

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，中国

内容

| | |
|-----------------|---|
| 1 原料和试剂 | 2 |
| 2 合成方法和表征 | 3 |
| 2.1 仪器和表征 | 3 |
| 2.2 合成方法 | 3 |
| 3 附图 | 6 |

1 原料和试剂

THF、NaH、二氯甲烷、正己烷、乙醇、碳酸氢钠、石油醚、乙苯、氯化钠、咪唑购买自上海麦克林生化科技有限公司，草酸、无水硫酸镁、苯丙二酸二乙酯、三溴化铟、TMDS 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司，三酰基甘油脂肪酶、异丙基氯化镁、丙酮、浓硫酸由默克生命科学技术有限公司提供，乙酸乙酯、KOH、氯化铵、二环己基碳二亚胺、3, 5-二甲苯苯甲酸，4-二甲氨基吡啶购自罗恩化学有限公司，无水甲苯通过南京化学试剂有限公司购买，溴化亚铜通过上海吉至生化科技有限公司购买。除非另有说明，所有市售的化学制品都是未经进一步纯化而使用的。

2 合成方法和表征

2.1 仪器和表征

用 ChemDraw 软件预测并提供 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 实验光谱图。

2.2 合成方法

(1) **1, 3-二乙酯-2-溴-2-苯基丙二醇酯的合成:** 将无水四氢呋喃中的碳碱离子溶液[通过在 THF(10ml)中将 80%的 NaH(20mmol)分散液加入其中,以常规方式制备]在干燥的氮气环境下加入到含有 2-苯基丙二酸二乙酯的二氯甲烷溶液中,将反应混合物加热至室温并用乙醚(50ml)处理,然后将混合物用草酸(30ml)、10%碳酸氢钾水溶液(30ml)和饱和食盐水(30ml)洗涤,并用无水硫酸镁干燥,在减压下蒸发,将残余物用正己烷洗涤并过滤。最后蒸发滤液,得到高产率的纯产物,过滤除去固相,用乙醇和水重结晶,得到 2-溴-2-苯基丙二酸二乙酯。预计产率为 75%~88%。

(2) **2-溴-2-苯基丙二酸的合成:** 在用于三酰基甘油脂肪酶生产的 96 号深孔板中进行反应,脂肪酶水解活性测定后,将 2-溴-2-苯基丙二酸二乙酯加入到每个含有酶提取物的孔中,用热封系统密封深孔板,在 Infors 微创中以 800rpm 和 30°C 摇动反应混合物 48 小时,通过加入正己烷来停止反应。混合反应介质,在 5 分钟内以 13000rpm 离心反应混合物,通过手性液相色谱法分析有机提取物。预计产率为 70%~80%。

(3) **2-溴-2-苯基-1, 3-丙二醇的合成:** 添加三溴化铟到无水甲苯的二酸化合物(5 mmol)溶液中,在几分钟内非常小心和缓慢地将 TMDS 加入溶液中(形成气泡),直到颜色变成明亮的橙色,在 60°C 下加热反应混合物。15 小时后,监测反应的 $^1\text{H NMR}$ 直到显示制成等分试样,以检查起始材料的完全转化,蒸发甲苯。在硅胶上通过柱层析纯化粗品,蒸发产品。预计产率为 54%~60%。

(4) **2-溴-3-(3, 5-二甲基苯甲酰氧基)-2-苯基丙基 3, 5-二甲基苯甲酸酯的合成:** 在室温下将 3, 5-二甲基苯甲酸(1.65g, 11.0mmol), DCC (2.37g, 11.5mmol) 和 DMAP(0.49g, 4.00mmol) 的溶液在二氯甲烷(30mL)中搅拌 1 小时。在二氯甲烷(10ml)中加入 2-溴-2-苯基-1, 3-丙二醇(10.0mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。过滤反应混合物,浓缩得到淡黄色油。用速溶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯, 30:1)纯化淡黄色油,得到产品。预计产率为 90%左右。

(5) **2-[3, 5-二甲基苯甲酰氧基)甲基]-5-甲基-2-苯基-3-炔基-1-基 3, 5-二甲基苯甲酸酯的合成:** 在 0°C 下将 $i\text{-PrMgCl}$ (5.0 mL, 2M 在 THF 中, 10.0 mmol, 4.0 当量)滴加到 3-甲基-1-丁炔(1.4mL, 10.0mmol)

的 THF(10mL) 溶液中，在 0°C 下和室温下分别反应 30 分钟后，将 CuBr(215mg, 1.5mmol, 0.6 当量) 加入到混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟后向混合物中加入 2-溴-3-(3, 5-二甲基苯甲酰氧基)-2-苯基丙基 3, 5-二甲基苯甲酸酯(0.30 mL, 2.5 mmol)。将混合物回流 5 小时，冷却至室温，将溶液倒入饱和氯化铵水溶液中(100ml)，用 Et₂O 提取水层(2×150ml)，用蒸馏水洗涤有机层。最后用无水硫酸钠干燥有机层，浓缩得到产物。预计产率：75%~85%。

(6) 2-(3-甲基丁-1-炔基)-2-苯基-1, 3-丙二醇的合成：将磁力搅拌棒和 2-[(3, 5-二甲基苯甲酰氧基)甲基]-5-甲基-2-苯基-3-炔基-1-基 3, 5-二甲基苯甲酸酯 (0.5 mmol) 放入 10 mL 圆底烧瓶中，在室温下向烧瓶中加入 1mL 1M KOH 溶液(甲醇溶解)，搅拌 5 小时。通过加入水和乙酸乙酯提取物来淬灭混合物，用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。用柱层析(己烷/乙酸乙酯, 9/1) 纯化混合物，得到产物。预计产率为 78~85%。

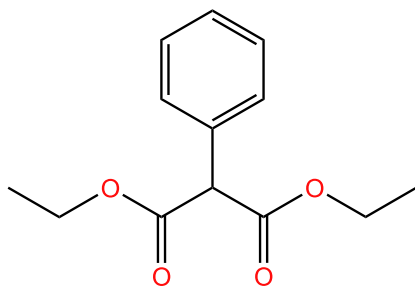
(7) 1-碘-2-碘甲基-5-甲基-2-苯基-3-己炔的合成：在氩气气氛、0°C 下将咪唑(0.772 克, 11.36 毫摩尔, 1.5 当量)、三苯基膦(2.97 克, 11.36 毫摩尔, 1.5 当量) 和碘(2.87 克, 11.36 毫摩尔, 1.5 当量) 加入到用纯二氯甲烷溶解的 2-(3-甲基丁-1-炔基)-2-苯基-1, 3-丙二醇(1.65 克, 7.6 毫摩尔, 1 当量) 的光保护溶液(用铝箔包裹的烧瓶) 中。然后将混合物在 0°C 搅拌 3 小时，并通过 CCM 监测反应。反应完成后用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤，除去多余的碘，用无水硫酸镁干燥有机层并过滤，在真空中浓缩溶剂。最后以戊烷/乙醚混合物(9: 1) 为洗脱剂，采用柱层析法纯化得到产物。预计产率为 70~75%。

(8) 2-[(2-[[3-hydroxy-2-(3-methylbut-1-yn-1-yl)-2-phenylpropoxy]methyl]-5-methyl-2-phenylhex-3-yn-1-yl)oxy]methyl]-5-methyl-2-phenylhex-3-yn-1-ol 的合成：将 2-(3-甲基丁-1-炔基)-2-苯基-1, 3-丙二醇溶解于 20ml THF 中，用 NaH 处理(小份加入)，待氢气不再析出后，通过注射器滴加 1-碘-2-碘甲基-5-甲基-2-苯基-3-己炔，在室温下搅拌反应混合物 3 小时，用饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，真空去除溶剂，重新溶于石油醚中，用硅胶垫过滤溶液，在 120°C 下蒸馏得到纯产品。预计产率为 80~87%。

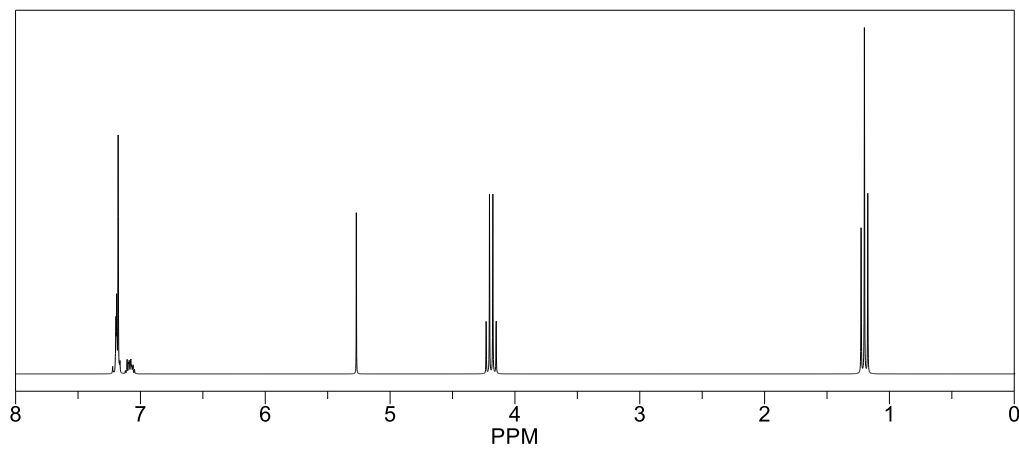
预计最终产率为：13%

3 附图

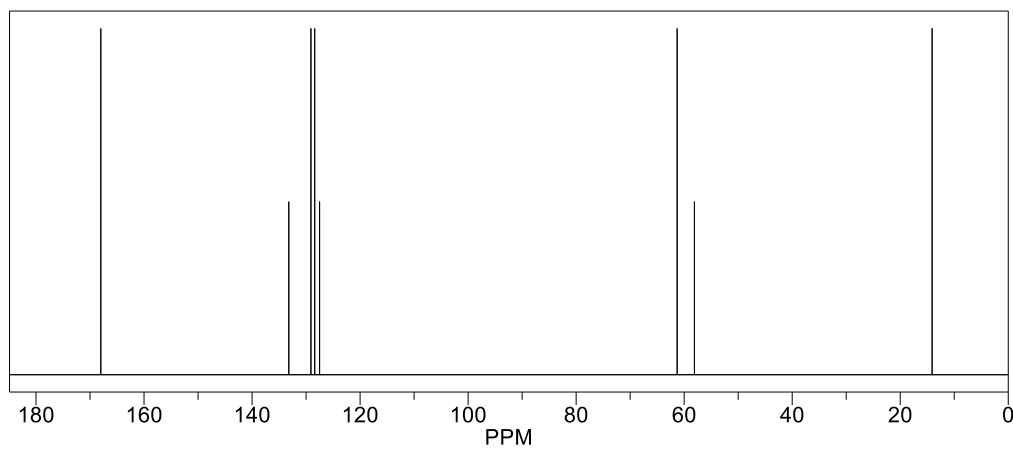
反应物和产物的核磁氢谱、核磁碳谱图：

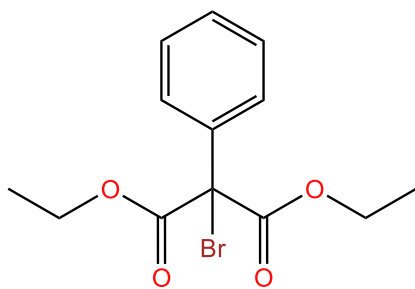


^1H NMR:

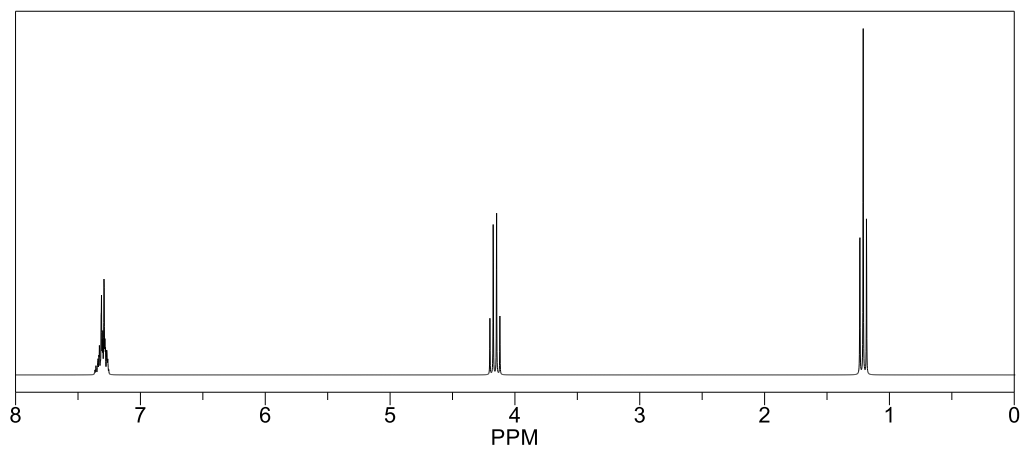


^{13}C NMR:

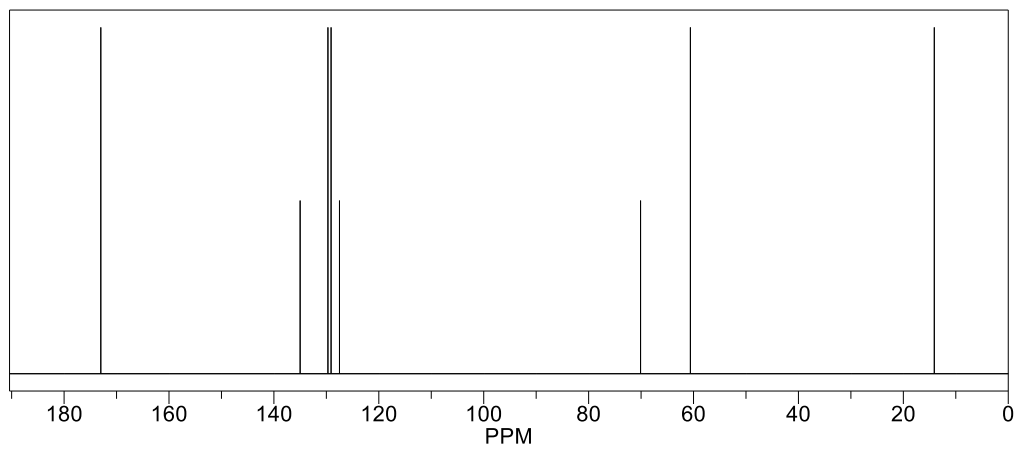


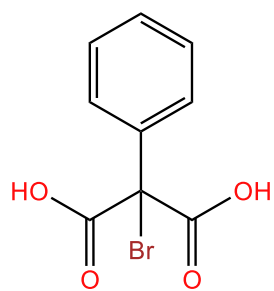


¹H NMR:

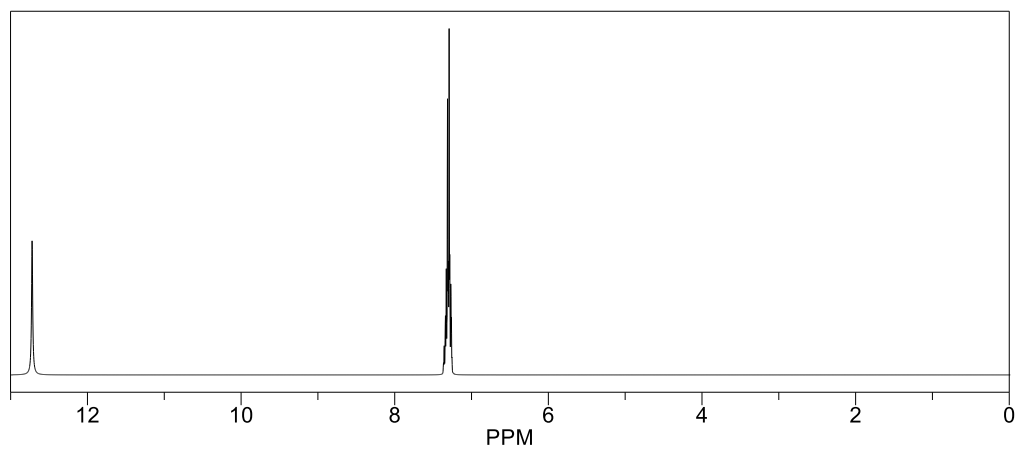


¹³C NMR:

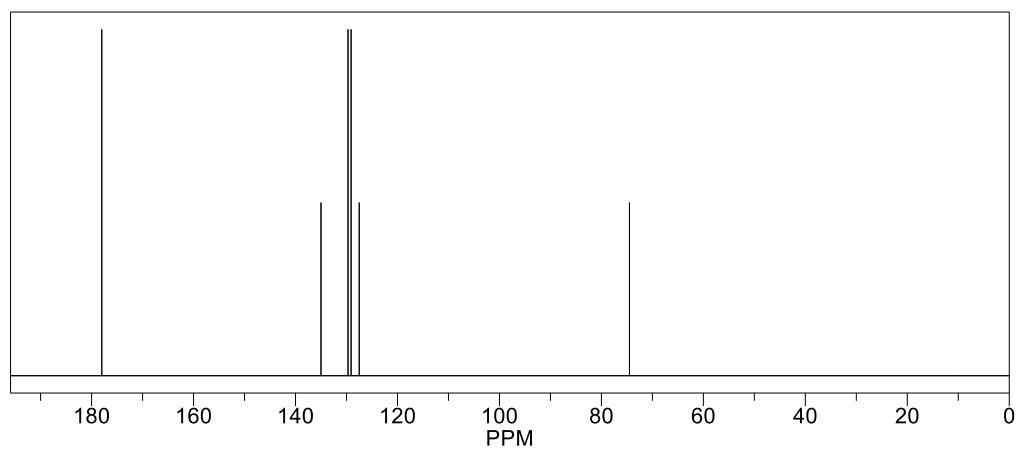


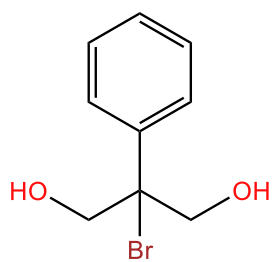


^1H NMR:

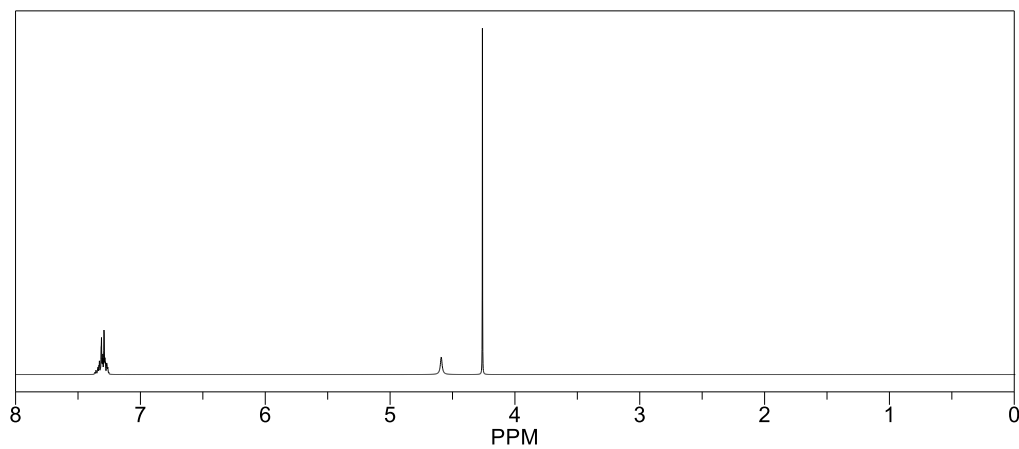


^{13}C NMR:

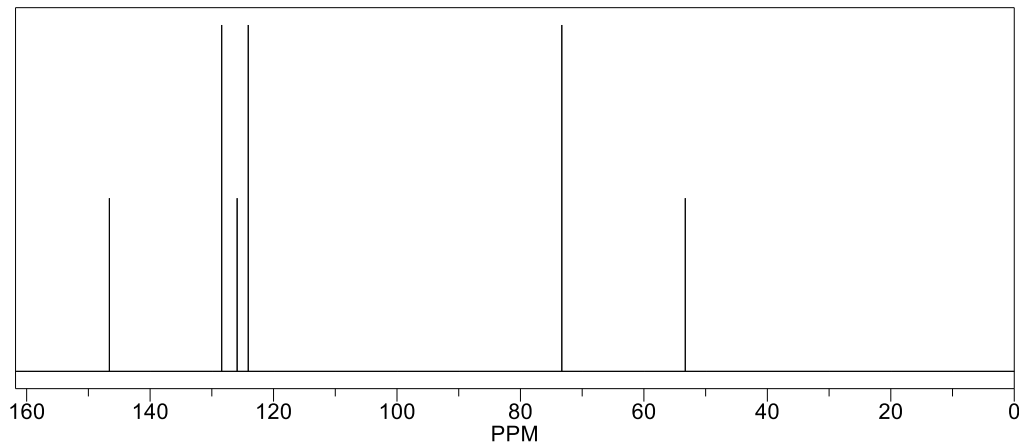


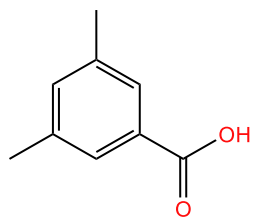


¹H NMR:

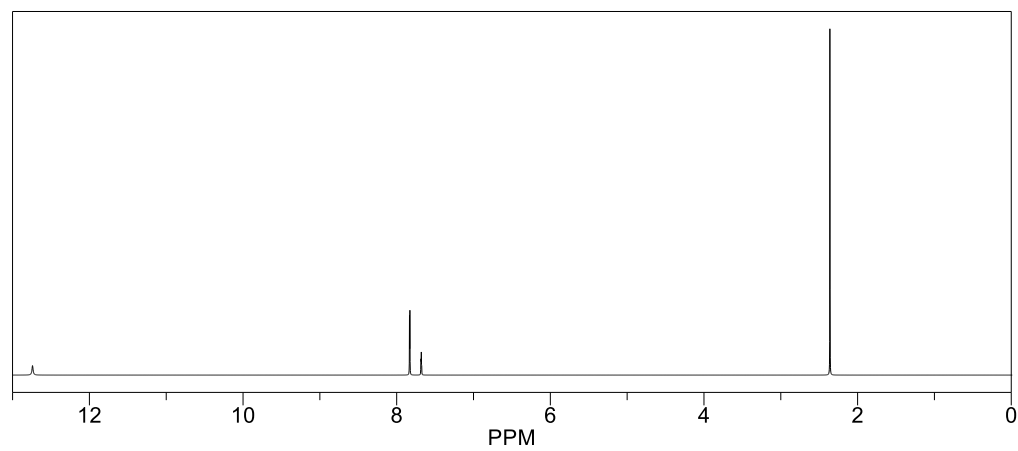


¹³C NMR:

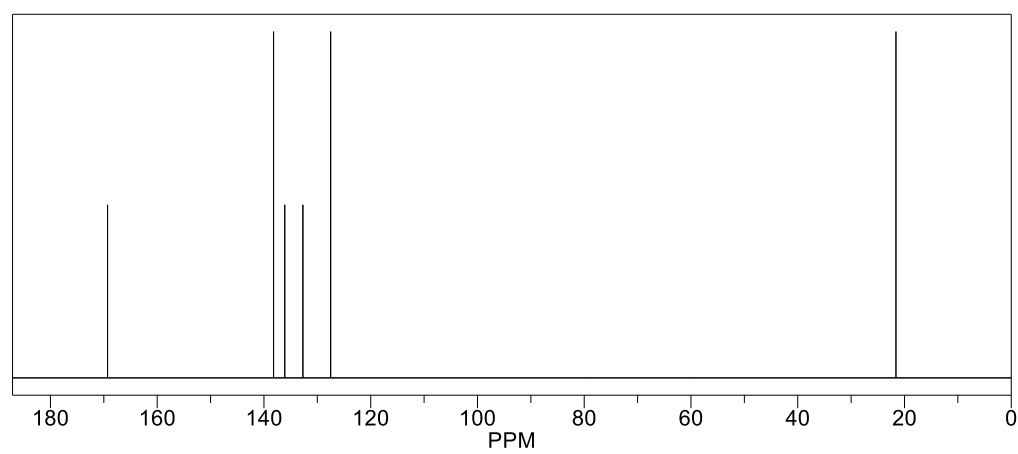


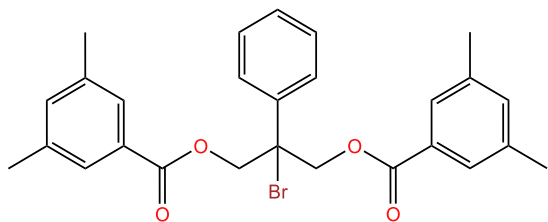


^1H NMR:

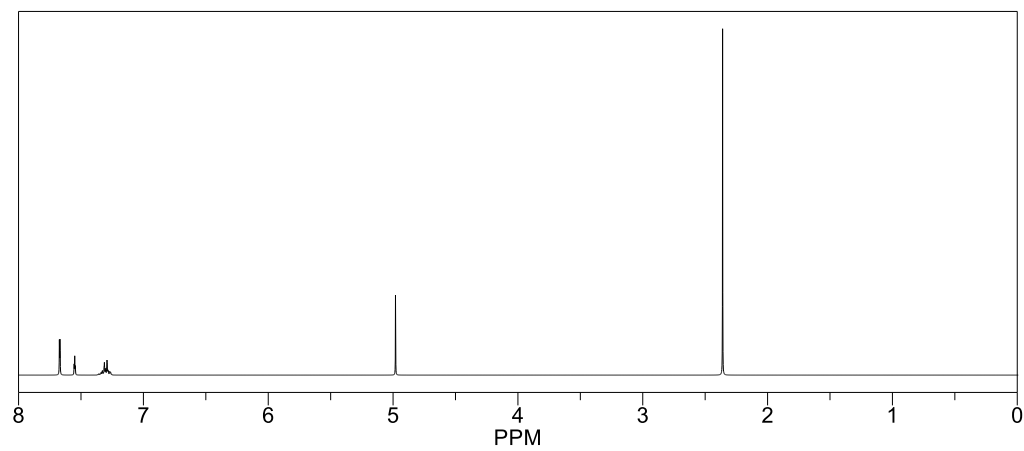


^{13}C NMR:

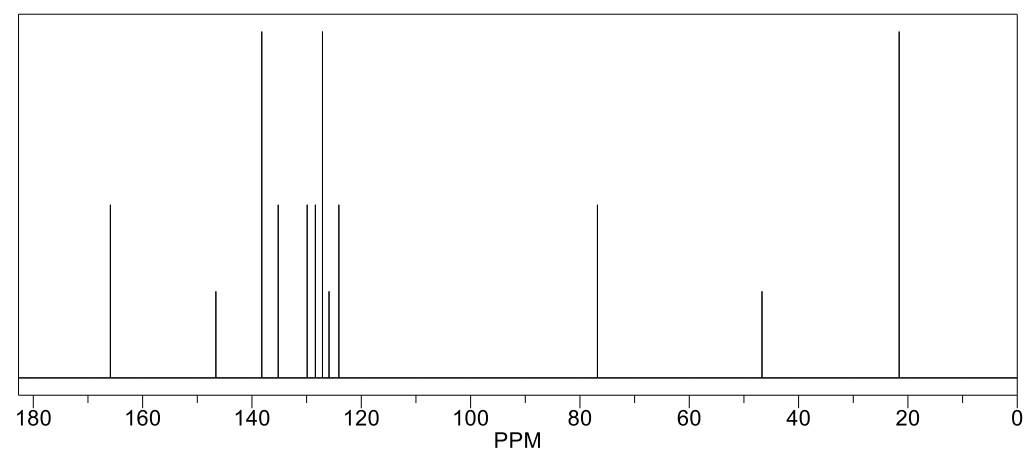


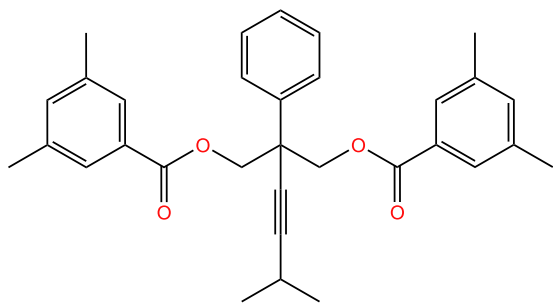


$^1\text{H NMR}$:

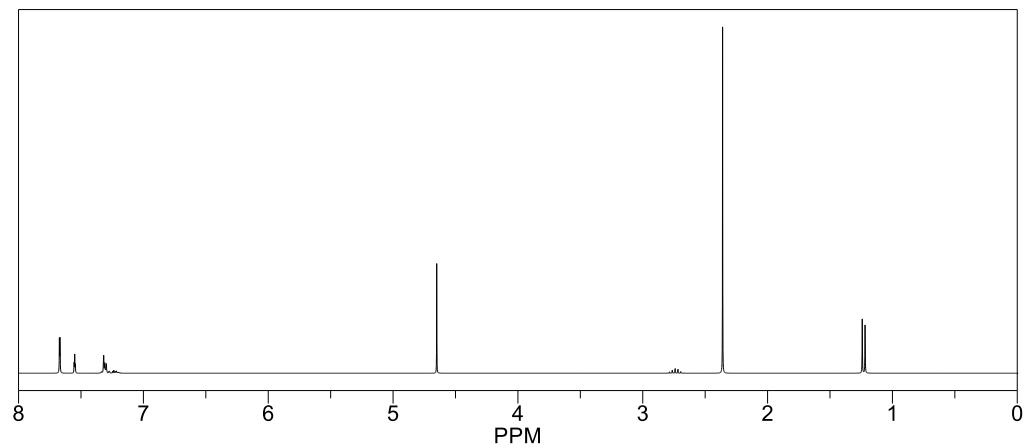


$^{13}\text{C NMR}$:

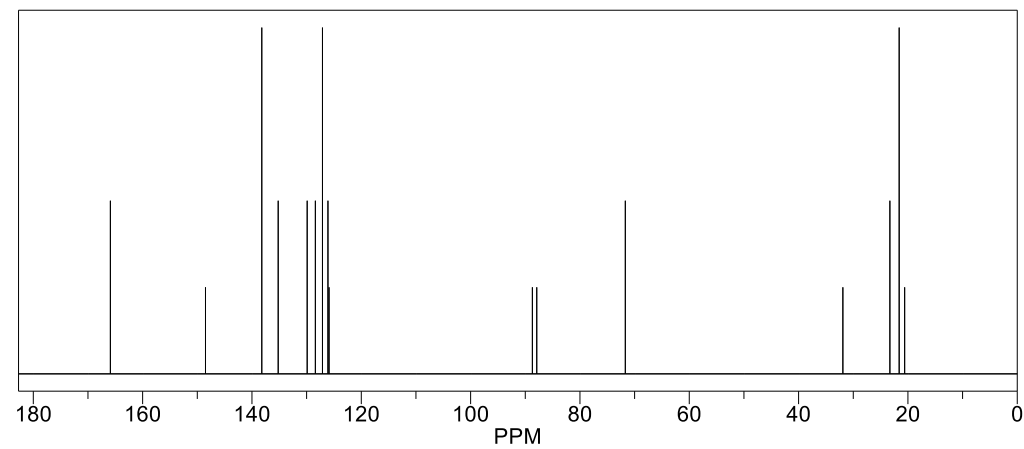


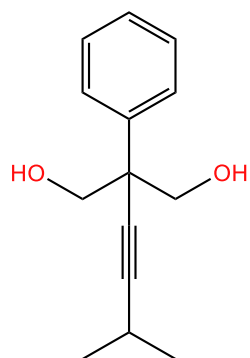


$^1\text{H NMR}$:

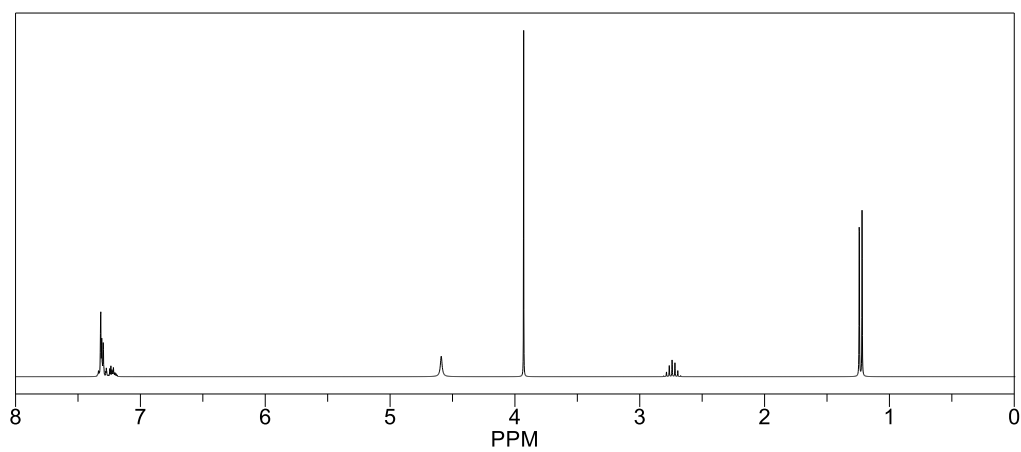


$^{13}\text{C NMR}$:

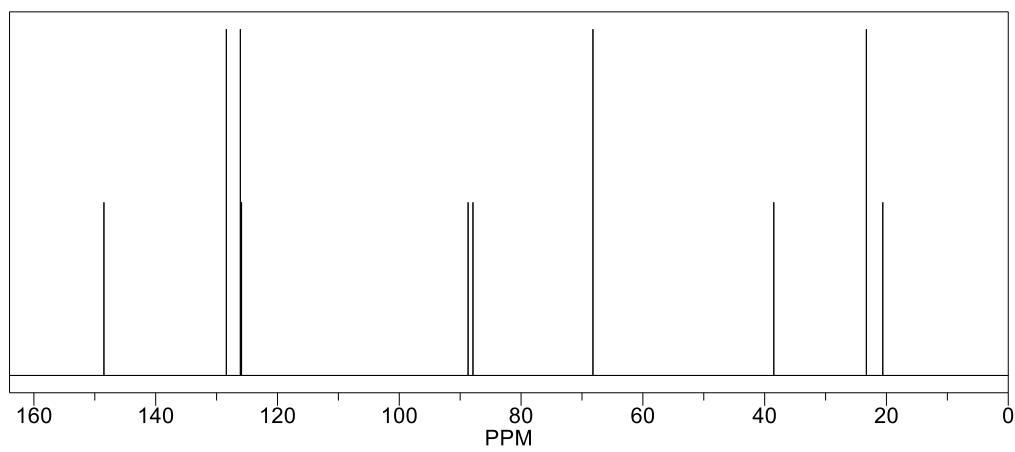


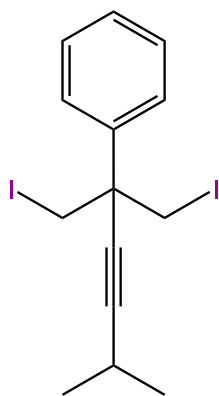


^1H NMR:

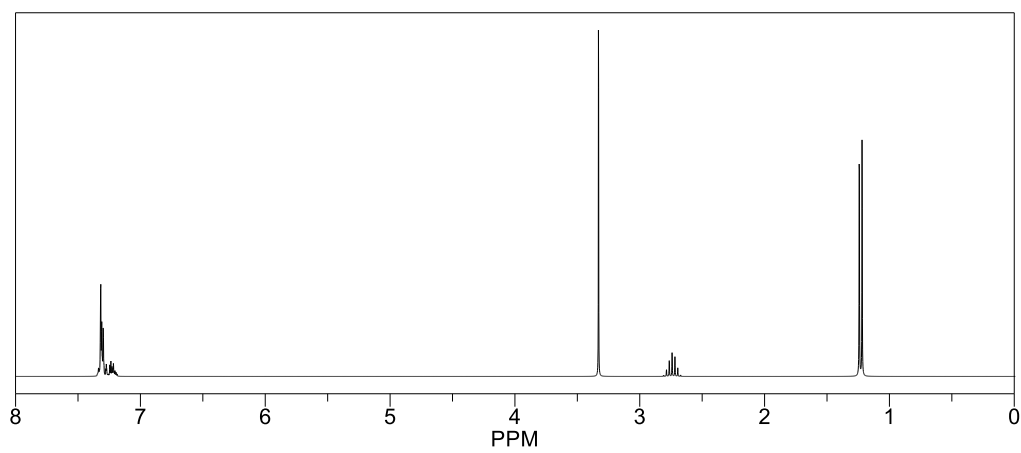


^{13}C NMR:

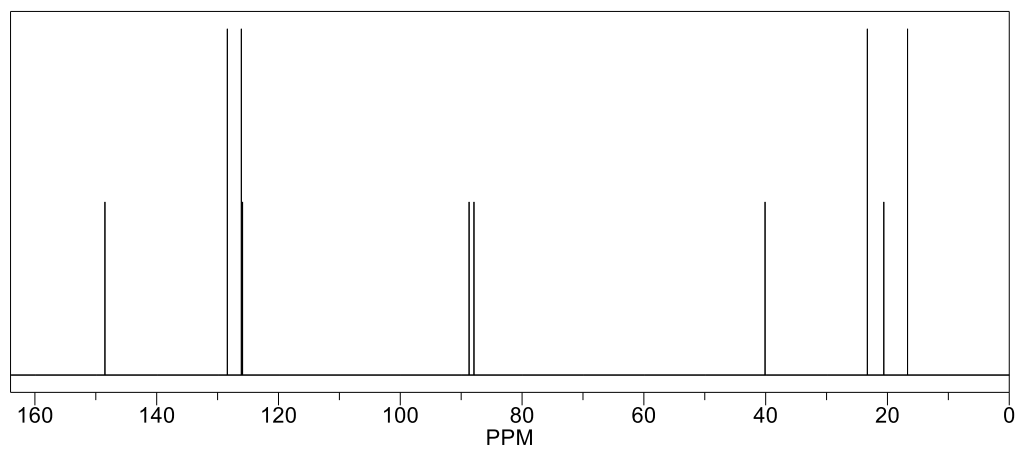


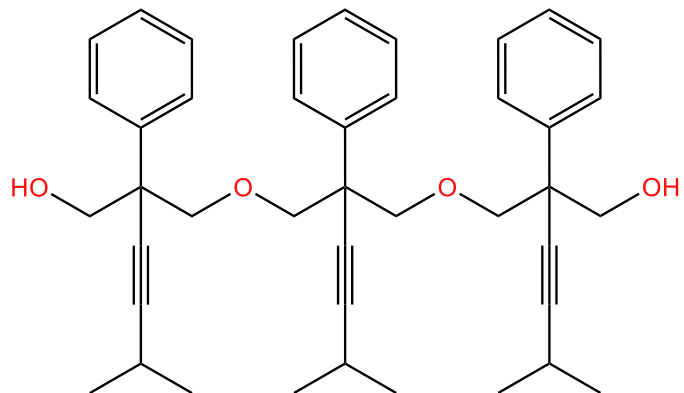


^1H NMR:

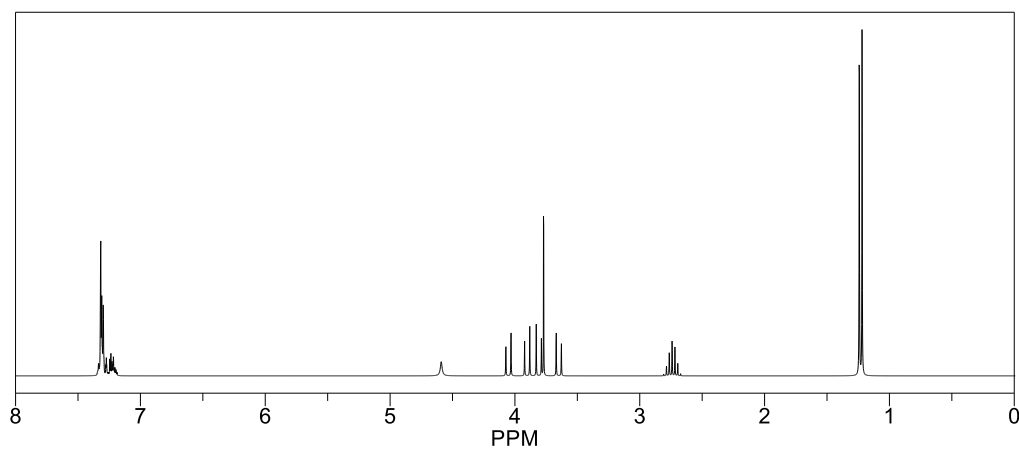


^{13}C NMR:





$^1\text{H NMR}$:



$^{13}\text{C NMR}$:

