

牵手醚的分子设计与合成方法探究

杜鸿哲 焦子越*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 聚合物在现代生活中起重要作用,其中聚醚与含炔聚合物在生物医药、光电等领域已有广泛应用.本文主要讨论了牵手醚的分子设计与合成方法,其中的关键步骤有 Br 原子对 2-苯基丙二酸二乙酯的取代、端基炔与 Br 原子的反应、威廉姆森醚合成.

关键词 聚醚; 含炔聚合物; 牵手醚; 端基炔反应; 威廉姆森醚合成

Molecular design and synthesis methods of hands-holding ether

Hong-Zhe Du Zi-Yue Jiao*

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

Abstract Polymers play an important role in modern life, in which polyether and alkyne-containing polymers have been widely used in biomedical, optoelectronic and other fields. This paper mainly discusses the molecular design and synthesis of the hands-holding ether which will have a broad application prospect. The key steps are the substitution of diethyl 2-phenylmalonate by Br atom, the reaction of terminal alkyne with Br atom, and Williamson ether synthesis.

Keywords Polyether; Alkyne-containing polymers; Hands-holding ether; Terminal alkyne reaction; Synthesis of Williamson ether

1 分子设计背景

1.1 牵手醚结构和设计说明

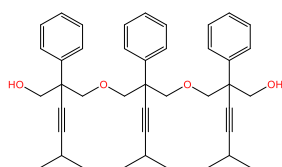


图 1 牵手醚

Figure 1 hands-holding ether

本文设计出的分子形状类似三个人手牵手,因此把它称作牵手醚.在看到美国化学家 James M. Tour 和他的团队创造出各式各样的纳米分子小人后^[1],本文也想合成出特别的分子小人,并让这些分子小人手牵手的连在一起,最终受到厚朴酚结构的启发,创作出了三个小人牵手的分子,有趣的是,中国人民大学的校徽也是三个人连一起,所以牵手醚也在无形中与人大学校徽相呼应.

在构思小人的身体时,尝试过用六元环构建,但看起来显得笨拙,所以选用简单的碳碳三键,从而使得分子小人能够挺直的站立,但活泼的炔键也为合成添加了

一些难度.对于分子的头部,本文认为苯环简洁对称又美观,故头部选用苯环.最后希望能够在牵手醚分子的创作过程中能够收获更多与分子合成有关的知识.

1.2 牵手醚的应用前景

高分子材料是人类使用的三种基本材料之一,在日常生活和社会中发挥着越来越重要的作用.新型聚合方法的开发对于构建新的功能性高分子材料非常重要.

本文合成的牵手醚具有合成聚醚高分子材料的潜能,聚醚是一类主链中含有醚键结构的聚合物,具有良好的水溶性,较强的力学性能,弹性高、韧性好,在人们日常生活中起着重要的作用,广泛应用于日用化工以及生物医学领域,可用于药物缓释载体、液压流体、润滑剂、表面活性剂和聚氨酯泡沫塑料或橡胶的中间体等,所以我们的分子在应用方面有着广泛前景.

	PEO	PTO	PTHF
溶解度参数(δ_2)单位: (cal*cm ⁻³) ^{1/2}	10.2	7.5/9.9	8.3/8.55

表 1 25℃下不同聚醚的溶解度参数 δ_2 ^{[2][3]}

Table 1 Solubility parameters for different polyethers at 25°C

同时由于分子的单体中又含有炔烃,从空间结构方

面看还可以聚合为含炔的聚合物。炔烃聚合物一般具有优异的光物理、电化学性质和磁学性质，离域电子沿共轭骨架的迁移导致荧光信号的放大，从而在有机光致发光^[4]或电致发光器件^{[5][6]}中表现出优异的性能。炔烃、叠氮化物与醚所得到的聚合物在潜在药物递送中也有巨大作用^[7]。以炔烃单体为基础的聚合物存在原子经济性差或产生的聚合物结构变化有限等问题，但以炔基为单体在反应活性上要优越的多^[8]，而活化的炔烃是一种与吸电子取代基偶联的炔烃，在温和的反应条件下表现出高反应性，可与宽底物反应^[9]。因此基于含活化基团和含炔的聚合物在合成上将有巨大空间，并在从聚合物化学到材料科学，超分子科学以及生物医学和药物化学的各种实际应用中具备巨大的潜力。

因此在本次研究中，牵手醚在聚醚有机物或含炔聚合物方面都具有可观的应用前景。

2 合成设计与讨论

2.1 牵手醚的逆合成分析

牵手醚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：单体聚合成醚方式的选择、单体的合成途径。

首先是生成聚醚的方式，在常见的醚合成方法中，醇脱水的方法需要用到浓硫酸催化，但炔基在浓硫酸中不能保持稳定，会有副反应发生，因此采用威廉姆森醚合成方法，将一个分子变为卤代烃，再与两个分子进行反应连接起来，从而避免碳碳三键在催化剂中的不稳定反应，同时这样得到的产率也会有较大提高。

然后是单体的合成途径，在分子的上半身有一个 Br 原子的条件下，让带有 Br 原子的分子上半身与带有端基炔的分子下半身直接进行反应，从而连接在一起。在这中间，为了防止端基炔与羟基发生反应，应该采取一定的措施把羟基保护起来，这里选用的是酯化反应来保护羟基。

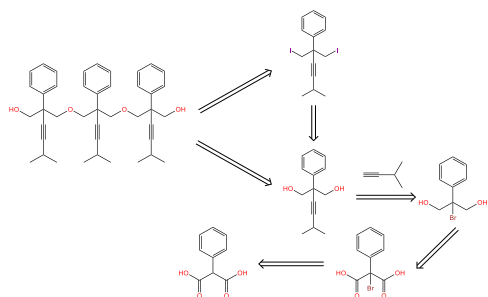


图 2 牵手醚的逆合成分析步骤

Figure 2 Reverse synthesis analysis steps of hands-holding ether

2.2 牵手醚的合成路线

本文从商品化的原料与溶剂出发，所用原料，溶剂，催化剂等均为市场上存在购买渠道的产品。

2.2.1 单体的合成

第一步：从 2-苯基丙二酸二乙酯出发，通过与 N,N-二溴苯磺酰胺反应得到 2 号位被溴取代的原料。用乙醚、草酸等纯化后得到 2-溴-2-苯基丙二酸二乙酯。Mahmood Tajbakhsh 教授及其团队发明的这一步反应是选择性的，所以不需要考虑反应位点问题。^[10]

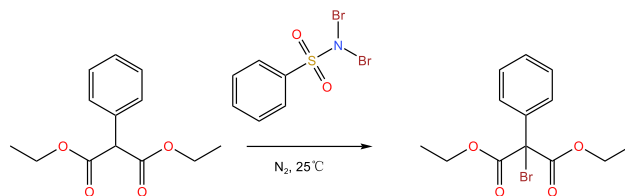


图 3 第一步反应物与产物

Figure 3 Reactants and products of the first step

第二步：对酯基的水解。由于在碱性条件下水解会对溴原子产生影响，而在酸性条件下水解速率又无法保障，所以我们采用生物酶催化的方法进行水解。采用三酰基甘油脂肪酶进行水解，然后正己烷纯化即可。^[11]

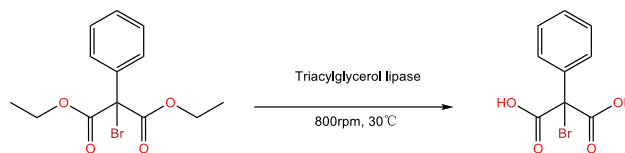


图 4 第二步反应物与产物

Figure 4 Reactants and products of the second step

第三步：将羧基还原为羟基，从而形成初步的单体。通过与三溴化铟、TMDS 发生反应，羧基变为羟基。^[12]

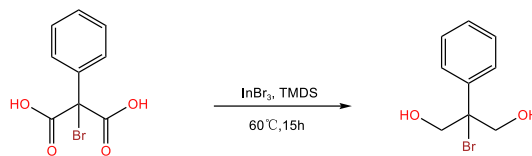


图 5 第三步反应物与产物

Figure 5 Reactants and products of the third step

第四步：酯化反应保护羟基，防止羟基在下一步与端基炔反应。在 DDC 与 DMAP 的作用下，二者发生酯化反应，再通过柱色谱进行纯化。^[13]

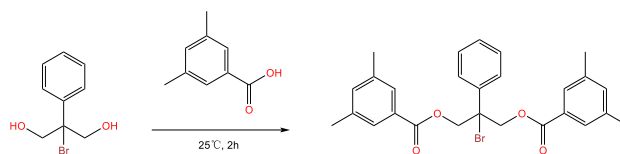


图 6 第四步反应物与产物

Figure 6 Reactants and products of the forth step

第五步: 端基炔与溴原子反应, 脱去溴化氢, 使三键与苯环连接. 在 THF 中加入反应物, 并加入溴化亚铜等加速反应进程, 在进行萃取与纯化干燥, 得到较纯的产物.^[14]

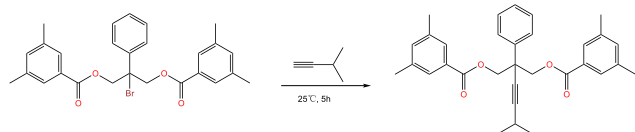


图 7 第五步反应物与产物

Figure 7 Reactants and products of the fifth step

第六步: 直接在碱性环境下进行水解, 通过加入水和乙酸乙酯猝灭反应, 柱层析纯化后可以得到牵手醚的单体.^[15]

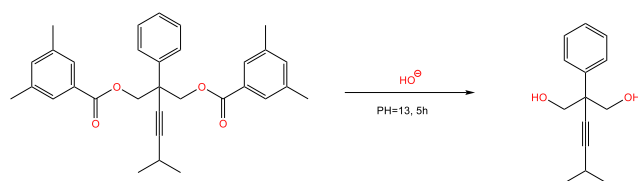


图 8 第六步反应物与产物

Figure 8 Reactants and products of the sixth step

2.2.2 威廉姆森合成

第七步: 碘取代反应. 通过第六步制得的醇与碘反应可以得到碘取代的化合物, 从而通过取代的化合物与醇反应得到牵手醚.^[16]

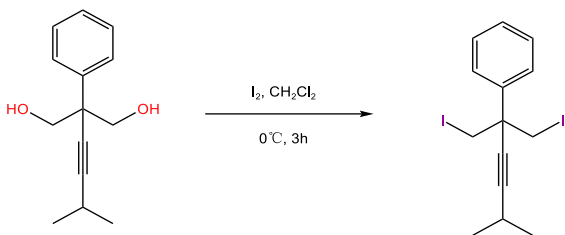


图 9 第七步反应物与产物

Figure 9 Reactants and products of the seventh step

第八步: 威廉姆森醚合成. 通过第七步得到的碘代化合物与第六步的产物以 1:2 的比例进行反应, 从而得到牵手醚, 避免使用浓硫酸催化醚合成时活化炔基发生副反应.^[17]

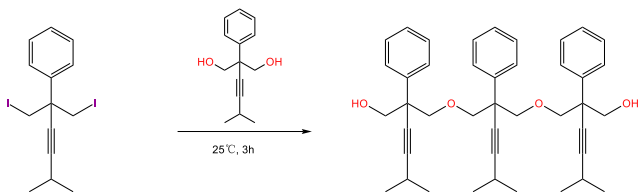


图 10 第八步反应物与产物

Figure 10 Reactants and products of the ninth step

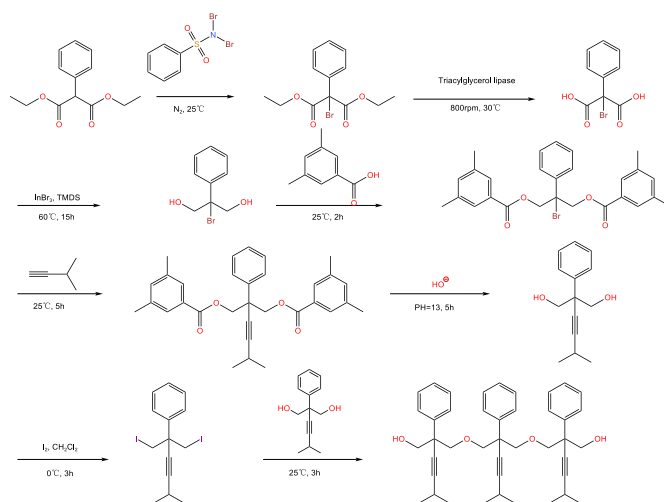


图 11 牵手醚的合成路线

Figure 11 Synthetic routes of hands-holding ether

3 结论

聚醚和聚炔都是聚合物的重要组成, 现代对于聚合物的要求逐渐提高, 含炔的聚合醚也有较大的发展的空间. 综上所述, 通过逆合成分析法发展出了一条合成牵手醚的合成路线, 完成了牵手醚的合成. 该策略的关键步骤是端基炔与卤素原子的取代反应以及威廉姆森醚合成反应. 我们相信, 本文的合成方法将为含炔聚醚的合成提供范例, 从而在生物医学, 光电等领域得到广泛应用.

致谢

感谢贺泳霖老师参与学术讨论并给予指导性意见; 感谢中国人民大学教学虚拟期刊项目.

References

- [1] Stephanie H, C.; James M, Tour. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8750-8766.
- [2] Fernandez-berridi M, J.; Guzman G, M.; Iruin J, J.; Elorza J, M. *Polymer* **1983**, *24*, 417-422.
- [3] Van Krevelen, D. W. *Properties of polymers*, 1st ed, Amsterdam: Elsevier, **1972**, pp. 388.
- [4] Wang, L.; Fang, G.; Cao, D. *J. Macromol. Sci. Part A.* **2014**, *51*, 668-681.
- [5] Xin, G.; Martin, B.; Klaus, M. *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1832-1908.
- [6] Friend, R.; Gymer, R.; Holmes, A. *Nature* **1999**, *397*, 121-128.
- [7] Von der Ehe, C.; Kempe, K.; Bauer, M.; Baumgaertel, A.; Hager, M. D.; Fischer, D.; Schubert, U. S. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2146-2156.
- [8] Liu, Y. J.; Jacky W, Y. L.; Tang, B. Z. *Natl. Sci. Rev.* **2015**, *2*, 493-509.
- [9] He, B. Z.; H, J. C.; Liu, X. Y.; Zhang, J.; Jacky W, Y. L.; Tang, B. Z. *Prog. Polym. Sci.* **2022**, *126*, 101503.
- [10] Tajbaksh, M.; Khazaei, A.; Mahalli, M. S.; Vaghi, R. G. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 1159-1163.
- [11] Lafaquiere, V.; Barbe, S.; Puech-Gueot, S.; Guieysse, D.; Cortes, J.; Monsan, P.; Simeon, T.; Andre, I.; Remaud-simeon, M. *Chembiochem* **2009**, *10*, 2760-2771.

- [12] Pehlivan, L.; Metay, E.; Delbrayelle, D.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 4689-4693.
- [13] Wang, F.; Zhou, Q. Z.; Zhu, K. L.; Li, S. J.; Wang, C.; Liu, M.; Li, N.; Fronczek, F. R.; Huang, F. H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1488-1494.
- [14] Huang, X. J.; Bugarin, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12696-12700.
- [15] Yamada, K.; Nakano, M.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2018**, 10, 3805-3808.
- [16] Jammi, S.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1589-1603.
- [17] Fan, C.; Hou, J.; Chen, Y. J.; Ding, K. L.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2074-2077.