

吊扇型结构的卡宾催化剂中间体分子设计

姚又月 章塑塑*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 分子设计是化学与信息学研究领域中一个相互交叉, 充满乐趣, 且开发想象力的课题。我们运用信息学的方法对分子进行可能的的设计, 通过 Friedel-Crafts 烷基化反应及 D-A 反应, 可以得到一种形状类似风扇的卡宾合成中间体, Ceilifan, 作为一系列特定过程中的首个中间体, “风扇分子”无疑在卡宾配合物的合成过程中起着不可忽视的作用。

关键词 分子设计;卡宾; Diels-Alder 反应; Friedel-Crafts 烷基化反应

Molecular Design of Carbene Catalyst Intermediates with Ceiling Fan Structure

Yao.Y.Y Zhang.S.S*

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

Abstract Molecular design is a fun and imaginative subject at the intersection of chemistry and informatics research. The possible design of molecules using informatics methods, through the Friedel-Crafts alkylation reaction and the D-A reaction, can lead to a fan-like intermediate for carbene synthesis, Ceilifan, which, as the first intermediate in a series of specific processes, 'fan molecules' undoubtedly play an integral role in the synthesis of carbinol complexes.

Keywords Molecular design, Carbene, Diels-Alder reaction, Friedel-Crafts alkylation

1 分子设计背景

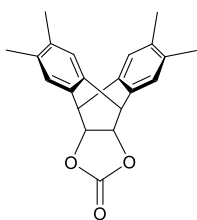


图 1 Ceilifan 的结构

Figure 1 Ceilifan

风扇是我们日常生活中常用的器具, 其中广泛应用于较大空间的吊扇往往由底座、拉绳和数片扇叶组成, 它的形状给予了我们这次设计分子形状灵感。

在应用方面, 我们设计合成的分子是一种催化剂合成中间体, 可以通过碱性条件下水解、Swern 氧化、脱水缩合、与氯甲基乙醚环合这一系列反应得到大位阻的杂环卡宾配体, 再通过直接配位法或银转移配位法得到卡宾金属配合物。而氮杂环卡宾及其金属络合物在催化

低活性的芳基氯化物参与的各种偶联反应中得到了广泛应用。其中, 由我们设计的分子得来的卡宾催化剂较传统的卡宾催化剂相比更加优秀。首先, 引入立体三维骨架结构, 增大空间位阻, 更好的将金属中心保护起来, 使其在空气下非常稳定, 在进行偶联反应时, 热稳定性大大提高, 不易氧化分解; 其次, 在发生偶联反应时, 密集的电子云可以加速氧化加成的进行, 从而缩短催化周期, 大大提高催化活性。而我们设计的分子则是合成该列催化剂的一种的中间体之一。

在形状方面, 我们设计的分子最上方的碳氧双键形似吊扇底座, 中间的 C-O 单键和 C-C 单键形似吊扇的拉绳, 下方的苯环形似吊扇倾斜的扇叶, 整体形状与吊扇相似, 所以我们把它命名为吊扇分子 Ceilifan。

2 合成设计与讨论

拟通过两步反应设计合成吊扇型催化剂中间体 Ceilifan 分子。

2.1 第 1 步反应

2.1.1 反应方程式

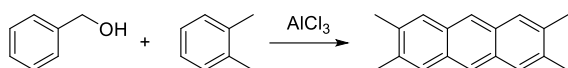


图2 2,3,6,7-四甲基蒽的合成

Figure 2 Synthesis of 2,3,6,7-tetramethylanthracene

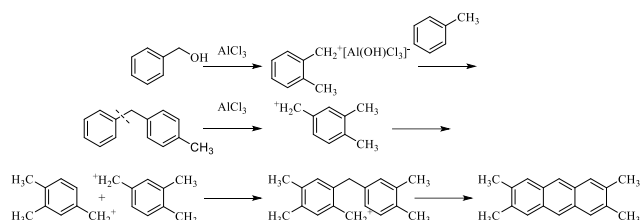


图3 2,3,6,7-四甲基蒽的可能合成机理

Figure 3 Possible Process of Synthesis of 2,3,6,7-tetramethylanthracene

2.2.2 合成思路

2,3,6,7-四甲基蒽的合成反应是以邻二甲苯和苯甲醇为反应原料的一个 Friedel-Crafts 反应,其中 AlCl_3 充当催化剂。

甲苯在制备中起着重要的作用,它不仅作为一种溶剂,也是一种起始材料^[12],这已被平行实验所证明。经查阅,在类似的条件下,若考虑用对二甲苯代替甲苯,化合物 1 的产率会急剧下降;当用间二甲苯代替时,不能得到任何产物。因此计划用甲苯作为实验溶剂,甲苯的用量不一定很精确,只要过量就可以了。

值得注意的是,体系中,无水 AlCl_3 作为路易斯酸对水特别敏感,微量的水也会导致其失去催化活性,因此反应仪器与试剂必须预先干燥,以保证体系在无水的条件下进行反应^[10-11]。

据图 3,在反应过程中,无水 AlCl_3 与苯甲醇首先生成络合物苯基碱式三氯化铝同系物;然后,该络合物与邻二甲苯发生 Friedel-Crafts 反应。

在更详细的过程中, AlCl_3 的催化作用下,3,4-二甲基-二苯基甲烷断键生成 3,4-二甲基苯基同系物碳正离子,而两分子 3,4-二甲基苯基碳正离子偶联在空气中进一步氧化得到 2,3,6,7-四甲基蒽^[7]。络合物的生成过程中反应速度较快,会放出热量,因此,为了保证反应正常进行,应将温度控制在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 以下^[10-11]。

实验测得其产率为 43%,熔点为 $299\sim 300\text{ }^\circ\text{C}$ ^[10-11]。由于我们对原有反应物增加了一个支链甲基,最终产率可能略有出入。

2.2 第 2 步反应

2.2.1 反应方程式

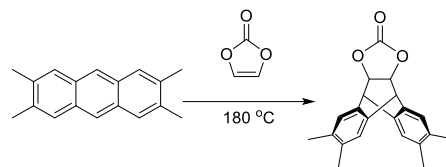


图4 最终产物的合成

Figure 4 Synthesis of Ceilifan

2.2.2 合成思路

第二步,将 2,3,6,7-四甲基蒽与碳酸亚乙烯酯进行反应,后者的双键与前者的蒽结构符合 Diels-Alder 反应的反应条件。其中后者作为二烯,前者作为亲二烯。众所周知,当二烯和与之反应的烯烃,即亲二烯的电子密度有明显差异时,Diels-Alder 反应效果最好。通常情况下,亲二烯有吸引电子的基团,如吸引电子的羧基,而二烯是富电子的,如捐献电子的甲基。因此,两者的反应很容易进行。且值得注意的是,该反应在氮气保护下进行。

据参考文献,产率约为 82 %^[8]。但是,据文献^[13]报道,取代的蒽和苯炔间的 Diels-Alder 反应不仅发生在蒽的 9,10 位生成取代的三蝶烯,而且还会发生在 1,4 或 5,8 位生成异构体,并且区域选择性加成受取代基的电子效应和空间效应的综合影响。因此实际产率在该文献的基础上可能有所下降。

3 结论

综上所述,我们基于现实生活中的灵感来源,以及已知文献^[8]中相关分子的结构为参考,设计了 Ceilifan,并运用化学信息学手段设计出了一条最适宜的合成路线。

在这条合成路线中,以苯甲醇,碳酸亚乙烯酯以及邻二甲苯为原料,历经 Friedel-Crafts 反应及 Diels-Alder 反应两个重要的过程,得到吊扇分子 Ceilifan。作为一种造型独特,拥有较大位阻及立体结构的分子,它既是催化剂合成中间体的其中之一,在卡宾金属配合物的合成过程中可能也有着不可忽视的作用。

致谢

在此致谢中国人民大学教学虚拟期刊项目;感谢中国人民大学《化学信息学》课程及其任课教师贺泳霖老师给予小组的支持和指导;感谢所有小组成员的贡献。

References

- [1] Nishimura, G.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Chem. Commun.* **2005**, *1*, 5313-5315.
- [2] Wongkongkatap, J.; Miyahara, Y.; Ojida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*

- 2006, 45, 665-668.
- [3] Wang, L. D.; Duan, L.; Lei, G. T. *Jpn. Appl. Phys.* **2004**, 43, 560-562.
- [4] Ha, J.; Vacha, M.; Khanchaitit, P. *Synth. Met.* **2004**, 144, 151-158.
- [5] Akkattu, T. Biju. *N-heterocyclic Carbenes in Organocatalysis*, Wiley-VCH, India, **2019**, pp. 1-20.
- [6] Wolthuis, E. J. *Org. Chem.*, **1961**, 26, 2215-2220.
- [7] Gong, Y.; Zhou, Y. C.; Qin J. B. *J. Mol. Struct.* **2010**, 963, 76-81.
- [8] Huang, J. *Ph.D. Dissertation*, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, **2019**, 28-29(in Chinese).
(黄菊, 博士论文, 广东药科大学, 广州, **2019**, 28-29.)
- [9] Ye, J. X.; Sun, J.; Wang, X.; Zhou, M. D. *J. Pet. Technol.*, **2017**, 37, 15.
- [10] Wang, J. X.; Jing, B.; Hou, X. W.; Li, X. Y.; Shi, H. Y.; Xiong, X. Q.; Cheng, L. *J. Huaqiao Univ.*, **2010**, 31, 645-648(in Chinese).
(汪家喜, 荆彬, 侯晓伟, 李晓燕, 石慧英, 熊兴泉, 程琳, 华侨大学学报, **2010**, 31, 645-648.)
- [11] Liu, J. C.; Cheng, L., *Huaqiao Univ.*, **2012**, 33, 518-519(in Chinese).
(刘嘉川, 程琳, 华侨学报, **2012**, 33, 518-519.)
- [12] Sisido, K.; Odo, Y.; Nakamura, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 26, 1368.
- [13] Godinez, C. E.; Zepeda, G.; Mortko, C. J.; Dang, H.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1652-1662.