

教学虚拟期刊

Virtual Journals For Educations

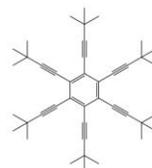
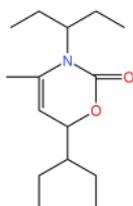
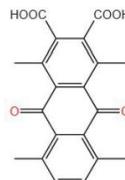
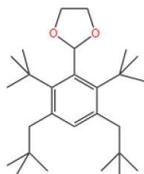
Sep 8, 2023

Volume 2

Issue 1

分子设计

Molecular Design



中国人民大学化学系

DEPARTMENT OF CHEMISTRY OF RENMIN UNIVERSITY OF CHINA



MOLD大赛



《分子设计》期刊



教学虚拟期刊

目录

Mol. Design 2023, 2, 1.

序言

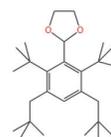
本期序言

贺泳霖*

Mol. Design 2023, 2, 2-4.

分子通讯

一种形似青蛙的有趣分子：“呱呱醚”合成探究及潜在应用
张安, 黄逸轩*



Mol. Design 2023, 2, 5-8.

分子通讯

“蚁酸”的分子设计与合成方法探究
李英东, 赵东旭, 冯一*



Mol. Design 2023, 2, 9-12.

分子通讯

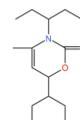
精灵硫的分子设计和合成方法探究
浮依嘉, 范佳奕, 赵杨*



Mol. Design 2023, 2, 13-16.

分子通讯

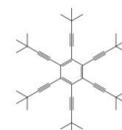
奉先酯的分子设计与合成路线
张淑炫, 王禹, 程硕*



Mol. Design 2023, 2, 17-19.

分子通讯

基于 Sonogashira 偶联反应的一步法分子合成
马宝灵, 周鸿涛*



本期序言

贺泳霖*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

从 2021 年开始,面向本科《化学信息学》课程实践教学的教学虚拟期刊项目已经来到了第三期,本期也是《分子设计》教学虚拟期刊的第二期。

在过去一年中,教学虚拟期刊项目进行了一些升级:在原有的在线教学虚拟期刊系统的基础上,过去一年我们针对系统中文提示不完善的问题进行了优化^[1];与此同时,我们开展了该系统的使用指南的编写,并且完成了四个版本的迭代,给投稿人、审稿人、期刊编辑都提供了相应的操作指导^[2];除此之外,还完成了期刊模板的扩容,提供了更加丰富的期刊官网样式选择。在此感谢吴子悠、王馨悦以及周定钰等同学和慕成、王弋、沈蔚然、王豪毅等老师为此做出的努力和贡献!

此外,《化学信息学》课程实践教学项目的主体——分子设计大赛(MOLD 大赛)也进一步规范和完善:我们总结和整理了第一期 MOLD 大赛的情况,并搭建了 MOLD-1 大赛的官网,将大赛的过程和结果进行了展示^[3];随后,我们对 MOLD 大赛官网进行了一些调整,使得其能够推动最新一期比赛进行的同时,能够将往期比赛全部串联在一起^[4];除此之外,我们对 MOLD 大赛的三个模块、四个阶段进行了完善,使得其更加成熟。

项目的发展离不开所有老师、学生的参与,大家的共同努力也获得了部分认可。在过去一年中,《化学教育》期刊正式刊发了本项目相关教学改革文章^[5];以本项目为基础,我们也获得了中国人民大学本科教育教学改革项目(一般项目)和北京市高等教育学会面上课题的支持^[6];《化学信息学》课程也入选了中国人民大学第二批“123”金课项目(线上线下混合式课程);在 2023 年举办的第三届北京高校教师教学创新大赛上,以 MOLD 大赛为亮点的《化学信息学》课程获得了优秀奖^[7]。

有了以上的变化,本届 MOLD 大赛和本期内容的整理发表变得更加规范^[8,9]。尽管如此,对于学生而言,本期最终的成果却并不容易,大家对分子结构、合成路线、成文结构等进行了多次、多轮修订与调整,尽管部分内容最后可能依然有些稚嫩,但是作为一个教学项

目,其核心还是在于其启发性与教育性。我也相信,所有努力不会白费,这些实践与练习会他们的成长和成熟助力!

本次 MOLD 大赛邀请了化学系吕雷阳老师、徐小奇老师和助教徐北航同学担任评估专家,他们对成果的科学性和规范性进行了点评;邀请了《分子设计》第一期的作者王馨月、王志语等参与审稿,他们为每篇文章提供了很多有价值的意见。在此对他们一并表示感谢!经过两轮审稿,本期所有投稿文章都接收了,对所有作者表示祝贺!

如本刊有不当、侵权之处,欢迎及时指出!希望所有投稿人能够在这里厉兵秣马,面对未来踔厉奋发!

References

- [1] 教学虚拟期刊官网
<http://chemgroups.ruc.edu.cn/VJFE/index.php> (accessed 2023-09-07).
- [2] 《VJFE 系统使用手册(4.0 版本)》
<https://cmst.ruc.edu.cn/publish/chem/docs/2022-11/68e0677653974bcf86ddd93e329651e0.pdf> (accessed 2023-09-07).
- [3] MOLD-1 大赛官网
<http://chemgroups.ruc.edu.cn/MOLD/MOLD-1/index.html> (accessed 2023-09-07).
- [4] MOLD 大赛官网
<http://chemgroups.ruc.edu.cn/MOLD/index.html> (accessed 2023-09-07).
- [5] 贺泳霖*, 化学信息学综合实践教学设计的一次探索. 化学教育, 2022, 43(22), 28-32.
- [6] 北京市高等教育学会 2022 年拟立项课题名单
<http://www.bjgjh.org.cn/wzgg/202212/W020221223748776902684.pdf> (accessed 2023-09-07).
- [7] 关于第三届北京高校教师教学创新大赛结果的公示
http://jw.beijing.gov.cn/gjc/tzgg_15688/202304/t20230424_3065355.html?eqid=ed7eb0e5001d6c57000000264658a16(accessed 2023-09-07).
- [8] 第二届分子设计大赛(MOLD-2)来啦! 快来提交你的分子吧!
<https://mp.weixin.qq.com/s/OmynieLwJj0B8Ga3udfCyA>(accessed 2023-09-07).
- [9] 叮! MOLD-2 大赛邀你选出心中最有趣的分子!
https://mp.weixin.qq.com/s/c5oHC7-U_RvsC4jaqgUARw(accessed 2023-09-07).

一种形似青蛙的有趣分子：“呱呱醚”合成探究及潜在应用

张安 黄逸轩*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 运用化学信息学的方法,我们设计了一种形似青蛙的有趣分子“呱呱醚”,并对其合成步骤进行了探究。该分子具有 1,3-二氧戊环结构,可能具有与某些药物分子相似的抗真菌作用。除此之外,基于 1,3-二氧戊烷的开环聚合可以形成固态电解质,使其在电池能源领域也颇具潜能。

关键词 分子设计;炔环化反应;1,3-二氧戊环结构;醚类合成

Synthesis and potential application of a frog-like ether molecule

An Zhang Yixuan Huang*

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

Abstract Using the methods of cheminformatics, we have designed an interesting frog-like molecule called "frog ether" and studied its synthesis steps. The molecule has a 1,3-dioxopentane structure and may have antifungal effects similar to some drug molecules. In addition, ring-opening polymerization based on 1,3-dioxopentane can form a solid electrolyte, making it a potential in the field of battery energy.

Keywords Molecular design; Acetylene cyclization reaction; 1,3-dioxopentane structure; Ether synthesis

1 分子设计背景

分子设计和合成是许多化学领域研究的基础,发现和设计有趣、有用的分子伴随有机化学发展全过程,也彰显着化学研究的独特魅力。

受体育课正在学习的蛙泳姿势启发,我们设计了一种形似青蛙的分子“呱呱醚”。如图 1 所示,其头部是一个五元含氧杂环 1,3-二氧戊环,也是乙二醇缩甲醛,头部的两个氧原子表示青蛙的眼睛。前脚是两个叔丁基,后脚是两个新戊基,脚上的支链用来模仿青蛙脚上的蹼。

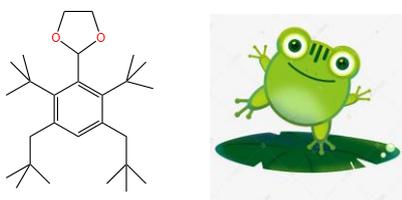


图 1 “呱呱醚”的分子结构

Figure 1 Structure of the frog ether

“呱呱醚”中的苯环由于接有许多独特的基团,具有许多特殊的性质。头部为 1,3-二氧戊环结构,拥有该结构的一些物质,有着广泛应用前景。根据 Helesbeux 等的报导,1,3-二氧戊环衍生物可用于合成具有体外抗疟

活性的螺旋分子^[1],该类物质的作用与青蒿素类似;一些具有此结构的分子也被发现具有抗真菌的作用^[2],可能在医学领域有潜在的重要应用。

而在能源领域,Zhimei Huang 等发现具有该结构的物质可以作为电解液溶剂用于锂氧气电池中,提升电解液的稳定性和电池的循环寿命^[3]。Utomo 等也发现,基于 1,3-二氧戊烷(DOL)的开环聚合形成的固态电解质,可以有效地促进锂的可逆沉积和剥离,用于制作高效的固态可充电电池^[4]。具有该结构的物质还可作为油和脂肪的溶剂、提取剂、氯基溶剂稳定剂以及合成药物中间体等。运用化学信息学的方法,我们设计了一种合成该分子的路径。

2 合成设计与讨论

2.1 逆合成分析

对该醚类分子的结构进行分析,不难发现该分子是苯的多取代物,可以采用逐步取代苯环上氢原子的方法合成。不过此方法难以控制每步反应取代基的取代位置,且几乎不具有创新性。经过文献调研,我们提出了一种基于炔环化反应合成该分子的方法。其逆合成分析路径如图 2 所示。

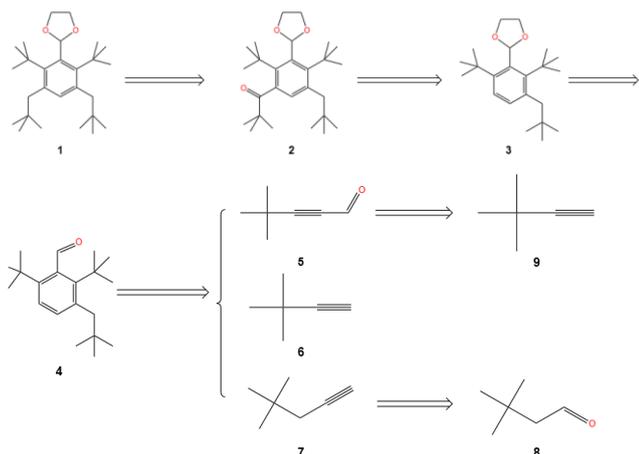


图2 呱呱醚分子逆合成分析

Figure 2 Inverse synthesis analysis of the frog ether molecule

2.2 合成步骤

2.2.1 4,4-二甲基戊炔的合成

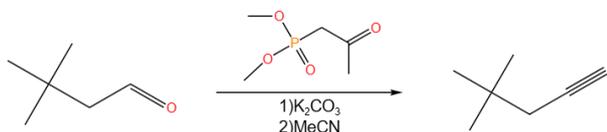


图3 4,4-二甲基戊炔的合成

Figure 3 Synthesis of 4,4-dimethylpent-1-yne

参考 Jepsen 等的合成方法, 将二甲基-2-氧代丙基膦酸酯加入到 K_2CO_3 和 1H-咪唑-1-磺酰叠氮化物盐酸盐溶于 MeCN 得到的悬浮液中, 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌一段时间后, 将醛添加到悬浮液中, 经一段时间的反应后可得产物^[5]。反应完成后, 将产物分离, 收率约为 95%。

2.2.2 4,4-二甲基-2-戊炔醛的合成

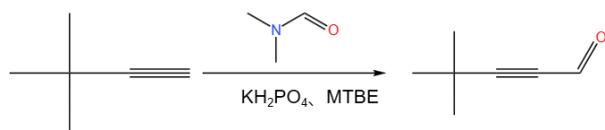


图4 4,4-二甲基-2-戊炔醛的合成

Figure 4 Synthesis of 4,4-dimethyl-2-pentynaldehyde

查阅相关文献, Belot 等在 2010 年发表的一篇文章可以为我们提供相似合成方法。-40 $^\circ\text{C}$ 的氮气环境下, 将 3,3-二甲基-1-丁炔溶于无水 THF, 保持温度, 将无水 DMF 分份加入反应混合物中, 加热至室温。反应一段时间后, 将反应混合物倒入由 10% 水溶液制备的 KH_2PO_4 和 MTBE 双相溶液中, 冷却至 $5\text{ }^\circ\text{C}$ 。经一系列分离操作, 最终可以得到 66% 产率的产物^[6]。

2.2.3 三炔环化反应

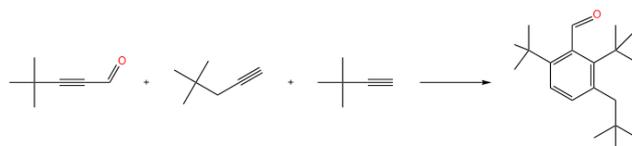


图5 2,6-二叔丁基-3-新戊基苯甲醛合成

Figure 5 Synthesis of 2,6-di-tert-butyl-3-neopentyl benzaldehyde

N_2 环境下, 将催化剂 $[i\text{-}prNDI]Ni_2(C_6H_6)$ 溶于 C_6D_6 , 然后将两种炔和炔醛分别加入催化剂溶液中并密封, $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 15 分钟, 经柱层析纯化即得产品^[7]。炔类化合物碳碳三键上的电子密度较高, 在合适的催化剂作用下可以与其他炔类三键上的电子成键, 形成稳定的苯环化合物。不过由于体系中存在三种炔类化合物, 不同炔类之间、同种炔类之间都可能发生反应, 该步骤反应产率比较低, 经控制后目标产物的产率也只能到达 10% 左右。但是反应条件温和, 并不苛刻。

2.2.4 缩醛反应步骤

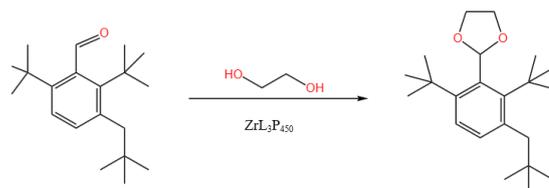


图6 缩醛反应

Figure 6 Acetal reaction

醛在干燥的氯化氢气体或者无水强酸催化剂存在下, 能和醇发生加成, 生成缩醛^[8]。分析 3 和 4, 可以用 4 与乙二醇的缩醛反应制备 3。但详细步骤难以找到, 因此我们参考了 Cheng 等的另一种合成方法: 将反应物溶液去除氧气后, 溶于丙酮溶液, 使用 ZrL_3P_{450} 催化, 在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 下磁力搅拌反应数小时^[9], 产率可达 98%。

2.2.5 叔丁基甲酰溴的烷基化

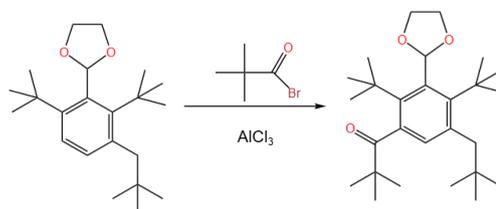


图7 叔丁基甲酰溴的烷基化

Figure 7 Alkylation of tert-butylformyl bromide

在苯环上引入其他取代基是有机合成过程中经常遇到的问题, $AlCl_3$ 就是一种烷基化常用的催化剂。参考 Qi, 等的合成步骤: 氩气条件下, 在干燥的 1,2-二氯乙烷

中加入 AlCl_3 和适量该醚和叔丁基甲酰氯, 搅拌溶液 30 分钟。再分别用 HCl 淬灭溶液和用 EtOAc 提取溶液^[10]。经分离纯化后可以得到 88% 产率的产物。

2.2.6 乌尔夫-基日聂尔-黄鸣龙还原

醛酮在碱性条件及高温、高压釜或封管中与肼反应, 羰基可以被还原为亚甲基, 我国化学家黄鸣龙对反应条件进行了改进, 可以大大提高产率, 缩短反应时间^[11]。受此启发, 并结合 Furrow 等的文献, 可以实现 95% 的产率转化, 获得最终产物^[12]。

3 结论

综上所述, 我们设计了一种形似青蛙的有趣分子“呱呱醚”, 并运用化学信息学相关方法设计了一种可能的合成路线。结合相关文献, 我们认为该有机分子在药物合成、电池能源等相关领域具有广阔的应用前景和潜在价值。

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] Helesbeux, J.; Peyronnet, D.; Labaïed, M.; Grellier, P.; Frappier, F.; Seraphin, D.; Richomme, P.; Duval, O. Synthesis and Antimalarial

- Activity of Some New 1,2-Dioxolane Derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 431-437.
- [2] Phillipson, W.D.; Rinehart, K.L. Jr. Antifungal peroxide-containing acids from two Caribbean sponges. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (26), 7735-7736.
- [3] Z. Huang; H. Zeng; M. Xie; X. Lin; Z. Huang; Y. Shen; Y. Huang. A Stable Lithium-Oxygen Battery Electrolyte Based on Fully Methylated Cyclic Ether. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2345-2349.
- [4] Utomo, N. W.; Deng Y.; Zhao, Q; Liu, X; Archer, L.A. Structure and evolution of quasi-solid-state hybrid electrolytes formed inside electrochemical cells. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2110333.
- [5] Jepsen, T. H.; Kristensen, J. L. In Situ Generation of the Ohira-Bestmann Reagent from Stable Sulfonyl Azide: Scalable Synthesis of Alkynes from Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (19), 9423-9426.
- [6] Belot, S.; Quintard, A.; Krause, N.; Alexakis, A. Organocatalyzed Conjugate Addition of Carbonyl Compounds to Nitrodienes/Nitroynes and Synthetic Applications. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (4), 667-695.
- [7] Cheng, S.; Tieu, P.; Gao, W.; Hu, J.; Feng, W.; He, J.; Pan, X.; Xu, Z. Crystallinity after Decarboxylation of a Metal-Carboxylate Framework: Indestructible Porosity for Catalysis. *Dalton Trans.* **2020**, *49* (34), 11902-11910.
- [8] 王积涛; 王永梅; 张宝申; 胡青眉; 庞美丽, *有机化学*, 第三版.; 南开大学出版社: 天津, **2009**, p. 363.
- [9] Cheng, S.; Tieu, P.; Gao, W.; Hu, J.; Feng, W.; He, J.; Pan, X.; Xu, Z. Crystallinity after Decarboxylation of a Metal-Carboxylate Framework: Indestructible Porosity for Catalysis. *Dalton Trans.* **2020**, *49* (34), 11902-11910.
- [10] Qi, C.; Qin, T.; Suzuki, D.; Porco, J. A. Total Synthesis and Stereochemical Assignment of (\pm)-Sorbiterrin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (9), 3374-3377.
- [11] 王积涛; 王永梅; 张宝申; 胡青眉; 庞美丽, *有机化学*, 第三版.; 南开大学出版社: 天津, **2009**, p. 390.
- [12] Furrow, M. E.; Myers, A. G. Practical Procedures for the Preparation of N-Tert-Butyldimethylsilylhydrazones and Their Use in Modified Wolff-Kishner Reductions and in the Synthesis of Vinyl Halides and gem-Dihalides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5436-5445.

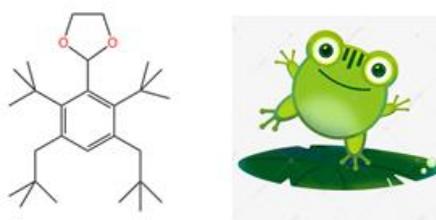
Graphical Abstract

Communications

一种形似青蛙的有趣分子: “呱呱醚”合成探究及潜在应用

An Zhang, Yixuan Huang *

Mol. Design **2023**, *2*, 2-4



Structure of the “frog ether”

“蚁酸”的分子设计与合成方法探究

李英东 赵东旭 冯一*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 分子设计是有机化学中一个非常有趣的课题。通过分子设计的方法,我们成功使憨态可掬的“蚁酸”走进了现实。这里的“蚁酸”并不是指传统意义上的甲酸分子,而是一种模拟了蚂蚁形态的有机分子,它以三个有机环为身体,以四个甲基和两个羰基为六条腿,以两个羧基为触角,整个分子栩栩如生,同时体现了对称美、构象美。“蚁酸”主体为一个蒽醌分子,在制药工业中有着潜在价值与应用。

关键词 蚁酸; 蒽醌; 苜基氧化; 成环反应

Research on Molecular Design and Synthesis Methods of “Ant Acid”

Yingdong Li Dongxu Zhao Yi Feng*

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

Abstract Molecular design is a very interesting topic in organic chemistry. Through molecular design methods, we have successfully brought the charmingly naive “ant acid” into reality. The term “ant acid” here does not refer to traditional formic acid molecules, but rather an organic molecule that mimics the form of ants. It has three organic rings as its body, four methyl and two carbonyl groups as its six legs, and two carboxyl groups as its tentacles. The entire molecule is lifelike, reflecting both symmetry and conformational beauty. The main body of “ant acid” is an anthraquinone molecule, which has potential value and application in the pharmaceutical industry.

Keywords ant acid; Anthraquinone; Benzyl oxidation; Cyclization reaction

1 分子设计背景

基于分子工程的现代化分子设计是当前有机化学研究的热门话题之一。设计者在已有分子的基础之上展开想象,大胆创新,设计出了诸如企鹅酮^[1]、南瓜环^[2]、奥林匹克烯^[3]等兼具美观性、趣味性与实用性的分子。

蚂蚁是地球上最常见且数量最多的一种昆虫,因其典型的社会性活动特点和高超的建筑技术引起了不少人的兴趣,童年时期很多人都会有过趴在地上观察蚂蚁搬家的经历。我们在设计分子时便以蚂蚁的形态为灵感,设计了如图所示的新型分子“蚁酸”(这里我们借用了甲酸的俗名——蚁酸,而却另有所指,代表形似蚂蚁的带有羧基的蒽醌分子)。它以三个有机环为身体,以四个甲基和两个羰基为六条腿,以两个羧基为触角,整个分子栩栩如生,同时体现了对称美、构象美。

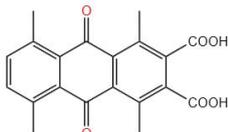


图1 蚁酸的分子结构

Figure 1 Structure of ant acid

“蚁酸”分子主体为一个蒽醌分子,属于蒽醌类的化合物。蒽醌是属于醌类的一组化合物。它们来自许多

属于豆科、毛茛科、芦荻科的植物,甚至在几种细菌和真菌中都有存在。由于许多醌具有抗菌、抗炎、抗氧化和抗癌特性,因此它们被作为药物而广泛研究。蒽醌广泛用于治疗各种疾病,在制药工业中许多应用。许多具有蒽醌核心环的化合物用于临床,治疗癌症和骨关节炎等^[4]。同时由于吸附在金属基材上的氧化还原生物活性分子被认为是了解生物氧化还原循环机制的模型系统,蒽醌类化合物的吸附作用也引起人们相当大的兴趣^[5]。事实上,羧酸的自组装在银、铜、铝、铂和汞的表面上发生得相当有利,羧酸在金表面的吸附特性也得到了广泛的研究^[6],而“蚁酸”分子中存在的两个羧基无疑使其在此方面具有潜在优势。

为使“蚁酸”分子走进现实,我们运用化学信息学的手段,查阅并优化合成路径,综合考虑反应步骤、反应条件、产率等因素,设计出了较为合理可行的反应路径。

2 合成设计与讨论

2.1 逆合成分析

“蚁酸”的逆合成分析如图2所示。经过分析,为了得到最终产物化合物1的蒽醌结构,我们采用了脂肪族碳的羟基化反应,通过将苜基氧化得到蒽醌的两个羰基。化合物3可以由化合物4通过一步较为复杂的成环

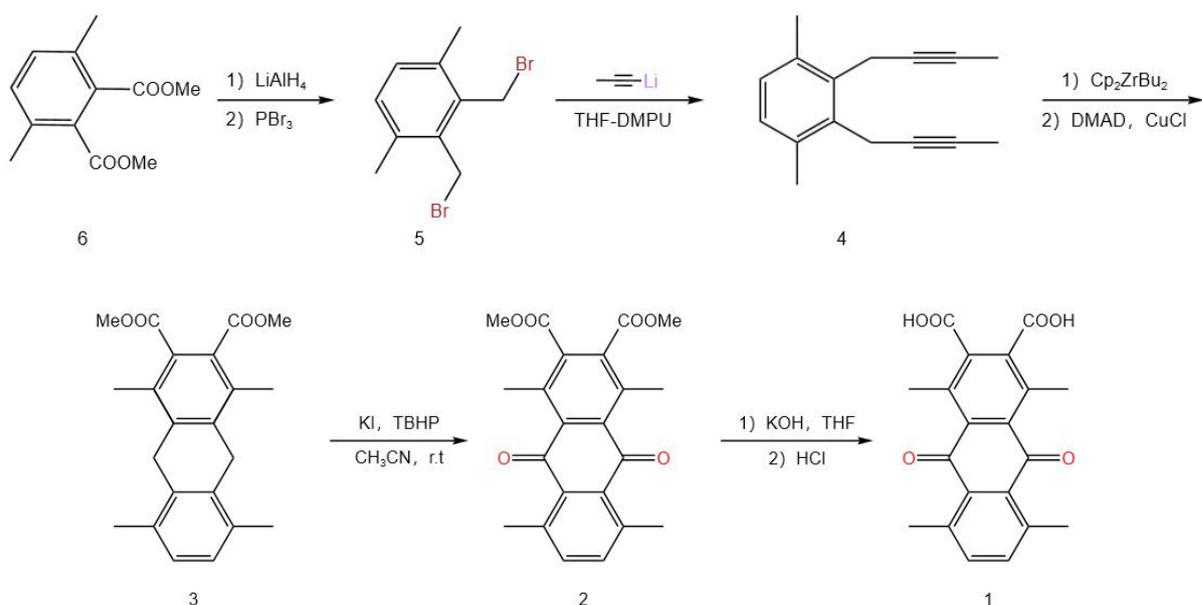


图4 蚁酸的合成路线
Figure 4 The synthesis of ant acid

2.1.5 取代反应 化合物2合成化合物1

合成路线的最后一步反应为羧酸酯的水解。在无水THF作催化剂的条件下,使用氢氧化锂将化合物2水解,得到相应羧酸盐,再加入盐酸酸化,得到最终产物1,4,5,8-四甲基-2,3-萘醌二甲酸(1)。根据Hermann等人的研究报导^[11],该步反应的预计产率为90%。

3 结论

综上所述,我们以蚂蚁的形态为灵感设计了“蚁酸”分子,并通过逆合成分析的方法设计、优化和完善出一条可行性较高的合成路径,完成了“蚁酸”的合成。该合成路径的关键步骤是2,3-二(2-丁炔基)-1,4-二甲基苯通过成环反应生成1,4,5,8-四甲基-9,10-二氢萘-2,3-二甲酸二甲酯。“蚁酸”作为一种新型的萘醌分子,在制药工业中有着广泛的应用前景。

致谢

感谢贺泳霖老师给予小组支持和指导;感谢2021级化学系同学给予小组宝贵意见;感谢中国人民大学教学虚拟期刊项目。

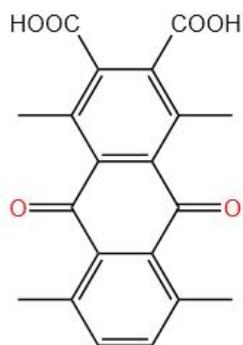
References

- [1] Chen, L.; Qu, B. *Food Sci. Nutr.* **2021**, *9*, 6194-6212.
- [2] Miyahara, Y.; Goto, K.; Oka, M.; Inazu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019.
- [3] Gross, L.; Mohn, F. *Science.* **2009**, *325*, 1110-1114.
- [4] Raghuvver, D.; Pai, V. V.; Murali, T. S.; Nayak, R. *Chem. Select.* **2023**, *8*, e202204537.
- [5] Li, D.; Jia, S.; Essy, K. F.; Xu, H.; Wang, Y.; Deng, W. *Appl. Surf. Sci.* **2016**, *367*, 153-159.
- [6] Han, SW; Joo, SW; Ha, TH; Kim, Y; Kim, K. *J. Phys. Chem. B.* **2000**, *104*, 11987-11995.
- [7] Takahashi, T.; Li, S.; Huang, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7967-7977.
- [8] 王积涛;王永梅;张宝申;胡青眉;庞美丽, *有机化学*, 第三版.;南开大学出版社:天津,2009, pp 122.
- [9] Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915.
- [10] Kumar, R.A.; Maheswari, C.U. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 401-410.
- [11] Hermann, K.; Sardini, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2984-2991.

Graphical Abstract

Communications

Research on Molecular Design and Synthesis Methods of "Ant Acid"



Yingdong Li Dongxu Zhao Yi Feng*
Mol. Design **2023**, *2*, 5-8

"Ant Acid" and the ant

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^[1]；依赖硫醇强还原性的性质，精灵硫可以作为抗氧化剂^[2, 3]；除此之外，烷基硫化物是天然产品的重要支柱，在材料化学^[4, 5]、药品^[6, 7]、食物化学^[8]等领域都有重要应用。

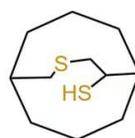


图1 精灵硫和精灵球

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。

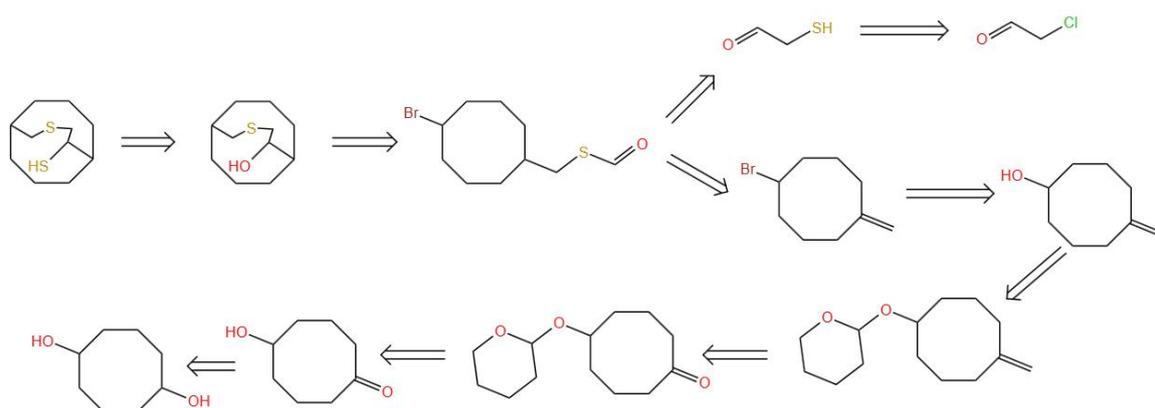


图2 精灵硫的逆合成分析步骤
Figure 2 Reverse synthesis analysis steps of Poké Mercaptan

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。

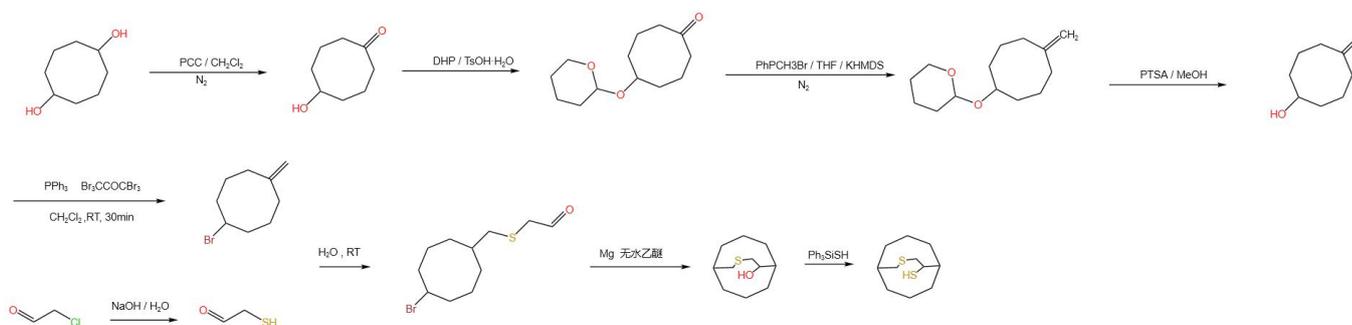


图3 精灵硫的合成路线
Figure 3 The synthetic route of mercaptan of Poké Mercapta

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^[9]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。

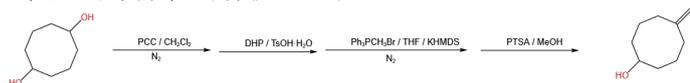


图4 顺-1,5-环辛二醇的烯烃化
Figure 4 Olefination of cyclooctane-1,5-diol

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^[10]。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^[11]，发现六溴丙酮取代过程中几乎不会与碳碳双键发生反应。

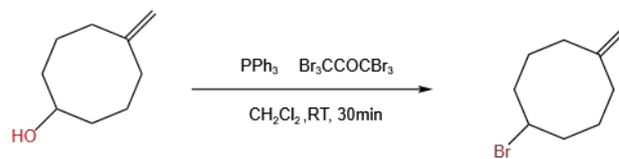


图5 溴代反应
Figure 5 Bromine Substitution Reaction

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^[12]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。

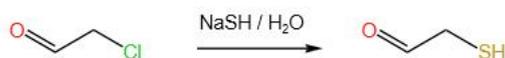


图6 巯基乙醛的合成
Figure 6 Synthesis of mercaptoacetaldehyde

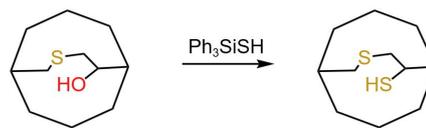


图9 巯基的取代
Figure 9 Substitution of sulfhydryl groups

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^[13]。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%。

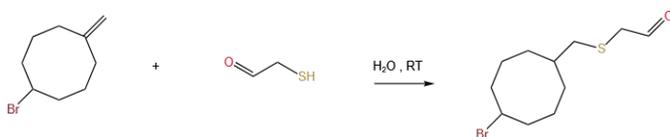


图7 硫醚的合成
Figure 7 Synthesis of thioether

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^[14]将链状物质合成环状,同时在文献^[14]中得知硫醚不会对该反应造成影响,该步骤产率约为 84%。

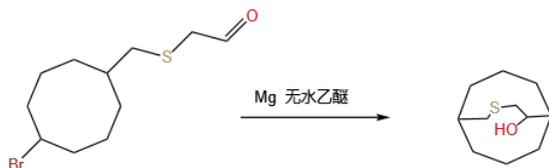


图8 成环反应
Figure 8 Ring reaction

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^[15]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

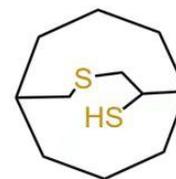
- [1] Manabu, N.; Kamal, K.; Kiyoharu N.; Shin-ichi, O.; Tetsuo, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9207-9210.
- [2] Rawat, M.; Maupin-Furlow, J. A. *Antioxidants* **2020**, *9*, 381.
- [3] Kathrin, U.; Ursula, J. *Free Radic. Biol. Med.* **2019**, *140*, 14-27.
- [4] Fadi, A.; Daniele, C.; Matthew, 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

奉先酯的分子设计与合成路线

张淑炫 王禹 程硕*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 聚合物在现代社会中起着重要作用,如聚己内酯在生物降解方面已有广泛应用。本文主要讨论奉先酯的分子设计与合成路线,其中的关键步骤有一系列取代反应、Baeyer-Villiger 反应制备酯基并实现扩环,以及分子内酮基缩合制得五元环。

关键词 奉先酯;内酯;取代反应;酮基缩合;Baeyer-Villiger 反应

Molecular design and synthesis route of Lyubuster

Shuxuan Zhang Yu Wang Shuo Cheng*

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

Abstract Polymers play an important role in modern society, such as polycaprolactone has been widely used in biodegradation. In this paper, we mainly discuss the molecular design and synthesis route of Lyubuster. The key steps include a series of substitution reactions, Baeyer-Villiger reaction to prepare ester group and achieve ring enlargement, and intramolecular ketone group condensation to produce five-membered ring.

Keywords Lyubuster, lactone, substitution reaction, ketone condensation, Baeyer-Villiger reaction

1 分子设计背景

设计该分子的灵感来源于某位吕布在各大影视作品中头戴雉翎的形象。我们用双键和氧原子为他设计了不对称的甲冑,用两个支链还原了他的雉翎。

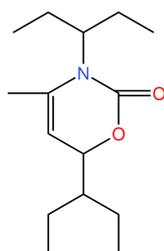


图1 奉先酯

Figure 1 Lyubuster

奉先酯属于内酯。一些内酯如 γ -戊内酯^[1],也是理想的抗氧化剂、增塑剂、萃取剂、吸收剂、分散剂、固色剂、凝固剂。其酯基水解后还可发生分子间脱水形成聚内酯以及酰胺结构。与之相似的聚己内酯^[2]是一种可生

物降解聚合物,无毒、土壤中可生物降解,混合性优异,与许多聚合物具有机械相容性以及许多基质具有良好粘性;助挤剂、模具润滑剂、脱模剂、颜料和填料分散剂和聚氨酯和嵌段聚酯中的聚酯段。在聚内酯中加入酰胺键会对其性质产生一定的影响,由此预测小黑酯在可生物降解材料方向有一定的潜在应用价值。

此外,与其有着相似结构的同分异构体含有氨基甲酸酯类的结构。氨基甲酸酯类化合物在合成无毒聚氨酯、合成聚胺化合物、合成碳酸二烷基酯、合成聚乙烯胺、表面活性剂、树脂改性等方面均有应用。^[3]

2 合成设计与讨论

2.1 奉先酯的逆合成分析

奉先酯的逆合成分析路线如图2所示。在酯基的制备上,综合考虑副反应、反应条件与最终产率,我们设想通过 Baeyer-Villiger 反应制备酯基并实现扩环。五元环的合成及酮基的制备,我们决定由分子内酮基缩合直接制得。而叔胺、戊基等基团则由一系列取代反应得到,其中包括溴取代以及格氏试剂的使用。

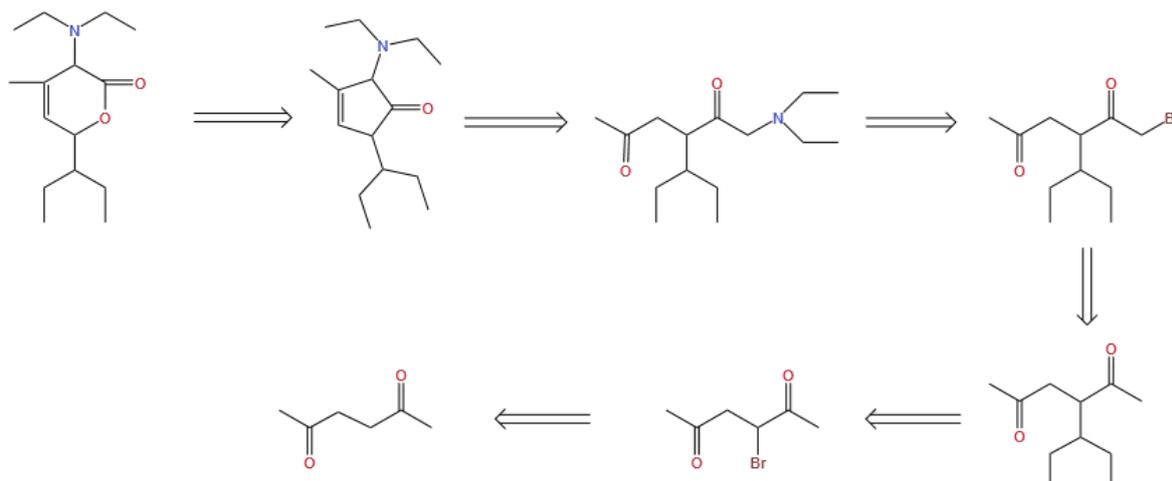


图2 奉先酯逆合成分析

Figure 2 Retrosynthetic Analysis of Lyubuester

2.2 奉先酯的合成步骤

2.2.1 第一步反应

由市场上易购买的原料 2, 5-己二酮出发, NBS 试剂提供溴, 在指定条件下发生有选择性的取代反应^[4], 再通过柱色谱进行纯化。该反应易停留在一溴代阶段, 且在位阻较小时对取代基较多的 α 碳一溴代物的选择性大, 目标产物的最终产率可达到 68.6%, 可以在短时间内达到较高收率。

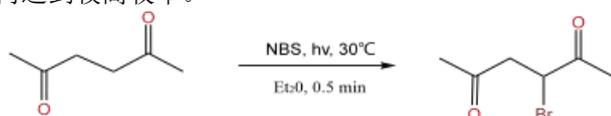


图3 第一步反应物与产物

Figure 3 Reactants and products of the first step

2.2.2 第二步反应

在戊基的增添上, 我们选择格氏试剂发生取代反应^[5], 在室温下等摩尔的反应物和格氏试剂与四氢呋喃、氯化铜混合反应一小时, 最终产率可达到 94%, 从而实现戊基的增添。

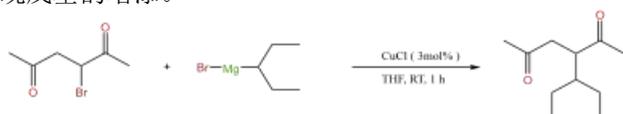


图4 第二步反应物与产物

Figure 4 Reactants and products of the second step

2.2.3 第三步反应

与第一步反应类似, NBS 试剂提供溴, 与反应物在指定条件下与之发生有选择性的溴代反应^[4], 再通过柱色谱进行纯化。在参考了文献中给出的选择性数据, 考虑到多个 α 碳之间的竞争以及取代基的位阻, 目标产物的产率约为 29.3%。

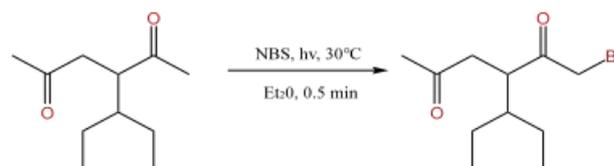


图5 第三步反应物与产物

Figure 5 Reactants and products of the third step

2.2.4 第四步反应

亚胺与溴代烷易发生取代反应生成叔胺^[6] 借助此反应, 使二乙胺与反应物在乙酸乙酯、加热的环境下发生取代反应, 反应 2-4 小时即可达到高产率 98%, 可通过减压蒸馏法对生成物进行纯化。

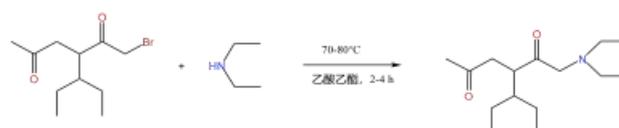


图6 第四步反应物与产物

Figure 6 Reactants and products of the fourth step

2.2.5 第五步反应

为实现五元环的合成及酮基的制备, 我们决定由分子内酮基缩合直接制得。在碱性、190°C的环境下反应物可发生分子内酮基缩合成环反应^[7], 产率可达到 99%, 但是还需要几个净化步骤, 包括萃取和蒸馏, 才能从反应混合物中纯化目标产物。净化步骤的产品损失约为 10%, 因此最终收率为 89.1%。

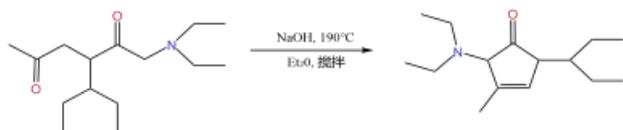


图7 第五步反应物与产物

Figure 7 Reactants and products of the fifth step

2.2.6 第六步反应

碳碳双键不稳定，容易发生加成反应等其他副反应。为保护碳碳双键，向反应物中滴加溴，溴基与碳碳双键发生加成反应以实现双键的保护作用^[8]。该反应产率可达到100%。

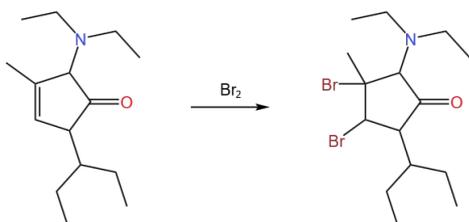


图8 第六步反应物与产物

Figure 8 Reactants and products of the sixth step

2.2.7 第七步反应

为制备酯基并实现扩环，我们考虑在指定条件下，反应物发生 Baeyer-Villiger 反应^[9]从而实现酮基向酯基的转变，五元环也转变为六元环，再通过柱色谱进行纯化。反应产率可达到87.9%。



图9 第七步反应物与产物

Figure 9 Reactants and products of the seventh step

2.2.8 第八步反应

由于第六步的对碳碳双键的保护，现向反应物里放入锌粒，在常温下发生消去反应，从而实现溴基的

脱去^[10]。反应产率可达到100%。

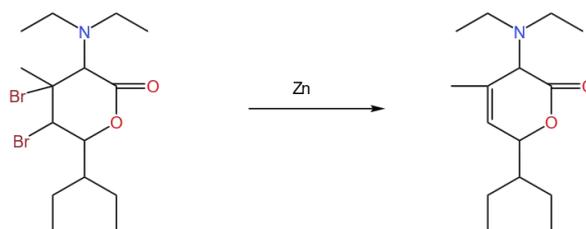


图10 第八步反应物与产物

Figure 10 Reactants and products of the eighth step

3 结论

综上所述，我们以吕布头带雉翎的形象为灵感设计了分子“奉先酯”，并利用化学信息学方法设计了一条底物是2,5-己二酮的合成路线。而奉先酯属于内酯，与之相似的聚己内酯是一种可生物降解聚合物，我们预测奉先酯在可生物降解材料及防虫害等方向有一定的潜在应用价值。

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] Deng, J.; Wang, Y.; Pan, T.; Xu, Q.; Guo, Q-X.; Fu Y. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1163-1167.
- [2] Yeingst, T. J.; Arrizabalaga, J. H.; Rawnague, F. S.; Stone, L. P.; Yeware, A.; Helton, A. M.; Dhawan, A.; Simon, J. C.; Hayes, D. J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, *15*, 34607-34616.
- [3] 刘毅锋, 张娟, 李华, 化学通报, **2002**, *65*, 47-52.
- [4] Arbuj, S. S.; Waghmode, S. B.; Ramaswamy, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1411-1415.
- [5] Ren, P.; Stern, L.-A.; Hu, X. *Angew Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110-9113.
- [6] Chen, Z.; Yang, G.; Zhang, Z. *Synth Commun.* **2003**, *33*, 729-734.
- [7] Choe, J.; Lee, H.; Kim, Y.-J.; Lee, S. M.; Song, K. H. *J. Ind. Eng. Chem.* **2008**, *14*, 66-70.
- [8] Constantinos, A. T.; George, A. K.; Fotios, D. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *20*, 1404-1405.
- [9] Tang, Y.; Li, M.-N.; Huang, Z.-Y.; Liu, H.-Y.; Xiao, X.-Y.; Zhang, S.-Q. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, 202200349.
- [10] Chukhadzhan, G. A.; Karapetyan, R. G.; Babayan, K. N. *Arm. Khimi. Zh.* **1981**, *34*, 66-71.

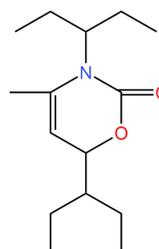
Graphical Abstract

Communications

Molecular design and synthesis route of Lyubuter

Shuxuan Zhang , Yu Wang , Shuo Cheng*

Mol. Design **2023**, *2*, 13-16



The molecule Lyubuster was inspired by the image of Lyu Bu.

基于 Sonogashira 偶联反应的一步法分子合成

马宝灵 周鸿涛*

(中国人民大学 理学院化学系 北京 100872)

摘要 通过 Sonogashira 偶联反应实现了一个有趣的雪花状分子的简约合成设计, 该分子的合成路线简约高效, 是 Sonogashira 偶联反应应用有机合成的一次成功实践。

关键词 偶联反应; 雪花烃; 末端炔烃; 钯催化

One step molecular synthesis based on Sonogashira Coupling reaction

Baoling Ma Hongtao Zhou *

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

Abstract Through Sonogashira Coupling reaction, a simple synthesis design of an interesting snowflake-like molecule was realized. The molecular synthesis route was simple and efficient, which was a successful practice of organic synthesis by Sonogashira Coupling reaction.

Keywords Coupling reaction, Snowflakes, Terminal alkynes, Palladium-catalyzed

1 分子设计背景

雪花烃分子的设计灵感来源于雪花晶体的特殊结构, 雪花的宏观结晶形态和微观结晶单元形态是极其相似的, 大多为六角形, 属于六方晶系。雪花美丽的形态引起了研究人员的兴趣, 所以研究人员想在此基础上设计出一种形态和雪花晶体相似的分子, 联系六元环苯的结构, 研究人员在此基础上设计了一种对称性极高、具

有美感的雪花烃分子(Snowflake hydrocarbon), 同时希望该方法能为稳定结构的大分子产物的简约合成提供思路。

如图 1, 雪花烃分子具有高密度的碳碳三键, 反应活性很高, 是合成许多高聚合物的良好的中间体。

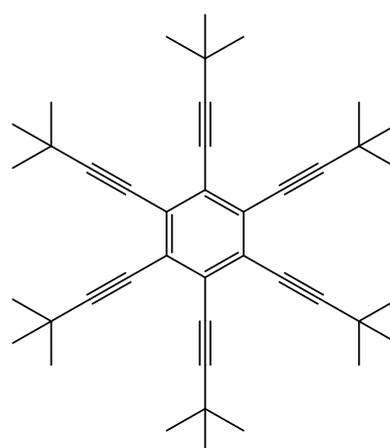


图 1 雪花晶体和雪花烃分子的结构

Figure 1 Structure of snowflake crystals and snowflake hydrocarbon molecules

此前, 有研究人员发现, 由六炔基苯合成的石墨炔薄膜是一类性能优良的锂离子电池负极材料。由于石墨炔具有 sp 和 sp^2 的二维三角空隙、大表面积、电解质离

子快速扩散等特性, 基于石墨炔的锂离子电池也具有优良的倍率性能、大功率、大电流、长效的循环稳定性等特点, 相关指标明显高于石墨、碳纳米管和石墨烯等碳

材料，并具有优良的稳定性。

因此，我们有理由设想，由雪花烃来合成的具有石墨炔特性的化合物，由于其具有基本石墨炔的性质，又引入了叔丁基这一基团，其会具有良好的电池材料的性

2 合成设计与讨论

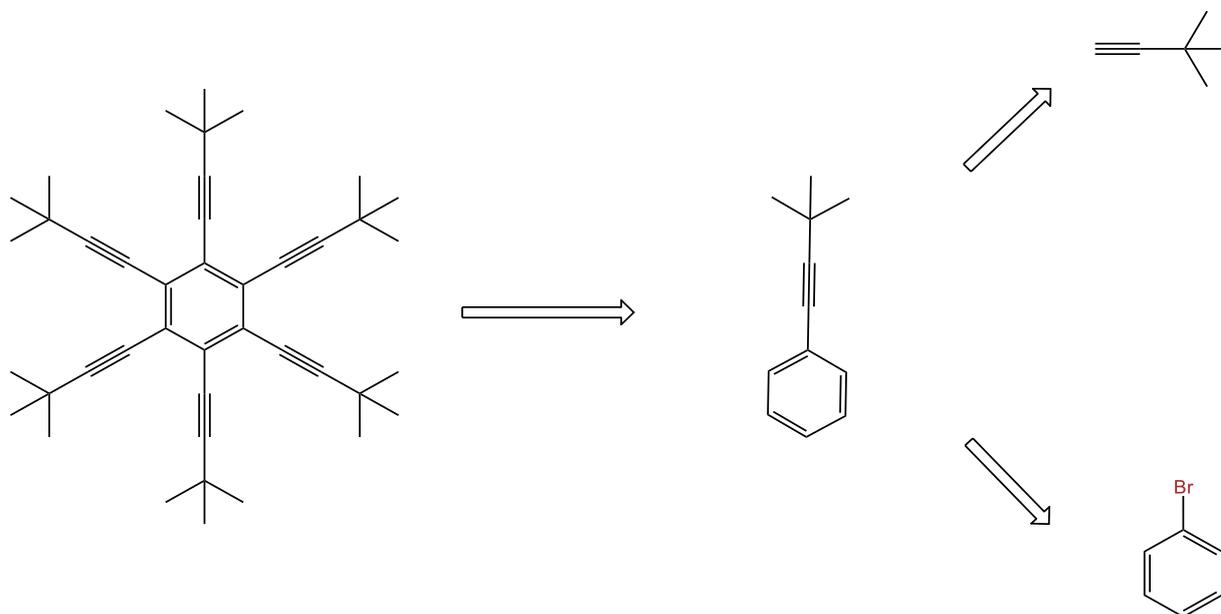


图2 雪花烃分子的逆合成分析

Figure 2 Retrosynthetic analysis of Snowflake Hydrocarbons

2.1 雪花烃分子的逆合成分析

如图2，对于雪花烃分子的合成，由于分子存在很高的对称性，所以我们只需合成苯环分子上六个取代基中的一个即可，其中最困难的地方在于我们如何通过有机反应将入3, 3-二甲基-1-丁炔这个基团加到苯环上。利用化学信息学的手段，我们利用相关数据库进行文献搜索和分子结构检索，找到了一个著名的人名反应

——Sonogashira 偶联反应^[1-2]，如图3，该反应又称菌头耦合反应，利用钯和铜联合催化金属卤代物与末端炔烃的交叉偶联反应。^[3-4]

我们通过检索化学反应数据库 Organic Syntheses 数据库找到了具体的反应步骤、反应条件、操作等相关信息。

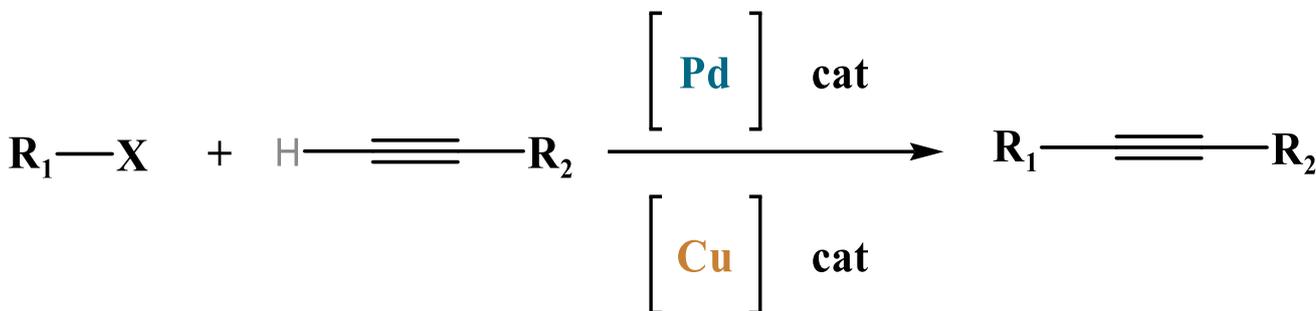


图3 Sonogashira 偶联反应

Figure 3 Sonogashira coupling reaction

2.2 雪花烃分子的反应步骤

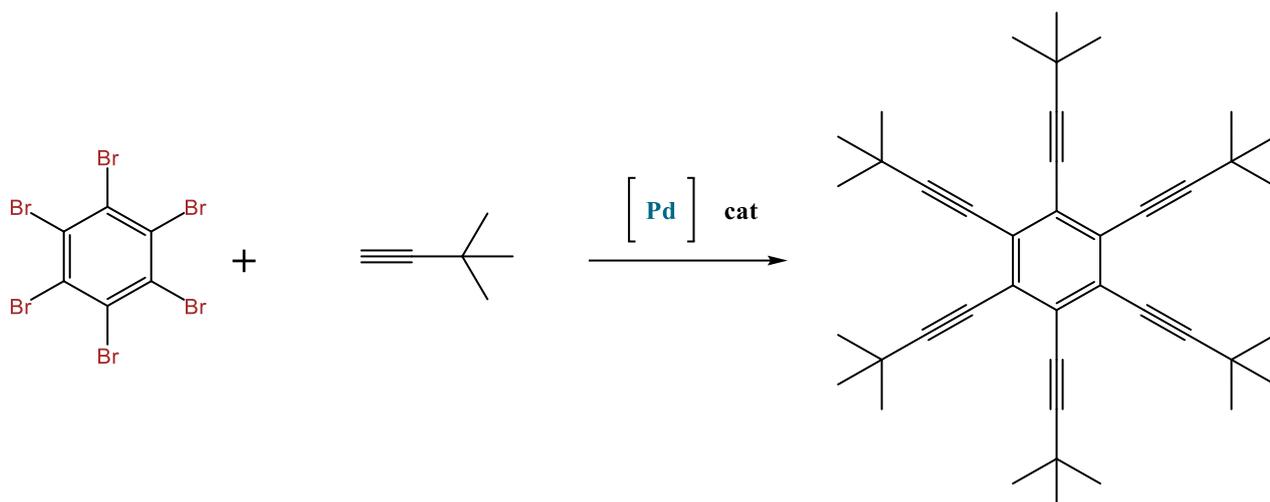


图4 雪花烃的反应步骤

Figure 4 Reaction steps of snowflake hydrocarbons

为了合成雪花烃分子，我们受到 Sonogashira 偶联反应的启发，利用甲苯作为溶剂，将 1.5 当量的六溴苯和 9 当量的 3, 3-二甲基-1-丁炔作为反应物，向反应物中加入适量钯催化剂^[5]，在 40℃ 的预热油浴中利用电磁搅拌器搅拌 8 个小时，最终可制备得雪花烃分子，可通过柱色谱法进行分离提纯，反应产率约为 75%。^[6]

3 结论

研究人员以雪花晶体形态这一灵感出发，设计了雪花烃分子，通过文献查阅、化学结构检索等多种方法合成找到了 Sonogashira 偶联反应这一适合该分子合成的方法。该方法反应条件温和、反应步骤简单、反应产率较高，合成分子具有高密度的碳碳三键，反应活性很高，将来可作为合成许多高聚合物的良好的中间体。

致谢

特别感谢中国人民大学教学虚拟期刊项目，感谢中

国人民大学理学院化学系提供的平台和支持，感谢贺泳霖老师和吕雷阳老师对项目的帮助和指导。

References

- [1] Sonogashira K.; Tohda Y.; Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467-4470.
- [2] Chinchilla, R.; Najera, C., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874-922.
- [3] Doucet, H.; Hierso, J.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 834-871.
- [4] Kamada, K.; Antonov, L.; Yamada, S.; Ohta, K.; Yoshimura, T.; Tahara, K.; Inaba, A.; Sonoda, M.; Tobe, Y. *Chemphyschem*, **2007**, 8, 2671-2677.
- [5] Gazvoda M.; Virant M.; Pinter B.; Košmrlj J., *Nat. Commun.*, **2018**, 9, 4814.
- [6] Kohnen, A. L.; Danheiser, R. L., *Org. Synth.*, **2007**, 84, 77-87.

