

应用量子化学反应性指数分析

——二甲基硫醚锂的合成及其机理

雷滨瑜¹, 李彤¹, 闵清^{1*}, 邵开元², 胡文祥^{1,2*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学研究院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月6日

摘要

丁基锂转化为二甲硫醚锂, 是通过丁基锂与四甲基乙二胺反应形成四甲基乙二胺锂鎓盐, 然后再与二甲硫醚反应, 可得二甲硫醚锂。这是一个含负碳离子结构引入到某些化合物结构中的经典实例。本文应用量子化学反应性指数比较双描述符福井函数值 ΔF_i^\ddagger 、韦伯键级WBI, 以及热力学参数等, 可以定量地描述上述反应的全过程, 预测反应的进程, 并以此指导化学实验。

关键词

二甲硫醚锂, 量子化学, 反应性指数, 亲电, 亲核

Application of Quantum Chemical Reactivity Index Analysis

—Synthesis and Mechanism of Lithium Dimethyl Sulfide

Binyu Lei¹, Tong Li¹, Qing Min^{1*}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Shenjian Tianjun Research Academy of Medical Sciences, Beijing

Received: May 6th, 2024; accepted: May 29th, 2024; published: Jun. 6th, 2024

Abstract

The conversion of butyl lithium to dimethyl sulfide lithium is formed by the reaction of butyl lithium

*通讯作者。

with tetramethylethylenediamine to form tetramethylethylenediamine lithium salt, and then react with dimethyl sulfide to obtain lithium dimethyl sulfide. This is a typical example of the introduction of a negative carbon ion structure into the structure of some compounds. In this paper, the quantum chemical reactivity index is used to compare the value of double description Fukui function, Weber bond level WBI and thermodynamic parameters, and the whole process of the reaction can be described quantitatively, and the process of the reaction can be predicted, so as to guide the chemical experiment.

Keywords

Lithium Dimethyl Sulfide, Quantum Chemistry, Reactivity Index, Electrophilic, Nucleophilic

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

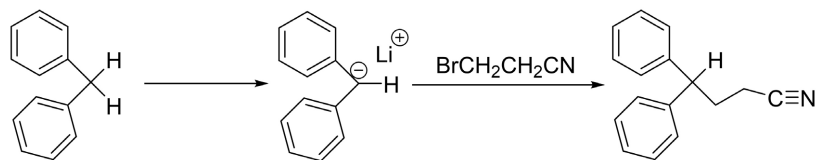
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



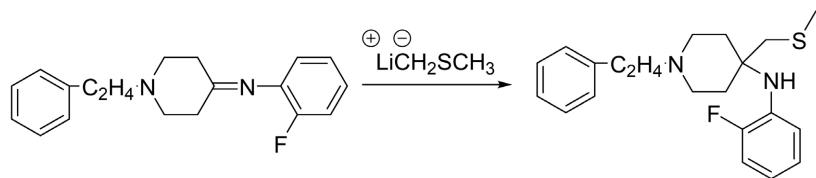
Open Access

1. 引言

引入一些特定结构的化合物，可以引入含有负离子、或负碳离子的基团。如：



化合物 1



化合物 2

化合物 1 可以利用碱金属从二苯甲烷拔氢形成二苯甲烷鎊盐，然后再与溴丙腈反应获得。但形成钾盐、钠盐等鎊盐反应条件苛刻[1]，且安全性和产率都较低，难以进行大量的制备。而化合物 2 则需要形成二甲基硫醚锂与席夫碱反应才能获得。二苯甲基锂与溴丙腈反应、二甲基硫醚锂与席夫碱反应[2] [3] [4] [5] [6]，都是一般性的化学反应，其难点是二苯甲基锂、二甲基硫醚锂的合成。我们从获得的实验结果中发现，两者均能通过正丁基锂形成四甲基乙二胺有机锂盐，这是一个很好的加成试剂，其反应条件温和、安全性高、产率高，因此在加成反应中广泛地被用作一个提供负离子有机基团的加成试剂。

本文从量子化学反应性指数入手，以二甲基硫醚锂形成，以及与席夫碱反应生成化合物 2 为例，分析与探索反应机理。

2. 量子化学反应性指数计算及分析

本文计算采用 Gaussian16 计算软件和 GaussView 6.0 可视化窗口软件[7]。在动力学最优构象条件下，

采用密度泛函理论 RB3LP 计算方法 6-311++G(2d,2p)基组进行优化+频率计算, 获得体系的基态结构(近似)[8]。并在结构优化基础上, 开展了原始分子 q_k^N 、获得一个电子分子 q_k^{N+1} 和失去一个电子分子 q_k^{N-1} 的能量计算和 NBO 电荷计算[9]。从计算结果的输出文件中获得分子的基态能量值、NBO 电荷布居 q_k 值、韦伯键级矩阵(Wiberg bond index matrix, WBI)以及相关的热力学参数。

下面化合物编号为机器自动给出。括号内数据为比较双描述符福井函数值 ΔF_k^\pm , WBI 数值为韦伯键级。比较双描述符福井函数值, 正值, 为亲电原子, 其值越大, 说明亲电性越强; 负值为亲核原子, 其值越负, 说明亲核性越强。韦伯键级反映化学键的键能, 其值越大, 键能越强, 在化学反应中越不易断裂。对于单键而言, $1 \geq \text{WBI 数值} \geq 0.95$, 为强化学键, 在化学反应中难以断裂; $0.95 > \text{WBI 数值} \geq 0.90$, 为中等强度化学键, 一般化学反应也很难断裂; 而 $\text{WBI 数值} < 0.90$, 则为弱化学键, 在化学反应中易于断裂。

简缩亲电福井函数: $f_k^+ = q_k^{N+1} - q_k^N$

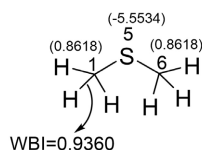
反映原子亲电能力, 或者说对亲核试剂的敏感度;

简缩亲核福井函数: $f_k^- = q_k^N - q_k^{N-1}$

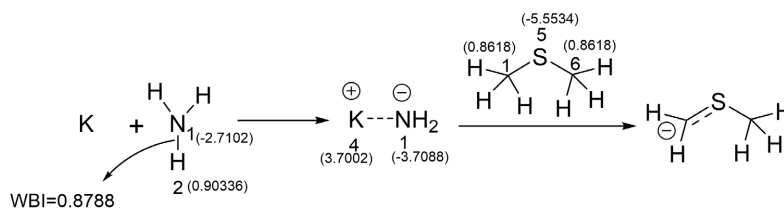
反映原子亲核能力, 或者说对亲电试剂的敏感度;

双描述符福井函数: $\Delta f_k^\pm = f_k^+ - f_k^-$, 正值, 为原子的亲电性, 负值为原子的亲和性;

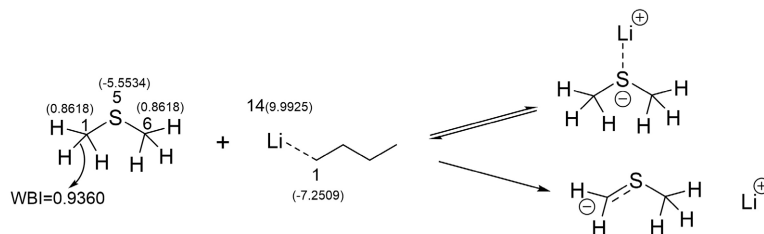
比较分子双描述符福井函数: $\Delta F_k^\pm = N_a \cdot \Delta f_k^\pm = N_a (f_k^+ - f_k^-)$, 正值, 为原子的亲电性, 负值为原子的亲和性, 可作为分子之间某一特定原子之间亲电或亲核性能比较[10][11]; k 为原子序号, 由机器自动给出。 N_a 为分子中的原子个数。根据化学计算二甲硫醚的 ΔF_k^\pm 值和 C-H 键韦伯键级 WBI 值如下:



$\text{WBI}_{\text{C-H}} = 0.9360$, 属于中等强度的键能, 一般化学反应很难断裂, 但碱金属可以强行拔去氢原子形成鏷盐化合物, 但这个过程需要极低的温度和液氨条件。氨的 N-H 是弱化学键 $\text{WBI}_{\text{N-H}} = 0.8788$, 拔氢后形成氨基钾。氨基钾是一个强碱性化合物, 其氨基阴离子可以拔去二甲硫醚上的氢原子。



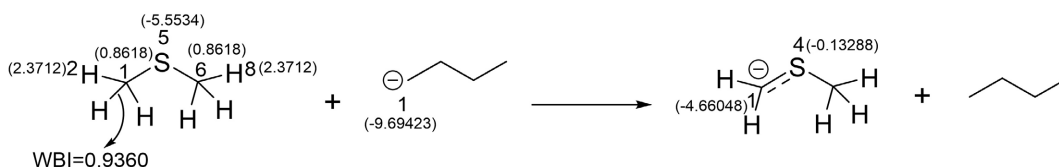
如果丁基锂直接与硫醚反应, 可能产生如下结果:



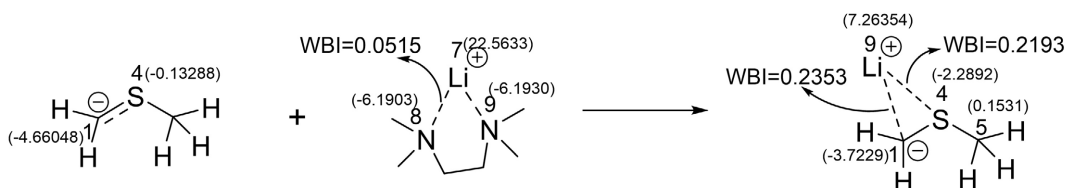
但我们可以采用间接方法形成鎗盐化合物，用四甲基乙二胺与正丁基锂反应形成四甲基乙二胺鎗盐。四甲基乙二胺两个 N 原子具有很强的亲核性 $\Delta F_7^\pm = \Delta F_8^\pm = -6.7284$ ，正丁基锂 $\Delta F_1^\pm = -7.2509$ ， $\Delta F_{14}^\pm = 9.9925$ ，而正丁基锂 C-Li 之间并非共价键，锂离子具有一定的自由度，其韦伯键级 $\text{WBI}_{\text{C-Li}} = 0.2797$ ，非常弱，很容易被四甲基乙二胺捕获，形成稳定的四甲基乙二胺鎗盐。四甲基乙二胺鎗盐其电子和自由能总能量 $E_G = -355.065496$ Hartree/Particle，而正丁基锂的 $E_G = -165.304196$ Hartree/Particle，四甲基乙二胺 $E_G = -347.672475$ Hartree/Particle，显然，四甲基乙二胺鎗盐的电子和自由能总能量 E_G 更低，也就更加稳定。



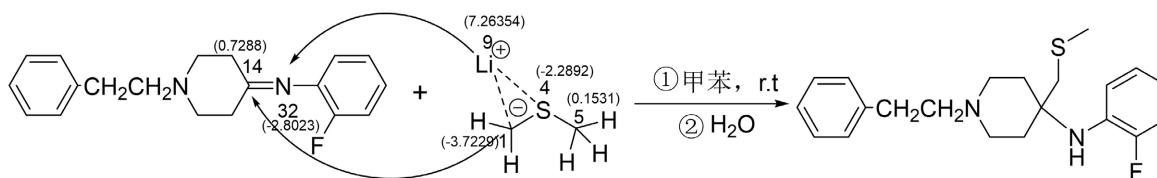
生成物中除了锂离子与四甲基乙二胺形成四甲基乙二胺鎗盐外，还剩下丁基阴离子，其 $\Delta F_1^\pm = 9.69423$ ，负值，极强的亲核性。此时，当反应物中加入二甲硫醚后，丁基阴离子立即与二甲硫醚的甲基上的氢原子 $\Delta F_2^\pm = 2.3712$ 结合，即拔氢反应，形成二甲硫醚阴离子。由此可见，真正起到拔氢作用的是丁基阴离子。



此时，四甲基乙二胺鎗盐与二甲硫醚阴离子立即产生二甲基硫醚锂。二甲基硫醚锂是一个白色固体物质，可以在 N_2 保护下过滤出来，但一般无需过滤，可以直接加入席夫碱与之反应。



如果此时遇到席夫碱，其 $\Delta F_{14}^\pm = 0.7288$ ，正值，亲电性； $\Delta F_{32}^\pm = -2.8023$ ，负值，亲核性。而二甲基硫醚锂的 $\Delta F_1^\pm = -3.7229$ ，负值，亲核性， $\Delta F_9^\pm = 7.26354$ ，正值，亲电性。即：二甲基硫醚锂的亚甲基负离子 C1 与席夫碱的 C14 结合；二甲基硫醚锂的锂离子与席夫碱的 N32 结合，反应完毕后，水解，除去锂离子，最后得到化合物 2。



依据上述分析, 可得如下几点:

(1) 整个反应过程, 都是强亲核或亲电反应, 一般可在 0°C~25°C 左右反应。

(2) 四甲基乙二胺锂鎓盐不能直接与二甲硫醚反应, 而另一个产物丁基阴离子可以拔除二甲硫醚烷基上的氢原子, 产生二甲硫醚阴离子, 从而产生二甲硫醚锂。因此, 不能将四甲基乙二胺锂鎓盐过滤出来再与二甲硫醚反应。

(3) 除了最后与席夫碱加成反应后的水解过程用水外, 整个反应过程都是应在惰性气体保护和隔绝水条件进行。

(4) 在反应过程中, 二甲硫醚锂在惰性气体保护与隔潮的条件下是一个稳定的化合物, 并产生沉淀, 因此, 可以作为定量反应。

3. 实验实施

3.1. 1-(2-苯乙基)-4-(2-氟苯基)亚胺哌啶(II)的合成

在装有油水分离器 500 mL 的圆底烧瓶中, 置入 12.2 g (0.06 mol) 的 1-(2-苯乙基)哌啶酮和 8.0 g (0.072 mol) 的 2-氟苯胺, 200 mL 无水甲苯及 0.05 g 的对甲苯磺酸, 置于磁力搅拌器上, 缓缓通入氮气流。在磁力搅拌下、油浴加热回流 8 个小时, 油水分离器上分出下层的水, 然后继续蒸出 100 mL 甲苯, 冷却到室温待用。

3.2. 1-(2-苯乙基)-4 甲硫甲基-4-(2-氟苯基)胺基哌啶(II)的合成

准备 1000 mL 的三口瓶, 清除空气, 通入氮气并插上氮气球, 以隔绝空气中的氧和潮气, 投入 7.0 g (0.06 mol, 9 mL) 的四甲基乙二胺(TMEDA)和 30 mL 无水正己烷, 在冰水浴下(保持温度 0°C 左右), 磁力搅拌下滴加 37.5 mL (3.84 g, 1.6 N, 0.06 mol) 的正丁基锂, 滴加完毕后继续搅拌 1 小时, 然后滴加 5.0 g (0.06 mol) 二甲硫醚, 滴加完毕后升温至 20°C, 搅拌 6 小时, 出现大量白色沉淀, 再用冰水浴降温备用。

将实施例 1 中制备的 1-(2-苯乙基)-4-苯基亚胺哌啶在冰水浴下慢慢滴加到上段制备的反应液中, 滴加完毕在室温下搅拌反应过夜。冰水浴搅拌下滴加水淬灭, 然后分层, 分出有机相, 用甲苯或者乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取水层, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸至干, 得到淡黄色液体, 柱层析(二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 5:1), 收率 72%。

¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 7.27 (q, 2H, ArH), 7.18 (t, 3H, ArH), 6.96 (m, 3H, ArH), 6.66(q, 1H, ArH), 3.88 (s, 1H, NH), 2.92 (s, 2H, SCH₂), 2.79 (s, 2H, CH₂), 2.72 (d, 2H, CH₂), 2.60 (q, 2H, CH₂), 2.40 (t, 2H, CH₂), 2.14 (d, 2H, CH₂), 2.04 (s, 3H, SCH₃), 1.83 (td, 2H, CH₂).

4. 结果与讨论

间接方法制备二甲基硫醚锂的基本原理是, 四甲基乙二胺可以将正丁基锂的锂离子捕获, 形成稳定的四甲基乙二胺锂鎓盐, 从而使得正丁基阴离子游离出来。其强烈的亲核能力, 可以拔除二甲硫醚的氢原子, 从而形成了二甲硫醚阴离子, 再与锂离子形成二甲硫醚锂。研究表明, 这种间接方法不但产率高, 且反应条件温和。

量子化学计算结果表明, 化学反应性指数, 可以定量地描述硫醚锂及其与席夫碱合成反应的全过程。通过计算数值演绎了各步反应机理、预测反应条件, 并为此指导相关的化学实验。

量子化学反应性指数, 是探究化学反应的内禀属性, 具有量化化学反应的特征, 是现代有机化学发

展的主要方向之一，并具有重要的理论意义和实际应用价值。

参考文献

- [1] Menghin, S. (2004) Analogs of Histaprodifen as Potent and Selective Agonists of the Histamine H₁-Receptor. Synthesis, Pharmacological Characterization, and Structure-Activity Relationships (D1011-2). https://www.chemicalbook.com/NewsInfo_16805.htm
- [2] Janssen, P.A., Niemegeers, C.J. and Dony, J.G. (1963) The Inhibitory Effect of Fentanyl and Other Morphine-Like Analgesics on the Warm Water Induced Tail Withdrawl Reflex in Rats. *Arzneimittel-Forschung*, **13**, 502-507.
- [3] Janssen, P.A. and Eddy, N.B. (1960) Compounds Related to Pethidine—IV. New General Chemical Methods of Increasing the Analgesic Activity of Pethidine. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, **2**, 31-45. <https://doi.org/10.1021/jm50008a003>
- [4] Van Bever, W.F.M., Niemegeers, C.J., Schellekens, K.H.L., *et al.* (1976) N-4-Substituted 1-(2-Aryl-ethyl)-4-piperidinyln-Phenylpropanamides, a Novel Series of Extremely Potent Analgesics with Unusually High Safety Margin. *Arzneimittel-Forschung*, **26**, 1548-1551.
- [5] Niemegeers, C.J., Schellekens, K.H., Van Bever, W.F., *et al.* (1976) Sufentanil, a Very Potent and Extremely Safe Intravenous Morphine-Like Compound in Mice, Rats and Dogs. *Arzneimittel-Forschung*, **26**, 1551-1556.
- [6] Lavrijsen, K., Van Houdt, J., Van Dyck, D., *et al.* (1990) Biotransformation of Sufentanil in Liver Microsomes of Rats, Dogs, and Humans. *Drug Metabolism & Disposition*, **18**, 704-710.
- [7] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., *et al.* (2009) Gaussian 09, Revision A.1. Gaussian Inc., Wallingford, CT.
- [8] Parr, R.G. (2009) How I Came about Working in Conceptual DFT. In: Chattaraj, P.K., Ed., *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional Theory View*, Taylor & Francis Group, London.
- [9] Liu, S.B. (2009) Conceptual Density Functional Theory and Some Recent Developments. *Acta Physico-Chimica Sinica*, **25**, 590-600. <https://doi.org/10.3866/PKU.WHXB20090332>
- [10] Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Elango, M., *et al.* (2007) A Multiphilic Descriptor for Chemical Reactivity and Selectivity. *Journal of Physical Chemistry A*, **111**, 9130-9138. <https://doi.org/10.1021/jp0718909>
- [11] 邵开元, 王乔, 胡文祥. 应用量子化学反应性指数评估化合物的亲核能力. *化学通报*, 2014, 77(3): 227-235.