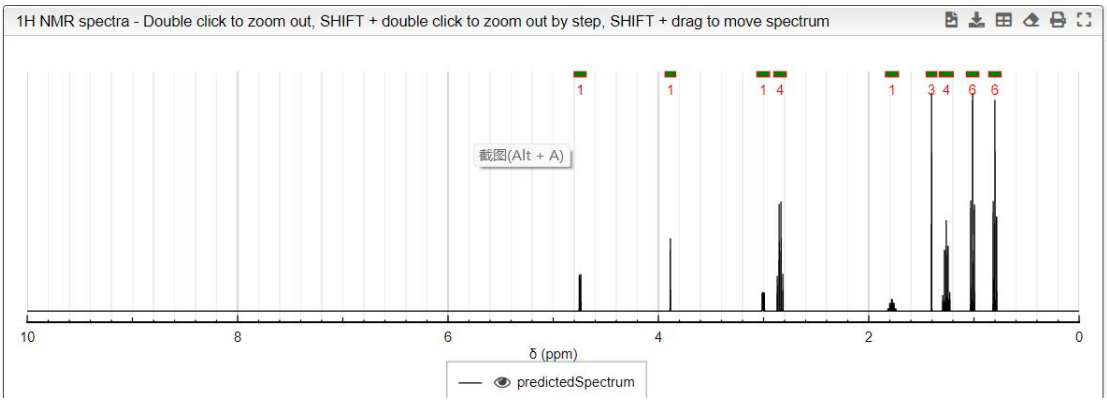
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

（6）第六步反应

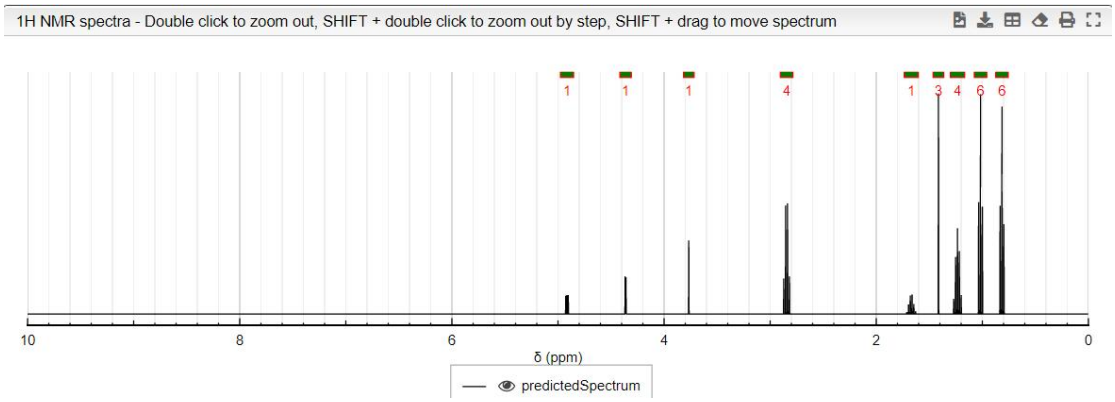
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

（7）第七步反应

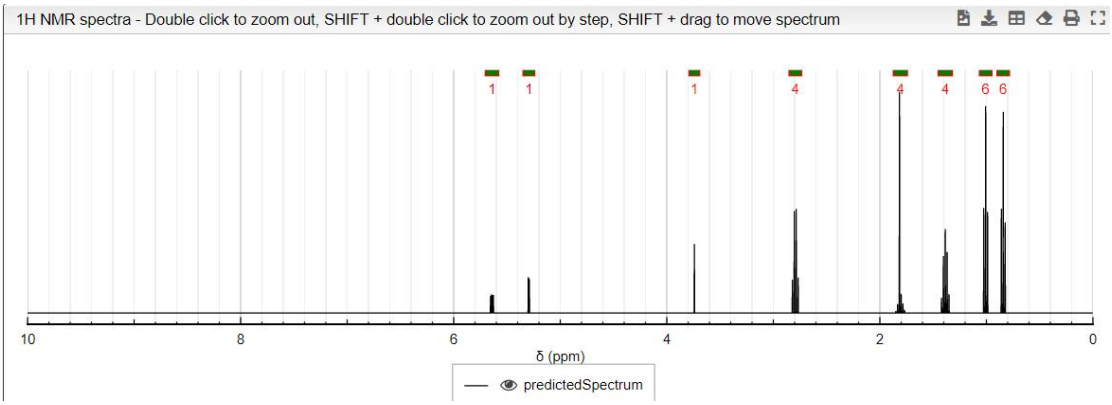
产物预测图谱



来源：KingDraw 预测

（8）第八步反应

产物预测图谱



来源：KingDraw 预测