

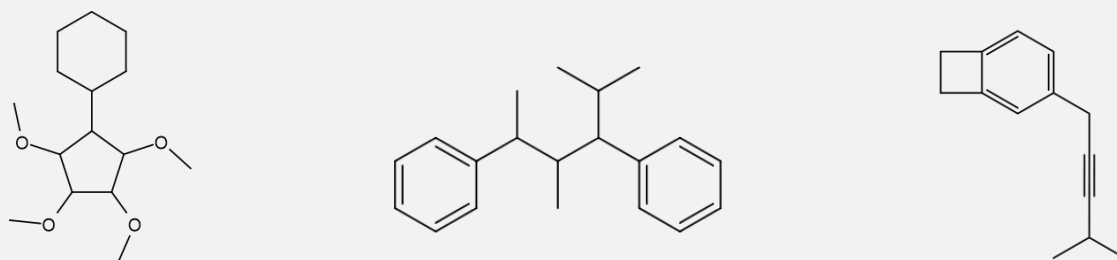
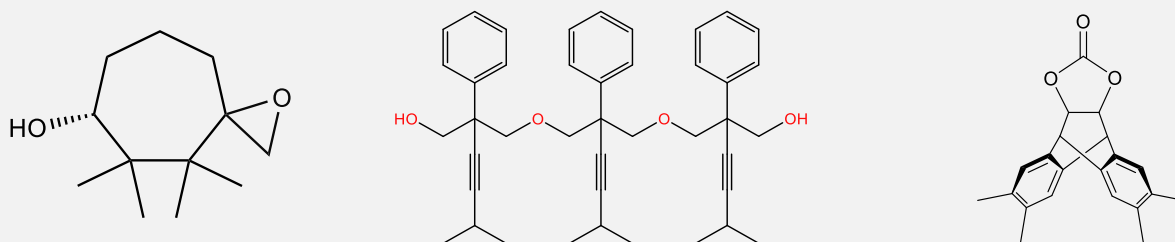
教学虚拟期刊

Virtual Journals For Educations

Aug 11, 2022
Volume 1
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 2022, 1, 1.

序言

本期序言

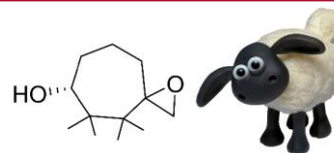
贺泳霖*

Mol. Design 2022, 1, 2-4.

分子通讯

“小羊肖恩醚”：分子设计使卡通人物成为现实

吴子悠, 王馨悦, 王志语*

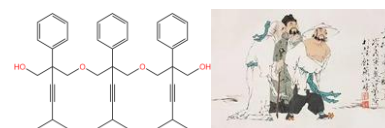


Mol. Design 2022, 1, 5-8.

分子通讯

牵手醚的分子设计与合成方法探究

杜鸿哲, 焦子越*



Mol. Design 2022, 1, 9-11.

分子通讯

基于环戊二烯铈的哪吒醚的合成

闫旭, 聂骏宇, 杨永嘉*



Mol. Design 2022, 1, 12-14.

分子通讯

自行车烷的合成路线及其可能的应用前景

刘舒俊, 弓晋超*

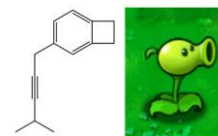


Mol. Design 2022, 1, 15-17.

分子通讯

豌豆射手芳烃的合成

高一航, 邹晴*

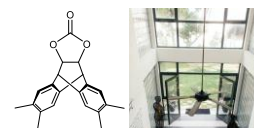


Mol. Design 2022, 1, 18-20.

分子通讯

吊扇型结构的卡宾催化剂中间体分子设计

姚又月, 章塑塑*



本期序言

贺泳霖*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

本期是 2021 年建立的、面向本科《化学信息学》课程实践教学的教学虚拟期刊 JACS(FAKE) (Journal of Academic Chemists' Start (For Academic Knowledge Exercises)) 第一期的后续^[1]。

作为第一本教学虚拟期刊^[2], JACS(FAKE) 第一期的实践极大地鼓舞了我们^[3], 在 JACS(FAKE) 第一期的反馈问卷中, 学生给予了非常积极和正面的评价, 相关经验也总结成教学论文, 并被《化学教育(中英文)》接收。

然而, 在后续的调研及反思中, 我认为还存在一些需要改进的地方。JACS(FAKE) 第一期中, 所有人都面向同一分子进行合成路线设计, 这种命题作文的方式降低了成果的有效性, 最后成文内容是相似的, 学生的付出没有很好呈现出来。另外, JACS(FAKE) 第一期中, 针对物性检索等的考察不突出, 设计较为生硬。除此之外, 整个项目挑战性较大, 部分学生反映完成比较艰难。

针对这些问题, 今年的《化学信息学》综合实践项目进行了进一步改革和完善, 形成了以分子设计大赛(MOLD)为主体的体系^[4], 同时针对新体系创立了《分子设计》期刊^[5], 作为原来 JACS(FAKE) 的升级版。本期为该期刊的第一期, 也是 MOLD 大赛的一部分。新期刊借鉴了王弋老师创办的教学虚拟期刊《Reports of University Chemistry》的经验^[6,7], 对文章模板进行了优化, 以中文为主体语言。

MOLD 大赛采取了更加开放、有趣的设计, 能够让结果更具教育、启发意义; 同时将原来的单人模式改为 3 人以下的小组模式, 降低项目难度, 引入团队协作内容。项目任务也从原来的 2 次大作业改成 3-4 次作业形式, 设计了任务阶梯, 引导学生逐级、逐步完成实践任务。

MOLD 大赛整体分为三轮: 第一轮主要面向分子结构设计, 要求每组学生设计多个满足“有趣”、“有型”、“稳定”、“简洁”和“全新”五个要求的分子, 并提供分子结构、分子名称和设计介绍等信息, 通过网络投票形式选出大家认为最有趣的分子; 第二轮主要面向分子合成设计, 这一步要求学生选取前一步的一个分子进行合成路线设计, 这里边延续了之前的谱图、成本、反应步骤等要求; 第三轮即教学虚拟期刊投稿, 值得一提的是, 本次我们搭建了完整的在线教学虚拟期刊系统, 能够实现几乎完整的期刊投稿、审稿、出版流程^[5]。

更加开放的机制设计也带来了更加困难的评价与流程把控, 为此本次 MOLD 大赛邀请了化学系部分有

机化学方向的老师担任合成评估专家组高级专家, 担任本次 MOLD 大赛的高级专家有陈自立、李志平、吕雷阳、徐立进、闫晓宇、张璞等老师, 还邀请了部分研究生担任评估专家, 包括王雷雷、徐小奇、张增煜, 以上姓名均按照姓名拼音顺序。在此真诚的感谢专家们为此付出的劳动! 合成评估专家组对于分子结构设计的相关意见通过匿名形式反馈给了每组学生, 供学生设计合成路线时参考。吕雷阳老师和王雷雷、徐小奇、张增煜三位同学还对最终的合成路线进行了评价, 成为最终每组同学评奖的重要依据, 在此再次表达感谢!

本期文章邀请了 JACS(FAKE) 第一期的作者参与审稿, 包括张港、刘昕彤、王千慈、张楠、杨宇航等, 他们为每篇文章提供了很多有价值的意见, 课程的助教郑鑫嘉和安尧在审稿等方面也付出了努力, 在此一并表示感谢! 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!

本期的内容是大家一起劳动的结晶, 部分内容可能会显得有些稚嫩, 但是我相信其包含的启发和教育意义是很大的! 如本刊有不当、侵权之处, 欢迎及时指出! 希望本期的登出能代表这种教学实践逐渐走向了成熟, 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] 《JACS(FAKE)》期刊官网. <http://chemgroups.ruc.edu.cn/VJFE/index.php/JACS-FAKE> (accessed 2022-08-01).
- [2] 教学虚拟期刊官网. <http://chemgroups.ruc.edu.cn/VJFE/index.php> (accessed 2022-08-01).
- [3] 我系本科生课程作业“竟”发表在 JACS(FAKE)上! https://mp.weixin.qq.com/s/DhUXkba5iu_EYHGZwaWU1A (accessed 2022-08-01).
- [4] MOLD 大赛官网. <http://chemgroups.ruc.edu.cn/MOLD/index.html> (accessed 2022-08-01).
- [5] 《分子设计》官网. <http://chemgroups.ruc.edu.cn/VJFE/index.php/MOLD> (accessed 2022-08-01).
- [6] 《Reports of University Chemistry》官网. <http://chemgroups.ruc.edu.cn/VJFE/index.php/RUC> (accessed 2022-08-01).
- [7] YYDS!《化学与人类文明》——文理交融的人大课堂. <https://mp.weixin.qq.com/s/Nn1JlIuPpOlzCDu8ycbKQ> (accessed 2022-08-01).

“小羊肖恩醚”：分子设计使卡通人物成为现实

吴子悠 王馨悦 王志语*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 分子设计是有机化学研究中有兴趣而重要的课题。运用分子设计方法,我们成功地将可爱的小羊肖恩带到了现实。我们将合成的这个新型分子命名为“小羊肖恩醚”,它有着环庚烷作为身体、环氧乙基作为头、甲基作为脚和羟基作为尾巴。“小羊肖恩醚”特殊的大环、环醚和支链结构,使其有望成为重要的反应中间体。

关键词 分子设计;小羊肖恩醚;成环反应;Corey-Chaykovsky 反应

“Shaun the Ether”: Molecular Design Brings a Cartoon Character Alive

Ziyou Wu Xinyue Wang Zhiyu Wang*

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

Abstract Molecular design is a crucial and interesting issue in Organic Chemistry governing both novel molecular and development of new synthesis route. In this work, we successfully brought a lovely comic character “Shaun the Sheep” into reality through molecular design. This novel molecular, which we named “Shaun the Ether”, has a cycloheptane “body”, an ethylene oxide “head”, four methyl “feet” and an oxyhydril “tail”. With a special macrocyclic, cyclic ether and branched structure, “Shaun the Ether” is expected to become an important reaction intermediate.

Keywords molecular design, Shaun the Ether, cyclization, Corey-Chaykovsky 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。研究者们设计了人形^{1,2}、车形³等各式各样的新型分子。分子的拟物化设计不仅有趣,也开拓了科学研究的新思路。在设计分子的过程中,新的合成方案随着诞生,拟物分子也往往因其大张力环、大共轭体系而具有特殊的性质。

在这个工作中,我们以经典动画片《小羊肖恩》的主角肖恩为原型,设计了图1所示的新型分子“小羊肖恩醚”。“小羊肖恩醚”是一个七元环大环分子,它有着环氧乙基组成的头部,四个甲基组成的四肢和羟基组成的尾巴。

经过调研,我们认为“小羊肖恩醚”具有成为重要合成中间体的潜力。作为一个环氧乙基取代的七元环分子,“小羊肖恩醚”可以为药物提供特殊的七元环取代基。例如,根据 Kurissery 等⁴的报导,“小羊肖恩醚”可以用于制备螺环苯并噁嗪类化合物。这类化合物在生物医药领域有着重要的作用。此外,传统的血管扩张剂苄基环庚烷和 Takashi Ogiyama 等⁵报导的一类四氢异喹啉衍生物 N 型钙通道阻塞剂也具有与“小羊肖恩醚”相似的结构,可以通过相应的合成方法利用“小羊肖恩醚”合成类似产品。

确认了“小羊肖恩醚”的应用潜力后,我们运用化

学信息学手段,设计优化了其合成路径,成功地使卡通人物肖恩来到现实。该路径的步骤较简易,产率较高,具有比较好的可实现性。

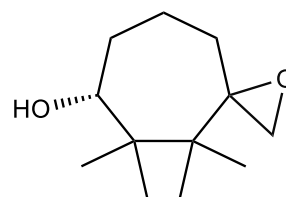


图1 小羊肖恩醚的分子结构

Figure 1 Structure of Shaun the Ether

2 合成设计与讨论

2.1 逆合成分析

正小羊肖恩醇的逆合成分析路线如图2所示。我们通过化学信息学方法进行分析,认为环氧化合物1可通过 Corey-Chaykovsky 反应⁶由羰基化合物2制得。而后者环庚酮结构可通过六元环化合物3扩环而来,3的六元环上同时连接羟基和含硒烷基的其中一个支链结构预计可通过2,2-双甲基硒丙烷(7)与化合物4进行亲核加成得到。受相关文献启发,发现可通过生物反应由化合物5制备得到有旋光活性的化合物4。而化合物5可由1,3-环己二酮6被卤代烃亲核取代得到。

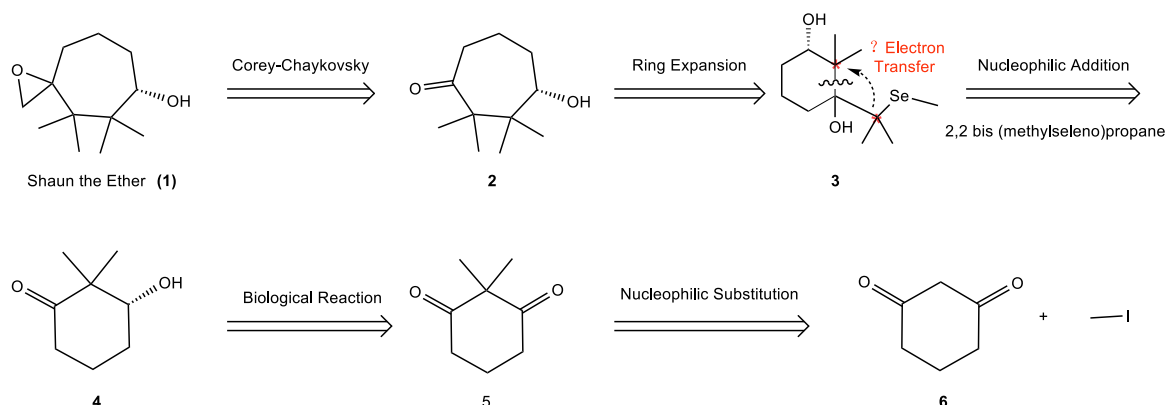


图2 小羊肖恩醚的逆合成分析
Figure 2 Retrosynthetic analysis of Shaun the Ether

2.2 合成

如图3所示,我们以1,3-环己二酮(6)为底物,设计了一条可行的合成路线。

对于1,3-二酮的结构,其二号位的碳受两端羰基影响具有很强的核性⁷,故而可以通过卤代反应⁸引入的双甲基作为“小羊肖恩醚”的其中一双脚。经充分反应、干燥和层析分离后,以62%收率获得2号碳上两个氢被双甲基取代后的产物5。

查阅相关文献,我们采用Mori等⁹报导的方法以95%乙醇和0.2% Triton X-100溶液作为前体产物5的溶剂,将溶液与干酵母和蔗糖溶液快速发酵后的产物充分混合搅拌下再进行发酵,经分离过滤、萃取洗涤干燥等一系列操作后,可将前体5中一个羰基还原为羟基并在原羰基碳上引入手性,同时该羟基即可作为最终目标产物的尾巴。该生物反应产率为79%。

为进一步引入“小羊肖恩醚”的另一对脚,我们根据Krief等¹⁰报导的反应,用2,2-二硒甲基丙烷(7)对4进行亲核加成获得中间产物3。要指出的是,环己烷上还存在羟基,但是由于羰基的存在形成了一个强得多的核性中心,故而认为羟基对整体反应和收率(70+)的影响不大。

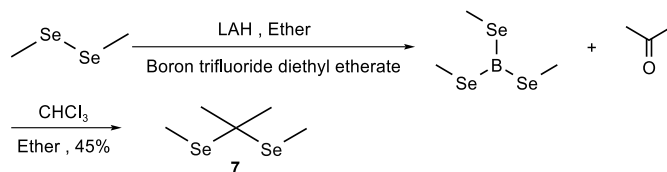


图3 2,2-二硒甲基丙烷的合成
Figure 3 The synthesis of 2,2 bis (methylseleno)propane

在比较了Clarebeau报导的方法¹¹和*Science of Synthesis*中基于丙烯醛的合成方案¹²后,由于后者过于复杂,我们最终采用前者的方法合成反应物7。第一步以可购买的二甲基二硒烯为反应物经锂铝氢化物还原后,再将三氟醚化硼与混合物充分进行取代反应后,进行必要的反应处理过滤洗涤、蒸馏分馏后获得7的中间产物三甲基硒硼烷。该中间产物在第二步合成中与丙酮进行反应即可得到产物7。

中间体3在TIOEt/CHCl₃混合液中发生扩环反应¹⁰。反应形成了“小羊肖恩醚”的身体与四肢,并形成了一个羰基,为最终产物头部的构建做好了准备。由于上步反应多引入了一个羟基,使得反应位点增多,可能出现副产物,推测收率比原文献中报道的81%低。

将上一步骤得到的产物2分散在叔丁醇中,再经三甲基溴化硫与碾碎的氢氧化钾充分混合加热处理发生反应工艺较为成熟的Corey-Chaykovsky反应⁶(收率>90%),叔丁醇在氢氧化钾的处理下生成叔丁醇钾,三甲基溴化硫在其与氢氧化钾作用下脱去一分子溴化氢并发生电荷分离。其中带负电荷的碳离子进攻化合物2上的羰基碳,发生电子转移,形成的氧负离子再进攻与羰基碳发生连接的碳原子,从而形成环氧结构,被进攻的碳原子多余的电子则转移给带正电荷的硫,使多余基团与最终产物分离。最后将得到的溶液经相分离、层析后得到最终产物“小羊肖恩醚”。

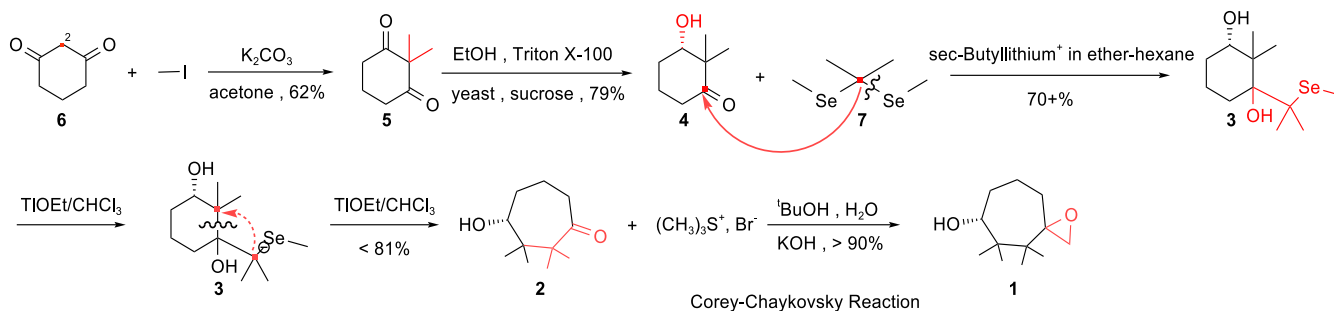


图4 小羊肖恩醚的合成路线

Figure 4 The synthesis of Shaun the Ether

3 结论

综上所述，我们以经典动画《小羊肖恩》为灵感来源设计了新型分子“小羊肖恩醚”，并利用化学信息学方法设计了一条以1,3-环己二酮(6)为底物的合成路线，成功地使卡通人物肖恩来到现实世界。该合成路线中较为关键的是围绕2,2-二硒甲基丙烷的一系列加成、扩环反应以及利用羰基成环醚的Corey-Chaykovsky反应。作为一种新型分子，“小羊肖恩醚”独特的分子构型也使它在生物医药等领域有着广泛的应用前景。

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] Sakai, T.; Nagao, Y.; Nakamura, Y.; Mori, Y. *ACS Omega* **2017**, *2*, 8543-8549.
- [2] Chanteau, S. H.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8750-8766.
- [3] Vives, G.; Kang, J. H.; Kelly, K. F.; Tour, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5602-5605.
- [4] Kurissery, A. T.; Rajkumar, G. A.; Arvapalli, V. S.; Pitchumani, V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3607-3611.
- [5] Ogiyama, T.; Inoue, M.; Honda, S.; Yamada, H.; Watanabe, T.; Gotoh, T.; Kiso, T.; Koakutsu, A.; Kakimoto, S.; Shishikura, J.-i. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6899-6907.
- [6] Yu, H.; Deng, X.; Cao, S.; Xu, J. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 509-514.
- [7] 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 534.
- [8] Dong, G.; Yuan-Dong, L.; Hong-Jiang, S.; Li-Dong, W.; Yang, W.; Cheng-Lu, Z. *Chinese J. Appl. Chem.* **2009**, *26*, 1301-1304.
- [9] Mori, K.; Mori, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5487-5493.
- [10] Krief, A.; Laboureur, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1545-1548.
- [11] Clarambeau, M.; Cravador, A.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A.; Lucchetti, J.; Van Ende, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4793-4812.
- [12] Thieme Group. *Science of Synthesis Web*. <https://science-of-synthesis.thieme.com>, 26.3 product class 3 (Cyclopropanones and Their Precursors)(accessed July 16, 2022).

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

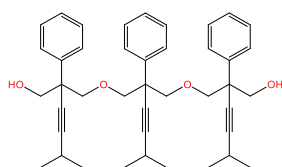


图 1 牵手醚

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。

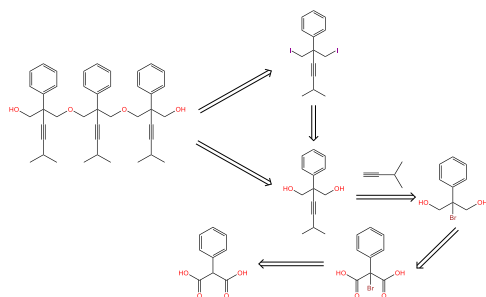


图 2 牵手醚的逆合成分析步骤

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]

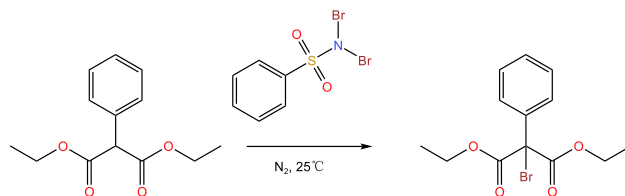


图 3 第一步反应物与产物

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]

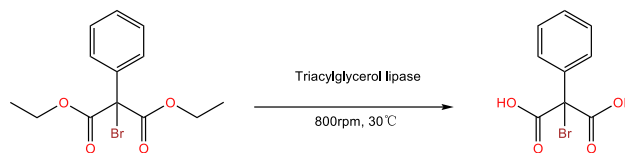


图 4 第二步反应物与产物

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]

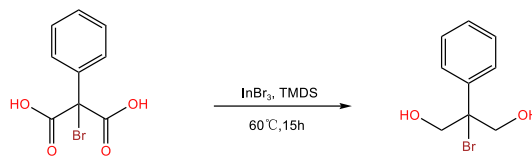


图 5 第三步反应物与产物

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]

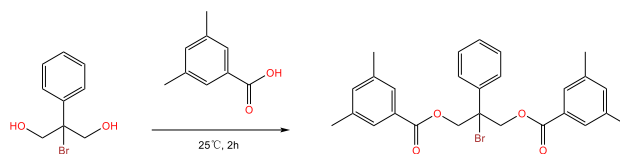


图 6 第四步反应物与产物

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]

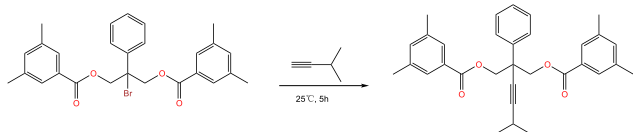


图 7 第五步反应物与产物

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]

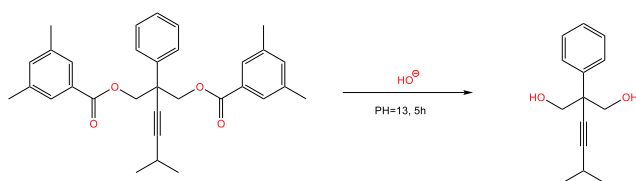


图 8 第六步反应物与产物

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]

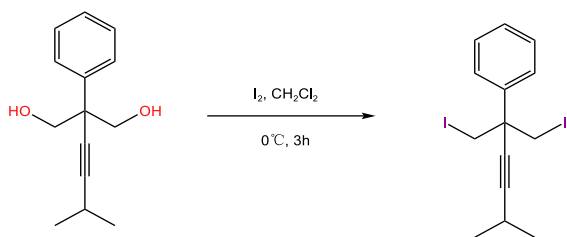


图 9 第七步反应物与产物

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]

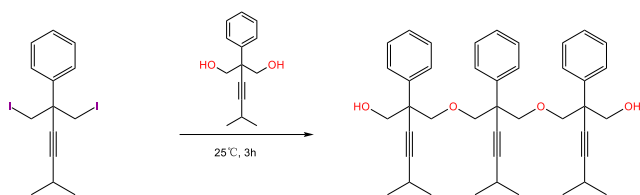


图 10 第八步反应物与产物

Figure 10 Reactants and products of the ninth step

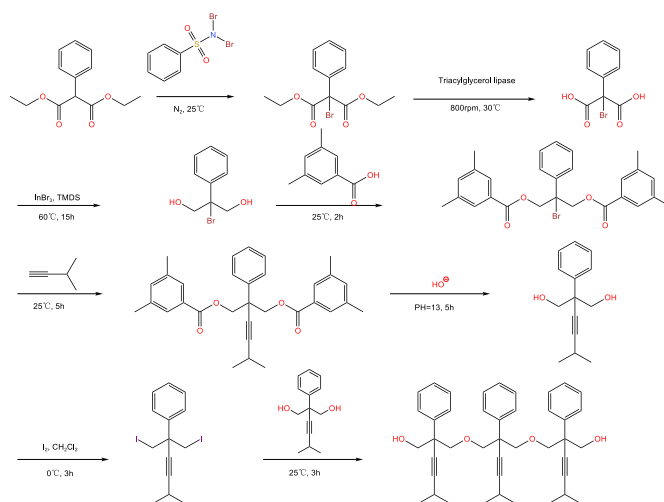


图 11 牵手醚的合成路线

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.

基于环戊二烯铊的哪吒醚的合成

闫旭 聂骏宇 杨永嘉*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 哪吒醚 (Nezhaether) 由于具有环己烷、环戊烷和醚键的结构,理论上可以通过氢键和分子间作用力形成烷烃水合物,在海水淡化、油气储运、石油化工等领域具有广阔的应用前景。本文设计了以环戊二烯铊为原料的合成路线,包括溴取代、Grignard 试剂不对称偶联、聚矾微胶囊四氧化钨催化的羟基化和不对称醚合成等四个步骤。

关键词 哪吒醚; 烷烃水合物; 不对称偶联; 羟基化; 不对称醚

Synthesis of Nezhaether Based on (η^5 -Cyclopentadienyl)thallium

Xu Yan Junyu Nie Yongjia Yang*

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

Abstract Due to the structure of cyclohexane, cyclopentane and ether bond, Nezhaether can theoretically form alkane hydrate through hydrogen bond and intermolecular force, which has broad application prospect in seawater desalination, oil and gas storage and transportation, petrochemical industry and other fields. We designed a synthetic route based on (η^5 -Cyclopentadienyl)thallium, including bromine substitution, asymmetric coupling of Grignard reagent, hydroxylation catalyzed by polysulfone microcapsule osmium tetroxide and synthesis of asymmetric ether.

Keywords Nezhaether, alkane hydrate, asymmetric coupling, hydroxylation, asymmetric ether

1 分子设计背景

本文设计了哪吒醚分子(如图1),该分子的六元环结构像一个大大的头,五元环结构代表身体,头比身体还大,像一个小孩,五元环上连接着醚键,酷似哪吒身上的武器乾坤圈和风火轮,小人的两只短手和两条短腿自由地伸展,看起来十分快乐,该分子整体酷似影视作品中哪吒的形象,所以本文将命名为哪吒醚。

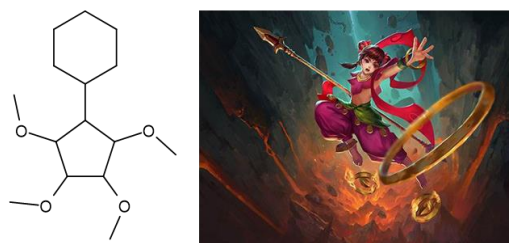


图1 哪吒醚

Figure 1 Nezhaether

哪吒醚含有环戊烷、环己烷、醚键等结构,是一种潜在的良好溶剂,在化工生产、石油石化、色谱分析等领域具有广阔的应用前景^[1]。哪吒醚由于含有两个碳环,可以形成笼状结构,理论上能够在常压下形成烷烃水合物,在油气储运、石油化工等领域具有重要的应用价值^[2]。

除此之外,哪吒醚可以应用于海水淡化领域。在烷烃水合物形成过程中,水和客体分子结合成一个新的固相,盐离子等则被排除在晶体相之外。水和客体分子可以

在解离后进行回收,从而得到清洁的淡化的水^[3]。目前主要应用于海水淡化的环戊烷效率较低,哪吒醚或许可以为海水淡化提供新的可能^[4]。

2 合成设计与讨论

2.1 哪吒醚的逆合成分析

哪吒醚的逆合成分析如图2所示,通过合理构思,本文设想醚键可由“5-环己基-1,2,3,4-环戊二醇”作为中间体和甲醇经过脱水得到,前者结构中的四羟基官能团可通过“5-环己基-1,3-环戊二烯”发生不对称二羟基化反应(asymmetric dihydroxylation)构建而成。受到 Cahiez 课题组工作的启发,我们考虑“5-环己基-1,3-环戊二烯”可以由“5-溴-1,3-环戊二烯”中间体与“1-溴环己烷”在铁作催化剂下利用格利雅试剂通过偶联反应进行构建,最后由环戊二烯铊制备“5-溴-1,3-环戊二烯”。

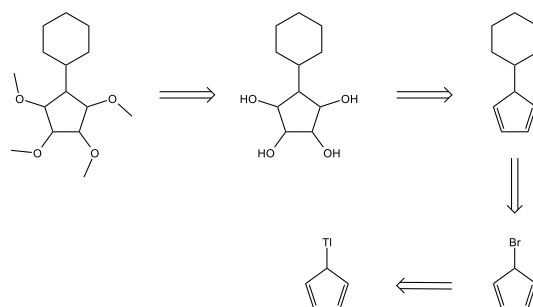


图2 哪吒醚逆合成分析

Figure 2 Retrosynthetic Analysis of Nezhaether

2.2 哪吒醚的合成步骤

2.2.1 5-溴-1,3-环戊二烯的制备

与其相关的环戊二烯金属化合物相比,环戊二烯铊具有不易水解、耐氧化、易制备、化学性质稳定等优点,是应用于制备环戊二烯衍生物的理想前体。因此,本文考虑利用环戊二烯铊制备“5-溴-1,3-环戊二烯”^[5],预计产率为4%。为合成1g哪吒醚,本步预测合成成本为3600元。(如图3)

值得注意的是,与环戊二烯一样,“5-溴-1,3-环戊二烯”容易与铊离子进一步发生反应形成配合物。因此,需要严格控制反应的投料比,避免环戊二烯铊过量生成副产物^[6]。

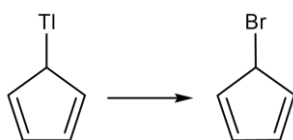


图3 溴代反应
Figure 3 Bromine Substitution Reaction

2.2.2 不对称偶联反应

为了实现“5-溴-1,3-环戊二烯”和“1-溴环己烷”的偶联偶联反应,本文采用了 Cahiez 等人提出的铁催化下的烯基格氏试剂和仲卤代烷发生交叉偶联反应的方法^[7]。相比于 Prinsell 等人提出的镍催化偶联^[8]的方法,这个合成方法不仅排除了 α 、 β -双键的影响,而且能够应用于不对称偶联反应,解决了镍催化偶联方案反应选择性低的问题(图4)。同时,镍催化偶联反应条件温和,在中性介质及低催化剂负载量的条件下就可以发生,不受空气和水的影响,预计产率为82%,预测合成成本为6463元。

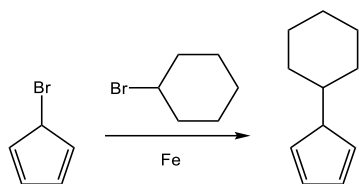


图4 不对称偶联反应
Figure 4 Asymmetric Coupling Reaction

2.2.3 羟基化反应

为了由“5-环己基-1,3-环戊二烯”合成“5-环己基-1,2,3,4-环戊四醇”,本文使用了 Venkateswarlu 等人提出的利用聚砒基微胶囊四氧化锇催化烯烃的不对称二羟基化的方法。相比于 Sharpless 等人提出的基于双金鸡纳生物碱的催化体系^[9],该反应使用聚砒基微胶囊四氧化锇替换了传统的锇酸催化剂,该催化剂具有不易挥发、可循环利用等优势。不对称二羟基化为顺式加成反应,对映选择性很高,适用于广泛的烯类(如图5)。利用该反应,我们可以快速、高效地对环戊二烯基环己烷进行两次不对称二羟基化,得到目标产物^[10]。

该步反应整体效率较高,预测反应的产率为89%,预测合成成本为1578元。

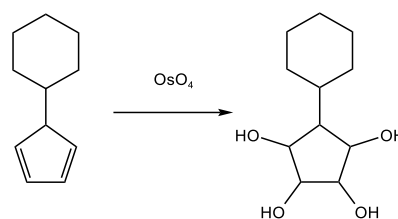


图5 羟基化反应
Figure 5 Hydroxylation Reaction

2.2.4 不对称醚合成

为了由“5-环己基-1,2,3,4-环戊四醇”合成“哪吒醚”,本文受到 Milan Hronec 工作的启发,使用气相非均相铝硅沸石催化的不对称醚合成方法(如图6)^[11]。

相比于传统的酸催化醚合成方法,这种方法对于不对称醚的合成具有产率高、选择性高、反应条件温和等优点,同时解决了醇在加热酸性条件下脱水生成烯烃的问题。

通过调节催化剂中硅和铝的比例,可以调整催化剂反应位点的酸性,从而在硅铝沸石的表面形成分子的“监禁”,让5-环己基-1,2,3,4-环戊四醇和甲醇交错吸附在表面,达到不对称合成醚的效果^[12,13],预计产率为80%。预测合成成本为349元。

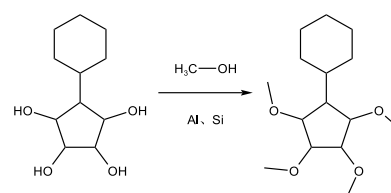


图6 不对称醚合成
Figure 6 Synthesis of Asymmetric Ether

3 结论

综上所述, 本文基于环戊二烯铈、1-溴环己烷等原料, 设计了一条合成哪吒醚的反应路线。这条路线综合利用了溴取代、Grignard 试剂不对称偶联、聚砜微胶囊四氧化锇催化的羟基化和不对称醚合成等方法, 理论上具有较高的产率和选择性。通过该路线合成 1 g 哪吒醚预测成本为 13021 元。我们相信, 本文所设计的合成策略和方法能够在哪吒醚的合成中得到广泛应用。

致谢

感谢中国人民大学教学虚拟期刊项目。

感谢贺泳霖老师、助教安尧师姐以及 2020 级化学班全体同学对本小组的支持和帮助!

References

- [1] Mohammadi, A.; Manteghian, M.; Mohammadi, A. H. *Chem. Eng. Commun.* **2017**, *204*, 1420-1427.
- [2] Ho-Van, S.; Bouillot, B.; Douzet, J.; Babakhani, S. M.; Herri, J. M. *J. Environ. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 103359.
- [3] Dirdal, E. G.; Arulanantham, C.; Sefidroodi, H.; Kelland, M. A.

- Chem. Eng. Sci.* **2012**, *82*, 177-184.
- [4] Ho-Van, S.; Bouillot, B.; Douzet, J.; Babakhani, S. M.; Herri, J. M. *AIChE J.* **2018**, *64*, 2207-2218.
- [5] Bailey, R. T.; Curran, A. H. *J. Mol. Struct.* **1970**, *6*, 391-398.
- [6] Conway, B. G.; Rausch, M. D. *Organometallics* **1985**, *4*, 688-693.
- [7] Cahiez, G.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3253-3254.
- [8] Prinsell, M. R.; Everson, D. A.; Weix, D. *J. Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5743.
- [9] Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- [10] Malla Reddy, S.; Srinivasulu, M.; Venkat Reddy, Y.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5285-5288.
- [11] Soták, T.; Magyarová, Z.; Shamzhy, M.; Kubů, M.; Gołabek, K.; Čejka, J.; Hronec, M. *Appl. Catal. A-Gen.* **2021**, *618*, 118122.
- [12] Taarning, E.; Osmundsen, C. M.; Yang, X.; Voss, B.; Andersen, S. I.; Christensen, C. H. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 793-804.
- [13] Richey, H. G. *Grignard Reagents: New Developments*, John Wiley & Sons, U. K., **1999**.

自行车烷的合成路线及其可能的应用前景

刘舒俊 弓晋超*

(中国人民大学化学系, 北京, 100872)

摘要 自行车烷可归类为一种芳香烃, 本文通过苯甲酰甲酸甲酯和溴代苯乙酮的偶联反应构成自行车烷的“车轮”和“车身”, 之后依次经过乙烯基还原、双键加成和先形成羰基再卤代化的形式插入异丙基, 实现副反应较少、构型单一的自行车烷的合成。

关键词 芳香烃; 偶联反应; 乙烯基还原; 加成反应; 异丙基插入

Synthesis of Cyclane and its Application Prospect

Shujun Liu Jinchao Gong*

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

Abstract The synthesis of cyclane seems to be easy while the synthesis can exist lots of side reactions because the react points are not sole. We developed the reaction routine by searching articles online to ensure the reaction can have the highest reaction rate and the least side effects. Among each step, the key step is the first coupling reaction between methyl phenyl glyoxylate and phenacyl bromide to form the basic structure of cyclane: 1,3-diphenyl-1,2-propanedione. After that we reduced the molecule's carbonyl groups into the vinyl groups. After the hydrogenation of the second key reaction step can be using "carbonyl to halide to isopropyl" routine to insert isopropyl into accurate place. We use N-hydroxy phthalimide, acetonitrile, t-BuONO and ethylarene under the environment of nitro butane and ethyl benzene in order to add halogen atom into the right place we want. Finally coupling reaction was used again to make the isopropyl inserted into the place where halogen stays. Finally, under the affection of $\text{NiBr}_2 \cdot \text{glyme}$ and 2-isopropane as reactant, we successfully inserted isopropyl into the product.

Keywords aromatic hydrocarbon, coupling reaction, vinyl reduction, addition reaction, iso-propyl inserting

1 分子设计背景

烷烃一般作为燃料、反应溶剂和各种反应的反应物, 广泛应用于塑料、石油、各种高分子材料中。

我们此次的设计分子其外形类似一个自行车分子, 设计的初衷是看到路边停放的自行车, 便在脑海中回想起了那些自行车的简笔画轮廓(也就是在少儿绘画本上经常看到的那种简约线条), 惊讶地发现它的基本轮廓可以用苯环代替车轮, 烷基代替框架, 从而实现一个有机分子的合成。于是我顺势提出了如下的分子结构, 并命名为自行车烷(cyclane)。



图1 自行车烷的结构式

Figure 1 Configuration of cyclane

该分子的应用前景可以概括为: 碳 60 及其衍生物的合成中间体以及研究碳 60 性质的中间模型分子。

长期以来, 足球烯, 也称碳 60, 当我们使足球烯进

行转化成为阴离子后再加锂离子、钠离子等形成盐后, 便会出现较好导电性^[1]。在研究中大量的理论被提出, 以解释足球烯的较好导电性。其中一个理论是: 烯中的双键能够形成了很大的超共轭结构使电子在共轭层上自由地移动。要对这些原理进行论证, 需要找到截取自足球烯中的片段分子结构进行性质验证^[2]。在分子的检索中我们发现目标分子可以作为一个分子片段存在于很多足球烯及其衍生物中, 因而可以对该目标分子进行测试而达成对足球烯乃至整个大型超导有机分子进行系统性研究。

在对分子进行合成时, 也要具有对该分子作为一个合成中间体来看的思想准备。常见的合成方法例如包括使用超大平面分子环状烯进行加成^[3], 或者是单个环己烯经过多次加成^[4]。而在未来开发新型合成足球烯的情况下, 该种目标分子是极有可能作为中间体参与到生成足球烯或是足球烯衍生物的反应中来的。

特别需要说明的是, 由于安装的空阻和复杂程度等问题, 我们将最初的自行车烷做了一定的小更改, 将中间的异丙基“踏板”改为了甲基“踏板”, 但同时符合分子设计的所有要求。

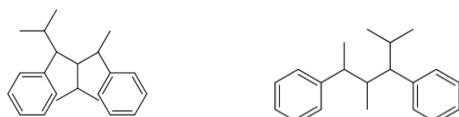


图2 自行车烷修改前后的结构式
Figure 2 Configuration of cyclane before and after revision

2 合成设计与讨论

整个分子的总体设计思路是先拼接“骨架”，安装甲基和异丙基作为“车把”使二者依此接上“骨架”。

2.1 第一步反应

第一步反应是利用苯甲酰胺甲酯和溴代苯丙酮在碳酸钾提供的碱性环境下发生偶联反应形成1,3-二苯基-1,2-丙二酮，并且实现91%的高产率^[4]。反应特异性实现了卤族原子和酯基的反应，形成了骨架，发生副反应的可能性小，且保留了两个羰基，为接下来的反应提供了还原成甲基的可能性。

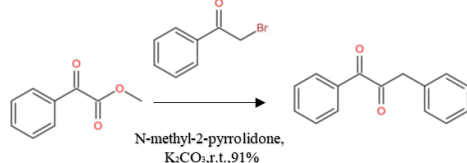


图3.1 1,3-二苯基-1,2-丙二酮的合成
Figure 3.1 The synthesis of 1,3-diphenyl-1,2-propanedione

2.2 第二步反应

第二步反应针对上一步反应产生的羰基进行反应。该反应利用了甲基三苯基溴化磷和氢化钠的还原作用实现羰基向乙烯基的转变^[5]。

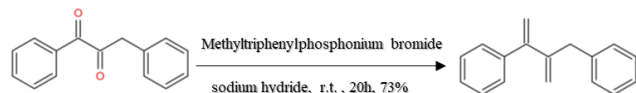


图3.2 2,4-二苯基-1,3-丁二烯的合成
Figure 3.2 The synthesis of 2,4-diphenyl-1,3-butadiene

2.3 第三步反应

第三步反应的问题在于双(三甲基硅基)酰胺锰并不能买到现成药品，因而利用了将碘化锰和双(三甲基硅基)酰胺锂进行复分解的反应现配现用^[6]。之后进行的步骤就是以双(三甲基硅基)酰胺锂为主要还原剂，实现对其乙烯基的加氢还原^[7]。

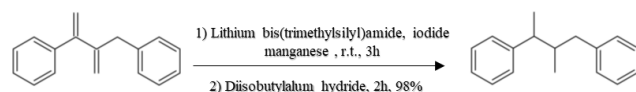


图3.3 2,4-二苯基-3-甲基丁烷的合成
Figure 3.3 The synthesis of 2,4-diphenyl-3-methylbutane

2.4 第四步反应

第四步反应较为新颖，直接利用了亚甲基的氧原子

插入。在亚甲基的基础上直接插入氧形成羰基，为后续转化为卤素原子再插入异丙基形成条件。具体利用了N-羟苯基邻苯二甲酰亚胺、乙腈、正硝基丁烷和三乙胺实现了对亚甲基的特定氧化^[8]，反应位点单一且副反应少。

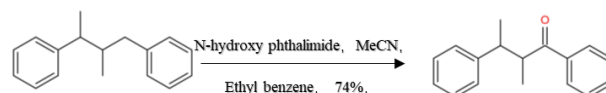


图3.4 3-甲基-4-苯基-2-苯戊酮的合成
Figure 3.4 The synthesis of 3-methyl-4-phenyl-2-phenylpentanone

2.5 第五步反应

第五步反应先利用硼氢化钠将上一步反应的产物还原，再利用溴化磷将该还原产物进行卤代^[9]。

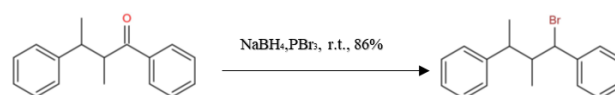


图3.5 3-甲基-4-苯基-2-溴苯的合成
Figure 3.5 The synthesis of 3-methyl-4-phenyl-2-bromobenzene

2.6 第六步反应

第六步反应再一次使用偶联反应实现了对烷基的插入。我们首先制备甘醇二甲醚合溴化镍的二氯甲烷溶液作为配体溶液。加入碘化铯为催化剂，最后用2-碘丙烷作为反应物插上异丙基，最后得到理想产物^[10]。

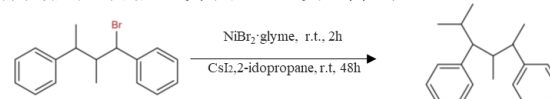


图3.6 自行车烷的最终合成
Figure 3.6 The final step synthesis of cyclane

综上所述，自行车烷的全流程合成路线图如下：

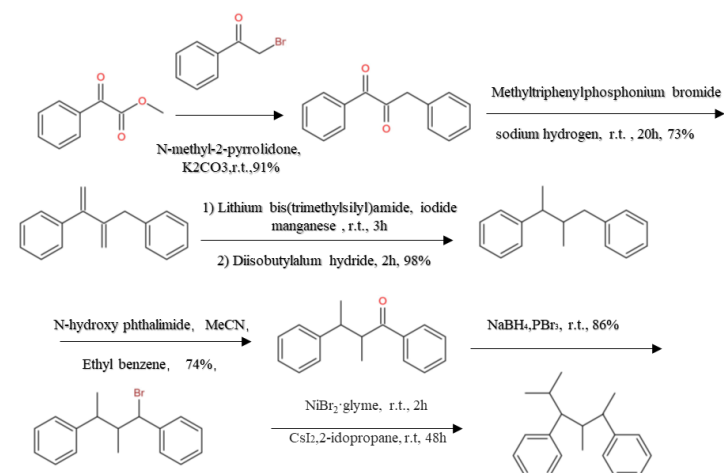


图4 自行车烷的全流程合成图
Figure 4 The full synthesis routine analysis map of cyclane

3 结论

该反应路线的合成下, 我们成功实现了自行车烷的合成各步反应产率如下图所示, 得到总产率为 33 %.

整个反应流程的特点在于其反应位点单一, 不易发生副反应, 同时各步产率相对较高, 保证了总产率位于合理区间. 在今后的合成实践中, 该分子将为碳 60 的性质研究和中间体制备形成一定的参考价值.

表 1 各步反应的合成产率(%)

Table 1 production rate of each reaction(%)

反应 1	反应 2	反应 3	反应 4	反应 5	反应 6	总产率
91	73	98	74	86	80	33

致谢

感谢中国人民大学虚拟教学期刊项目和《化学信息学》. 这门课程带领我们实际感受一篇化学论文是如何产出的, 感谢自己对这篇论文辛苦花费的时间, 这样的思维训练对我们未来的科研生活是大有裨益的.

References

- [1] Lu, S.; Si, W.-L.; Bao, M.; Yamamoto, Y.; Jin, T.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4030-4033.
- [2] Krätschmer, W.; Lamb, L.; Fostiropoulos, K. *Nature* **1990**, *347*, 354-358.
- [3] Otero, G.; Biddau, G.; Sánchez-Sánchez, C. *Nature* **2008**, *454*, 865-868.
- [4] He, Z.; Qi, X.-T.; She, Z.-J.; Zhao, Y.-S.; Li, S.-Q.; Tang, J.-B.; Gao, G.; Lan, Y.; You, J.-S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1403-1411.
- [5] Chakraborty, U.; Reyes-Rodriguez, E.; Demeshko, S.; Meyer, F.; Wangelin, A. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4970-4975.
- [6] Brandstadt, Kurt; Cook; Simon; Nguyen; Binh Thanh; Surgeno r; Avril; Taylor; Richard; Tzou; Ming, S. *World Intellectual Property Organization*, **2013-03-28**, WO2013043874 A2.
- [7] Chakraborty, U.; Reyes-Rodriguez E.; Demeshko S.; Meyer F.; Wangelin, A. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4970-4975.
- [8] Liu, L.; Hu K.-F.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5593-5596.
- [9] Dong, X.-Y.; Zhang, Y.-F.; Ma, C.-L. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1158-1166.
- [10] Binder, J.T.; Cordier, C.J.; Fu, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17003-17006.
- [11] 潘祖仁, 高分子化学. 化学工业出版社, 北京, **2011**.

豌豆射手芳烃的合成

高一航 邹晴*

(中国人民大学化学系 北京 100872)

摘要 豌豆射手芳烃同时具有苯环与碳碳三键结构, 在聚合物领域可发挥作用。同时可能性能优秀, 比如在导电性、延展性等方面表现良好, 因此可被应用于食品工业、化工、制药产业等。我们利用取代反应、还原反应、消去反应等一系列化学反应设计了豌豆射手芳烃的合成步骤, 希望能完美呈现出记忆中的豌豆射手。

关键词 豌豆射手芳烃; 溴代反应; 苯并环丁烷; 成环; 增碳

The Synthesis of Peashooter aromatic hydrocarbon

Yihang Gao Qing Zou*

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

Abstract Peashooter aromatic hydrocarbon has a triple bond structure between benzene ring and carbon carbon, which can play a role in the polymer field. At the same time, it may have excellent performance, such as good conductivity and ductility, so it can be used in food industry, chemical industry, pharmaceutical industry and so on. A series of chemical reactions such as substitution reaction, reduction reaction and elimination reaction were used to design the synthesis steps of Peashooter aromatic hydrocarbon, hoping to perfectly present the memory of pea shooter.

Keywords Peashooter aromatic hydrocarbon, bromination, benzocyclobutane, annulation, recarburization

1 分子设计背景

此分子用系统命名法的名称为 4-(4-甲基戊-2-炔基)-1,2-二氢环丁并[1,2-a]苯, 英文为 4-(4-methylpent-2-ynyl)-1,2-dihydrocyclobuta[1,2-a]benzene。由于该分子的苯环结构形似植物的头部, 异丙基结构形似植物的根部, 整体结构与植物大战僵尸游戏中豌豆射手的形状类似, 因此小组成员将其命名为豌豆射手芳烃。

豌豆射手芳烃含有苯环与碳碳三键结构, 可以形成高分子聚合物, 结构与之类似的聚苯胺、聚乙炔、聚苯乙炔等物质作为导电涂料有着广泛的应用领域。当疏溶剂作用对聚合物稳定性有主要贡献时, 折叠聚合物的结构将能够容忍在骨架和单体类型上进行的许多修改, 最终产生分子识别所需的高信息量的结合表面。这些螺旋结构具有有序的可修饰空腔, 可用于结合各种金属、小分子和活性物质^[1]。导电性并非高聚物固有的特性, 添加型导电涂料正是通过在绝缘

高聚物中添加导电填料, 在导电过程中依靠金属微粒提供自由电子载流子^[2], 从而实现了导电性能。导电涂料具有成本低廉、设备简单等优点, 同时具有良好的抗静电与防腐作用, 具有很高的潜在应用价值。

除此之外, 与豌豆射手芳烃结构相似的分子形成的螺旋聚合物还具有检测和放大手性的独特功能。例如具有功能性侧基的聚苯乙炔, 通过高协同性的非共价键间的相互作用, 使得检测到生物学上重要的手性分子中细微的不平衡成为了可能。由包含技术实现的针对手性客分子的高效手性传感系统, 在生物学领域上有着潜在重要的应用^[3]。

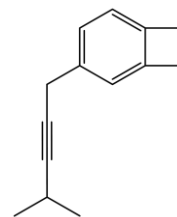


图 1 豌豆射手芳烃的结构
Figure 1 structure of peashooter aromatic hydrocarbon

2 合成设计与讨论

2.1 豌豆射手芳烃逆合成分析

经过构思, 4-溴邻二甲基苯将作为原料合成豌豆射手芳烃。产物 4-溴邻二甲基苯的四元环由两个相邻的连在苯环上的甲基先进行溴代再消去成环, 苯环另一边的炔基由溴基进行增碳再经一系列还原、取代等反应得到。

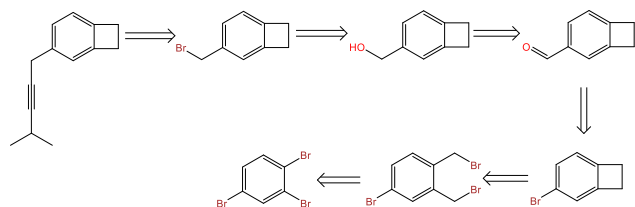


图 2 豌豆射手芳烃逆合成路线
Figure 2 retrosynthesis of Peashooter aromatic hydrocarbon

2.2.1 溴代反应

为了合成 4-溴邻二甲基苯, 经查阅文献, 选择溴代琥珀酰亚胺作为溴代试剂进行取代反应, 经纯化得到产物 4-溴邻二甲基苯^[4]。经过预测, 这一步合成的产率约为 93%。

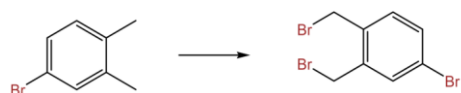


图 3 溴取代反应
Figure 3 bromination

2.2.2 消去反应

为了由 1,2-二(溴甲基)苯合成苯并环丁烷, 参考 Chunru Wang 课题组的相关工作^[5], 将 1,2-二(溴甲基)苯和保险粉混合, 以二甲基甲酰胺为溶剂, 在四丁基溴化铵的催化下, 生成 sultine, sultine 在 80°C、甲苯为溶剂的条件下, 生成不稳定的溴代苯并环丁烷。该物质会变成同分异构体, 得到苯并环丁烷。此步合成产率约为 72%^[6]。

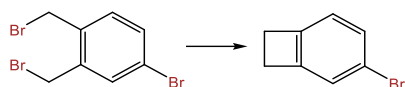


图 4 消去反应
Figure 4 elimination

2.2.3 增碳反应

由 Matthias Beller 课题组的相关工作, 得到由溴代

苯并环丁烷生成 4-甲醛苯并环丁烷的方法。使用 2 mmol 4-溴苯甲醚, 0.25 mol % Pd(OAc)₂, 0.75 等量 TMEDA, 0.2 等量十六烷(内标), 2 mL 甲苯, 5 bar CO/H₂(1:1), 在 100 °C 下反应 16 h 即可得到 4-甲醛苯并环丁烷^[7]。此步合成产率约为 59%。

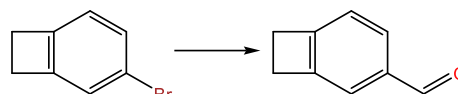


图 5 取代反应
Figure 5 substitution

2.2.4 还原反应

使用硼氢化钠, 实现由 4-甲醛苯并环丁烷加氢还原为 4-羟甲基苯并环丁烷。相比于传统的 Pd 催化还原, 这种催化剂具有成本更低、容易回收的优点。此步合成产率约为 98%^[8]。

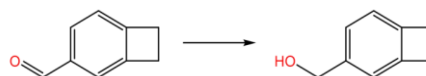


图 6 还原反应
Figure 6 reduction

2.2.5 溴代反应

为了由 4-羟甲基苯并环丁烷合成 4-溴甲基苯并环丁烷, 借鉴 Sambasivarao Kotha 课题组的工作, 用 NaBr/BF₃OEt₂ 在乙腈中处理 4-羟甲基苯并环丁烷, 在 0 °C 条件下, 得到所需的 4-溴甲基苯并环丁烷, 分离产率为 70%^[9]。

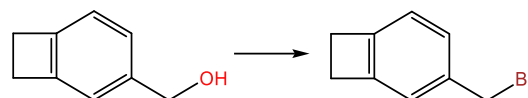


图 7 溴代反应
Figure 7 bromination

2.2.6 最终取代反应

为了合成最终产物豌豆射手芳烃, 我们受到 Xinquan Hu 课题组的启示, 将 4-羟甲基苯并环丁烷和适量 THF 溶液在圆底烧瓶中冷却至 -40 °C。向混合物中加入适量 n-BuLi, 在 -40 °C 下搅拌 1 小时。向混合物中加入适量碘甲烷和四氢呋喃溶液, 在室温下搅拌 1 小时。向混合物中加入 2ml 的氨水和 40ml 的水。用足量 Et₂O 提取混合物。在 MgSO₄ 上干燥组合的有机层。对得到产物进行过滤浓缩, 再通过硅胶层析纯化得到豌豆射手芳烃^[10]。此步产率约为 64%。

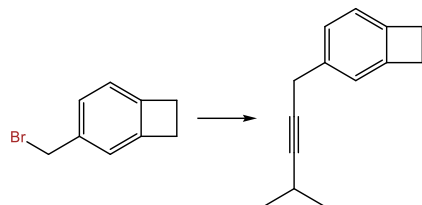


图8 取代反应
Figure 8 substitution

3 结论

综上所述，我们以老游戏《植物大战僵尸》为灵感设计了分子“豌豆射手芳烃”，并利用化学信息学方法设计了一条底物是4-溴邻二甲苯的合成路线，使得童年的记忆得以重现。豌豆射手芳烃同时具有苯环与碳碳三键结构，此类分子结构使得该芳烃在高分子的合成上可以得到应用。

致谢

感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》课程及贺泳霖老师给予小组的支

持和指导；感谢同学们对我们的帮助。

References

- [1] Maiti, T. K.; Singh, J.; Majhi, J.; Ahuja, A.; Maiti, S.; Dixit, P.; Bhushan, S.; Bandyopadhyay, A.; Chattopadhyay, S. *Polymer* **2022**, *255*, 125151.
- [2] McIntee, O. M.; Welch, B. C.; Greenberg, A. R.; George, S. M.; Bright, V. M. *Polymer* **2022**, *255*, 125167.
- [3] Xu, M.; Liu, Y.; Pang, W.; Pan, Y.; Chen, M.; Zou, C.; Tan, C. *Polymer* **2022**, *255*, 125116.
- [4] Croce, T. A.; Hamilton, S. K.; Chen, M. L.; Muchalski, H.; Harth, E. *Macromolecules* **2007**, *40*, 6028-6031.
- [5] Meng, X.; Zhang, W.; Tan, Z.; Du, C.; Li, C.; Bo, Z.; Li, Y.; Yang, X.; Zhen, M.; Jiang, F.; Zheng, J.; Wang, T.; Jiang, L.; Shu, C.; Wang, C. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 425-427.
- [6] Rickborn, B. *Textbook of Organic Reactions*, Vol. 53, Eds: Leo, A., California, **1998**, p. 250.
- [7] Brennfürer, A.; Neumann, H.; Klaus, S.; Riermeier, T.; Almena, J.; Beller, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6252-6258.
- [8] Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2597.
- [9] Kotha, S.; Halder, S.; Sreenivasachary, N. *Arkivoc* **2002**, *2002*, 21-27.
- [10] Jin, L.; Hao, W.; Xu, J.; Sun, N.; Hu, B.; Shen, Z.; Mo, W.; Hu, X. *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 4124-4127.

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

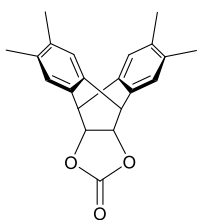


图 1 Ceilifan 的结构

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

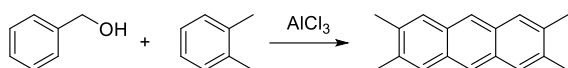


图2 2,3,6,7-四甲基蒽的合成

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

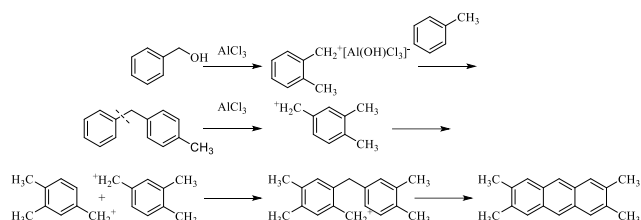


图3 2,3,6,7-四甲基蒽的可能合成机理

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 3,4-二甲基苄基同系物碳正离子,而两分子 3,4-二甲基苄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

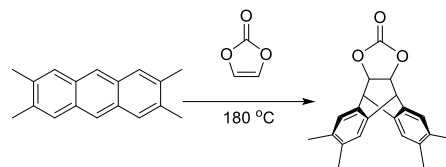


图4 最终产物的合成

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, 华侨大学学报, **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.

