

## 精灵硫的分子设计和合成方法探究

浮依嘉 范佳奕 赵杨\*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

**摘要** 有机物“精灵硫”分子由于巯基和硫醚官能团及其桥环化合物的主体结构，理论上具有硫醇和硫醚以及桥环化合物的多重性质，参照硫醇、硫醚和桥环化合物的应用，该分子有着广阔应用前景。本文主要讨论了“精灵硫”的分子设计与合成方法，主要步骤包括羰基与磷叶立德发生的 Wittig 反应、羟基的溴代反应、醛基与格氏试剂反应等。

**关键词** 精灵硫; 硫醚; Wittig 反应; 溴代反应

## Molecular design and synthesis methods of Poké Mercaptan

Yijia Fu Jiayi Fan Yang Zhao\*

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

**Abstract** Due to the functional groups of sulfhydryl and thioether and the main structure of their bridging ring compounds, the organic "Poké Mercaptan" molecule theoretically has multiple properties of mercaptan, thioether and bridging ring compounds. This paper mainly discusses the molecular design and synthesis of mercaptogen, including Wittig reaction of carbonyl group with Ylide, bromination reaction, reaction of aldehyde group with Grignard reagent, etc.

**Keywords** Poké Mercaptan, thioether, Wittig reaction, bromination reaction

## 1 分子设计背景

精灵硫分子(如图1)的设计灵感主要来源于动漫《神奇宝贝》中的精灵球。《神奇宝贝》是一部十分精彩的动漫，它陪伴了我们不少人度过了一段美好的童年时光，也承载着一代人对于童年的回忆，而在这次分子设计中，我们以该部动漫中的标志物“精灵球”为原型创作了该新分子。该分子的基本结构是由11个碳和两个硫原子组成的环状化合物。为保证结构的合理性和相似性我们使用八元环代表“精灵球”的圆形轮廓，该分子中间的硫醚、硫醇结构代表着原型“精灵球”中间的标志性按钮，特别地由于其结构中的巯基结构，我们将其命名为“精灵硫”。

目标分子“精灵硫”属于含硫有机物，其中包含巯基官能团(-SH)和硫醚结构(R-S-R)的化合物，可以看成醇、醚中的氧被硫替换。该分子的特别之处在于含有巯基和硫醚结构并且主体为桥环化合物，具有硫醇和硫醚以及桥环化合物的多重性质。

在实际应用上，参照硫醇、硫醚和桥环化合物的应用，该分子有着广阔应用前景。由于大多数含硫化合物本身带有臭味，可以根据该分子的气味属性作为新型赋臭剂使用或者无臭替代品使用<sup>[1]</sup>；依赖硫醇强还原性的性质，精灵硫可以作为抗氧化剂<sup>[2, 3]</sup>；除此之外，烷基硫化物是天然产品的重要支柱，在材料化学<sup>[4, 5]</sup>、药品<sup>[6, 7]</sup>、食物化学<sup>[8]</sup>等领域都有重要应用。

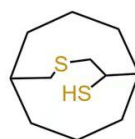


图1 精灵硫和精灵球

Figure 1 Poké Mercaptan and Poké Ball

## 2 合成设计与讨论

## 2.1 逆合成分析

精灵硫的逆合成分析路线如图2所示。合成路径的思考可分为两个部分：成环的合成途径、合成硫醚方式的选择。

首先是成环的合成途径，我们先将巯基转变为羟基，选择了几种成环的方式但都不太理想，最终决定用格式试剂与醛基的反应完成成环的步骤。

然后是合成硫醚方式的选择，因为整个反应都是在环辛烷的1位和5位进行的，所以我们选择以1,5-环辛二醇为起始反应物。通过查找文献得知碳碳双键能和巯基反应成硫醚，所以我们将1,5-环辛二醇上的两个羟基分别转化为了碳碳双键和溴原子以便后续反应。

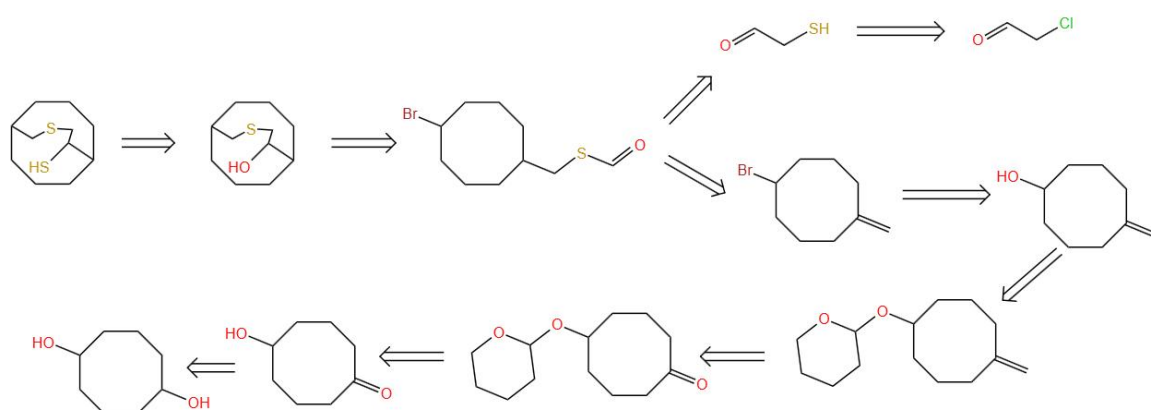


图2 精灵硫的逆合成分析步骤  
Figure 2 Reverse synthesis analysis steps of Poké Mercaptan

## 2.2 合成

如图3所示，我们以顺1,5-环辛二醇为底物，设计了一条可行的合成路线。

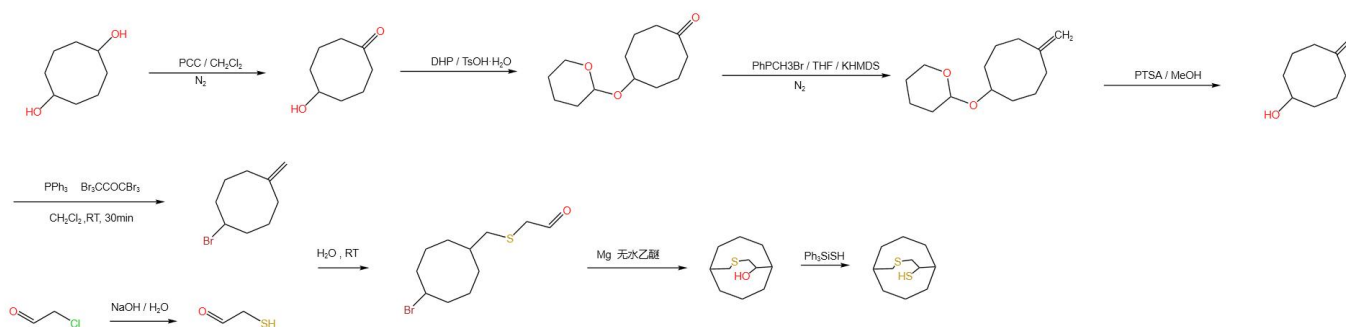


图3 精灵硫的合成路线  
Figure 3 The synthetic route of mercaptan of Poké Mercapta

### 2.2.1 烯烃化

以市场上易于购买的原料顺1,5-环辛二醇作为底物，为目标产物提供了一个八元环基础。在此基础上通过Tao Zheng<sup>[9]</sup>等人制备实验材料的过程获取到目标中间产物：先通过羟基的选择性氧化，用PCC（氯铬酸吡啶盐）这一氧化剂将反应物其中一羟基氧化为醛基；再通过DHP（3,4-二氢吡喃）保护未反应的羟基， $(\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_3)\text{Br}$ 脱去HBr形成的Wittig试剂对酮羰基进行的亲核进攻反应得到碳碳双键；最后用甲醇、PTSA（对甲苯磺酸）将保护基团脱去。

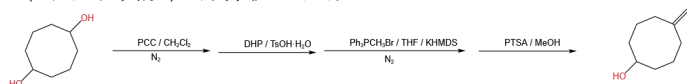


图4 顺1,5-环辛二醇的烯烃化  
Figure 4 Olefination of cyclooctane-1,5-diol

### 2.2.2 卤代反应

该步反应目的主要是使上一步产物发生取代反应，

将其中的羟基取代为溴原子。该步取代反应参考了一种利用 $\text{Br}_3\text{CCOBr}_3/\text{PPh}_3$ 进行醇类溴化反应的高效方法<sup>[10]</sup>。在温和的条件下，在短的反应时间内，完成了较高收率的转化。在该步反应中产率大约可达到84%。为确保碳碳双键不受影响，我们参考了另外一篇文献<sup>[11]</sup>，发现六溴丙酮取代过程中几乎不会与碳碳双键发生反应。

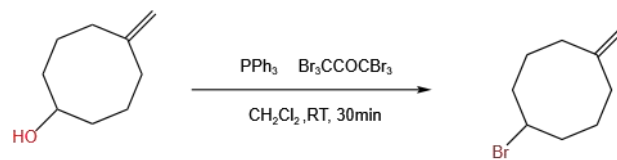


图5 溴代反应  
Figure 5 Bromine Substitution Reaction

### 2.2.3 巯基乙醛的合成

由于巯基乙醛无法通过原料购买直接获取，故我们选择通过氯乙醛和硫化氢钠的缩合反应<sup>[12]</sup>合成后续反应过程中所需巯基乙醛。该步骤反应产率可达到75.3%

左右。

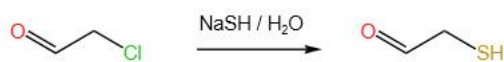


图6 巯基乙醛的合成  
Figure 6 Synthesis of mercaptoacetaldehyde

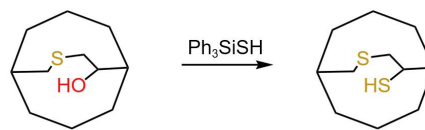


图9 巯基的取代  
Figure 9 Substitution of sulfhydryl groups

### 2.2.4 硫醚的合成

在硫醚的合成步骤中,我们参考了一种简单高效的方法<sup>[13]</sup>。该方法的实验过程较为简便安全,主要是通过将混合的硫醇和烯烃在水中搅拌在室温下放置一段时间(使用 TLC 监测)。待在反应完全后可以选择用二乙基进行处理和萃取并使用乙醚柱层析法得到纯的生成物。该步骤产率约为 70%—80%。

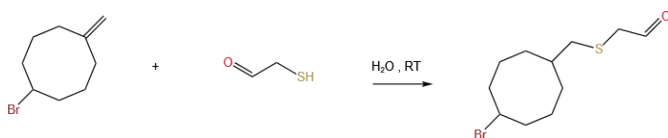


图7 硫醚的合成  
Figure 7 Synthesis of thioether

### 2.2.5 成环

该步反应先以反应物的溴原子为基础制备格式试剂,然后通过格式试剂与醛基的反应<sup>[14]</sup>将链状物质合成环状,同时在文献<sup>[14]</sup>中得知硫醚不会对该反应造成影响,该步骤产率约为 84%。

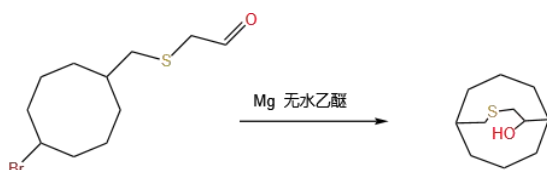


图8 成环反应  
Figure 8 Ring reaction

### 2.2.6 巯基的取代

该步反应的目的是用巯基取代反应物中的羟基,我们参考了文献<sup>[15]</sup>中用三苯基硫醇和醚类生成巯基的反应,通过三苯基硫醇与氯甲烷反应生成所得的含巯基产物,并认为有较大的可行性,但是反应的产率较低,只达到了 15%左右。

## 3 结论

综上所述,本文基于顺 1, 5-环辛二醇等原料,设计了一条合成精灵硫的反应路线。这条路线综合利用了 Wittig 反应, 溴的取代、Grignard 试剂偶联等方法,理论上具有产率为 0.602%和较高的选择性。通过该路线合成 1 g 精灵硫预测成本为 26560 元。我们相信,本文所设计的合成策略和方法能够在精灵硫的合成中得到广泛应用。

## 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

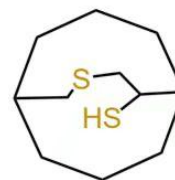
- [1] Manabu, N.; Kamal, K.; Kiyoharu N.; Shin-ichi, O.; Tetsuo, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9207-9210.
- [2] Rawat, M.; Maupin-Furlow, J. A. *Antioxidants* **2020**, *9*, 381.
- [3] Kathrin, U.; Ursula, J. *Free Radic. Biol. Med.* **2019**, *140*, 14-27.
- [4] Fadi, A.; Daniele, C.; Matthew, S. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 6100-6107.
- [5] George, I. B.; Sydney, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1926-1931.
- [6] Kazuo, T.; Itauru, O. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1493-1502.
- [7] Devatha, P. N.; Maciej, P. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 724-744.
- [8] Brandon, R. S.; Candice, M. E.; Jon, T. N. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9764-9733.
- [9] Tao, Z.; Radha, S. N.; Jennifer, M. S.; Babak B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6946-6947.
- [10] Tongkate, P.; Pluempanupat, W.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *47*, 1146-1148.
- [11] Kang, D. H.; Joo, T. Y.; Lee, E. H.; Chaysripongkul, S.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5693-5696.
- [12] Wang, Z. Q.; Shi, C.; Wu, X. R.; Chen, Y. *J. Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7004-7006.
- [13] Ranu, B. C.; Mandal, T. *Synlett* **2007**, *6*, 925-928.
- [14] House, D.; Kerr, F.; Warren, S. *Chem. Commun.* **2000**, *18*, 1779-1780.
- [15] Majcenovic, A. B.; Schneider, R.; Lepoutre, J. P.; Lempereur, V.; Baumes, R. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6653-6658.

## Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below. Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

### Communications

Molecular design and synthesis  
methods of Poké Mercaptan



Yijia Fu   Jiayi Fan   Yang Zhao\*

*Mol. Design* **2023**, 2, 9-12