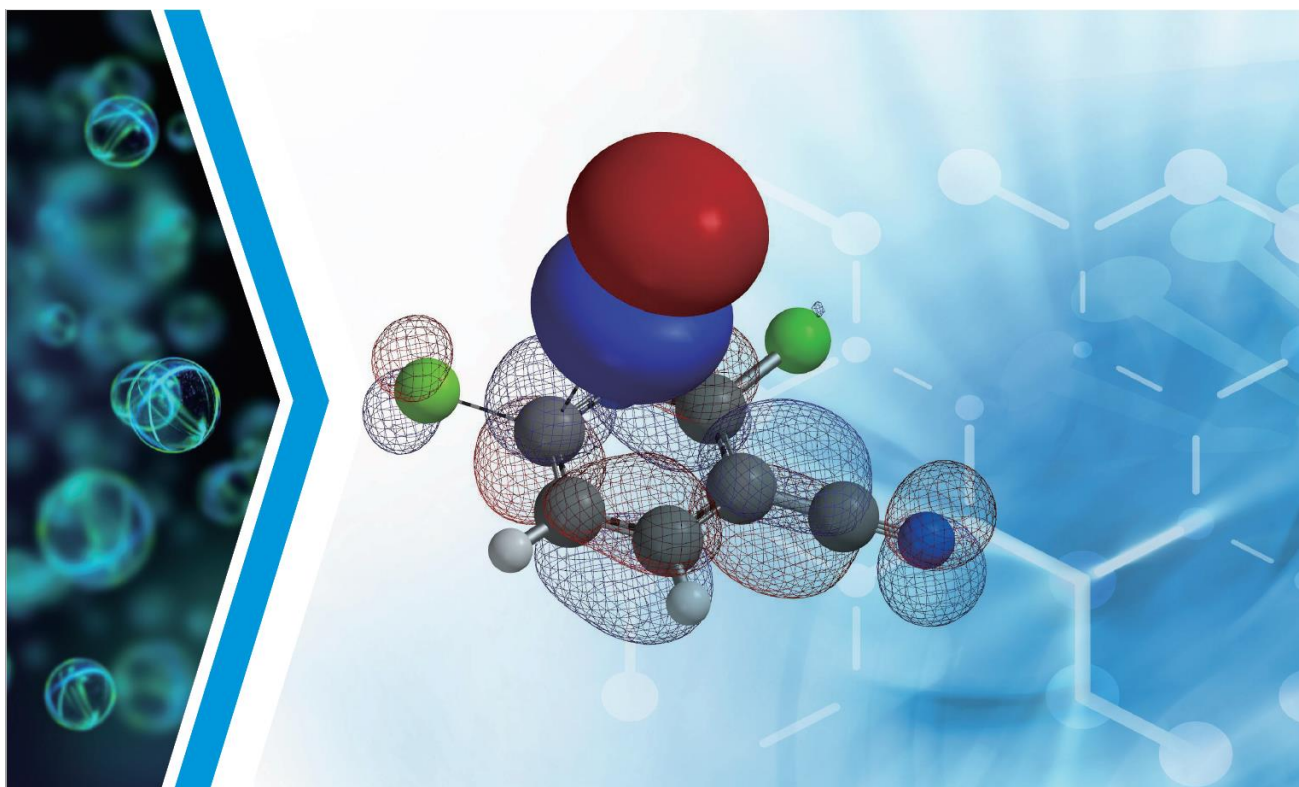
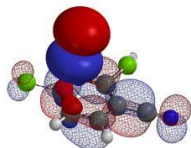




量子力学在有机化学上的应用

QM 魔法小课堂集锦





中文版

版权所有：药明康德，研究服务部，药物研发国际服务部（IDSU）

转载引用请电邮 IDSU_CS@wuxiapptec.com

编辑：石谷沁，王秋月，潘东，卫小文

药明康德，研究服务部，药物研发国际服务部（IDSU）

中国上海外高桥自贸区富特中路 288 号

量子力学在有机化学上的应用
QM 魔法小课堂集锦

ISBN 978-1-7354471-0-0 (ebook)



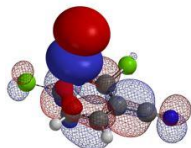
English Edition available as

**Quantum Mechanics for Organic Chemists
An Experimentalist Approach**

ISBN 978-0-578-71996-2 (ebook)

Copyright © 2020 by IDSU of Research Service Division, WuXi AppTec

Edited by Guqin Shi, Qiuyue Wang, Dong Pan, John S. Wai



前言

人类一直致力于更好地了解物质世界。在有机化学领域，我们广泛运用结构式和电子移动来解释实验现象。尽管这方法十分强大，但仍然有很多现象不能得到很好的解释。

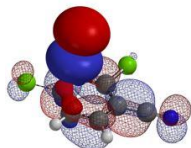
量子力学，特别是分子轨道理论，使我们能够在更深层次上理解有机反应。对于计算化学家来说，它是一款强大的回溯分析工具。在利用量子力学分析实验结果的基础上，我们成功地将其运用在我们日常的逆合成分析工作中。

我们实验室的化学家们发起了一个写作项目，与化学界分享我们从QM这种“神奇力量”中学到了什么，并重点关注于一些与化学反应性能相关的计算参数。这本书为QM小课堂前十四篇文章的集锦。此外，文中涉及的相关量子力学参数对于创建高性能的化学机器学习工具至关重要，也是我们的科学家理解其输出意义的关键。将这些相关工具整合应用到我们的日常工作流程中，会使我们的科学家具有更深的洞察力，做出基于数据驱动的决策，加速新发现的速度等。

欢迎加入我们，让灵光乍现的时刻提前来临！

郭涛 和 卫小文

2020 年 6 月



笔者们学习量子化学的经验

量子力学 (QM) 对于很多化学工作者来说都是一个新的学问, 想学, 但觉着好难, 望而却步。我们也是从一个门外汉, 到现在可以学以致用, 将其融入到日常工作中。几年来, 收获颇丰, 感触颇多。

提到如何学? 有两个要点想与大家分享:

其一, 我们都需要一个师傅/素材领进门。

QM 小课堂是一个很好的初级素材, 从最基本的概念和应用讲起, 尽量用最简单的语言结合实际例子, 每个章节介绍一个概念, 一种应用。相信大家跟着课堂的脚步, 很快就可以体会到 QM 带来的收获和惊喜了!

其二, 找一个好的学习方式/检验标准。

“教学相长”。牢记于心并付诸行动。检验自己是否真正学明白, 会应用一个方法, 尝试一下能否言简意赅的传授别人, 哪里讲不通, 去探求去释疑。被提问, 然后去解答, 直至真正掌握。这句话不止适用于 QM 的学习过程, 相信也适用于我们生活及工作的方方面面。

再提到学了 QM 能做什么?

QM 可以提供一个新的思维方式来理解有机化学, 在常规思考方式和行为的基础上, 多一个强有力的工具。QM 结合人工智能逆合成工具, 文献检索让我们能更好的预测反应倾向, 更好的进行路线设计, 少走弯路, 避开 QM 可以预见的死路, 节省时间, 提高效率。比如我们通过 LUMO & LUMO map 来预测亲核反应的位点 (第一章), 通过 HOMO/¹³C NMR 来预测 NBS 上溴的优势位点 (第二章), QM 指导设计合成路线 (第五, 第六章)。

QM 可以助力新化学的学习，去直观理解而不是死记结论；去理解反应机理，了解 HOMO-LUMO 轨道之间如何相互作用，解释反应现象产生的原因。我们会知道为什么这个反应用哪种试剂会比较好，用哪种溶剂会有好的收率，在哪一个底物做官能团转换/引入风险更小，会理解为什么其中一种异构体是主产物等等。

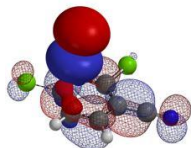
学习 QM 需要一定的努力和精力。我们需要在日常工作和文献的海量数据中总结经验，再反向应用到日常工作学习中。这是一个知识储备与更新迭代的过程，是一个让我们对有机化学有更深入的理解和洞见的过程。

学习量子力学在有机化学中的应用，会打开一扇大门，给你一个新的世界。充满惊喜和收获。

欢迎加入我们，一起探索 QM 的魔法天地！

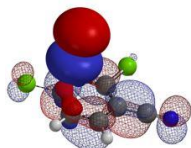


量子力学在有机化学上的应用



目录

- 第一章 亲核反应中 **LUMO** 计算的运用
- 第二章 亲电反应中 **HOMO** 计算的运用
- 第三章 利用静电势图预测分子酸性强度
- 第四章 利用构象分析和 **HOMO Map** 辅助反应产物预测
- 第五章 **QM** 在多卤素底物连续偶联反应中的应用
- 第六章 分步多次卤化和偶联反应策略—**QM** 的综合应用
- 第七章 **LUMO** 运用进阶—如何预测亲核反应选择性
- 第八章 站在巨人的肩膀上：哈蒙德假说
- 第九章 利用活化能计算预测吡啶氮烷基化的区域选择性
- 第十章 **QM** 在多卤素芳香底物 S_NAr 反应中的应用
- 第十一章 利用 **QM** 计算 ^{13}C NMR 辅助解析反应产物位置异构
- 第十二章 **LUMO** 助力设计二硫键 **Linker**
- 第十三章 影响产物立体构型的神秘因素—**Factor X**
- 第十四章 扭转扫描在药物化学中的应用



第一章 亲核反应中 LUMO 计算的运用

王秋月, 石谷沁, 卫小文

你想准确的预测有机化学反应么？

你想在合成路线设计中一矢中的么？

你想学习一个客观的、以数据为基础的方法来理解化学，而不仅仅是死记结论吗？

如果你想，快来加入我们，QM 魔法小课堂，实现你的愿望！

今天我们开讲 QM 应用第一招：通过 LUMO 和 LUMO Map 来预测化学反应发生的位点。

第一个例子

我们知道一般条件下脂肪胺作为亲核试剂与 2,4-二氯-5-甲基嘧啶反应会优先得到 C4 位的取代产物，而烷基锂试剂参与的反应则会得到 C6 位的产物（图 1），那么你知道原因么？

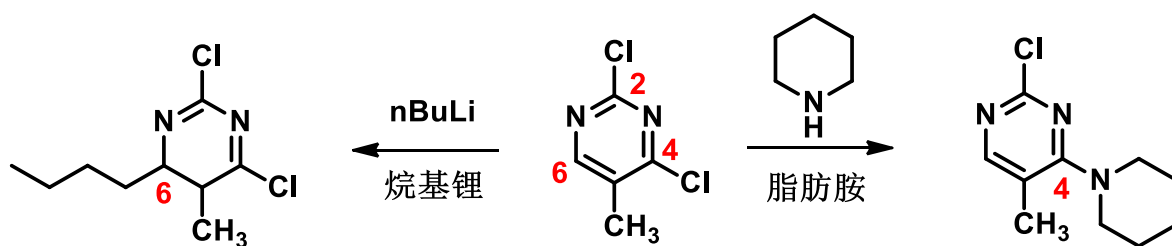


图 1. 2,4-二氯-5-甲基嘧啶与烷基锂或脂肪胺的亲核反应

现在我们尝试用量子力学计算（Quantum Mechanics）的方法来解释这个结论。呀！听到专业术语是不是开始打退堂鼓了？觉着自己基础不够好，既不懂得“波粒二象性”也不明白“量子纠缠”，结构化学也是个渣渣，肯定听不懂传说中的 QM 了？别担心，很简单，只要跟上我们的节奏，包教包会，学费全免！

前线轨道理论

首先我们来温习一个基本概念。相信化学人都知道——前线轨道理论，它是分子轨道理论的一种。所谓分子轨道理论，小白一点的说法呢，就是原子们拉帮结派成为分子（即形成共价键后），它们各自的电子就不仅属于自身了，而是属于整个分子（有点类似婚后财产共有），形成了分子轨道。而前线轨道理论，则进一步提出，分子轨道形成后，也会有不同的能级。最高占有轨道 HOMO（**Highest Occupied Molecular Orbital**），是电子能量最活泼的地方；而最低未占轨道 LUMO（**Lowest Unoccupied Molecular Orbital**），是最空荡荡的可以接受电子的地方。而化学反应的发生，就是因为两个反应物之间的 HOMO 和 LUMO 相互吸引，进而发生电子转移，导致反应发生。

用到实例里，在亲电反应中，亲电试剂会进攻底物上 HOMO 值最大的地方，即电子能量最活泼的那个原子；相反，在亲核反应中，亲核试剂会进攻底物上 LUMO 值最小的，即最空荡荡的可以接受电子的原子。看到这里，是不是对上边的亲核反应小题有一些想法和思路了呢？

Spartan 量子计算化学软件

接下来，我们来介绍一下 QM 魔法棒，也就是计算工具。现今量子计算化学大热，工具开发者很多，这里采用我们比较常用的软件—Spartan，现在我们来一点一点解锁这根魔法棒的神奇应用！

我们通过 Spartan 软件进行 QM 计算，得到亲电底物的 LUMO 示意图：

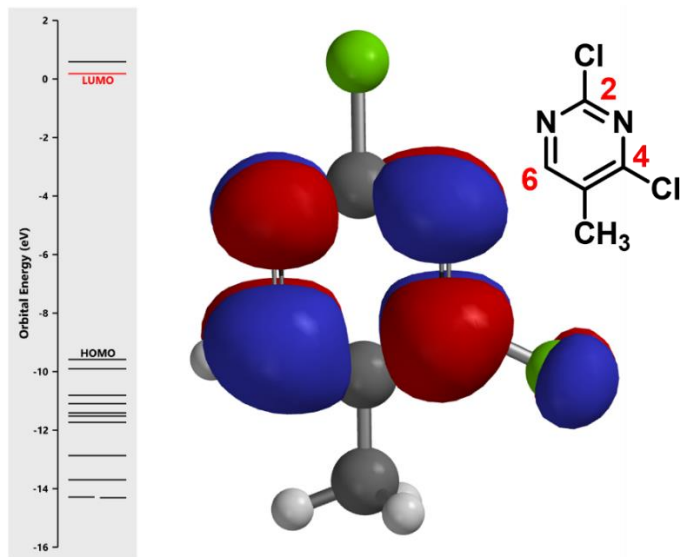


图 2. 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 LUMO 示意图

(左侧为该分子的轨道能级图，红色标注的为 LUMO 能级；右侧为 LUMO 能级下的轨道示意图)

LUMO 图显示了 Orbital lobes，可以定性地给出反应位点。我们从上图中可以看出，C2 位因为没有 LUMO lobe 覆盖，而 C4 和 C6 有很明显的 LUMO lobe，因此只有 C4 与 C6 位会参与反应。同时，由于 C6 位的胺烷基化是可逆的（图 3），C4 胺烷基化是不可逆的，所以我们一般只会拿到 C4 位的主产物。

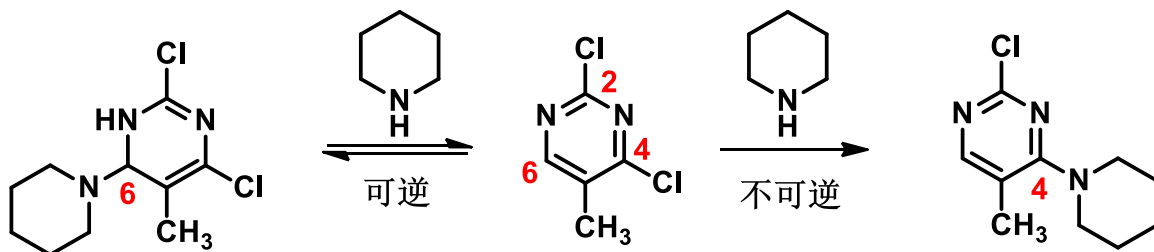


图 3. 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 C4、C6 位与六氢吡啶的反应产物

那么可能你又有疑问了，既然 C4 与 C6 位都有参与反应的可能性，那么亲核试剂换成丁基锂后，又为什么主要拿到 C6 位的产物呢？

这里我们再教你一招，通过 LUMO Map 计算，我们可以定量地比较碳原子被亲核攻击的可能性。Spartan 默认设置中，红色区域的 LUMO 值越接近于 0，越不容易被进攻；相反，蓝色区域颜色越深，则 LUMO lobe 更容易被接近，被亲核进攻的概率越大。

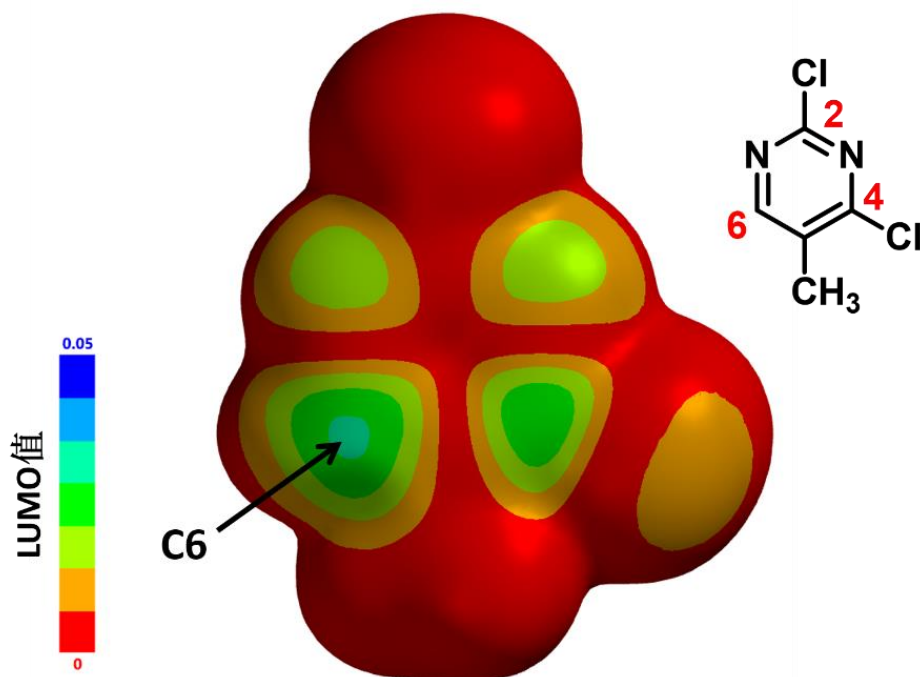


图 4. 2,4-二氯-5-甲基嘧啶的 LUMO Map 示意图
注：LUMO Map 是将 LUMO 的能量映射到分子形状表面。

这样，从 2,4-二氯-5-甲基嘧啶的 LUMO Map 中（图 4），我们就可以很客观地判断出 C6 位被进攻的概率是大于 C4 位的。同时，由于 C6 位的烷基化反应是不可逆的，所以当亲核试剂换成烷基锂时，我们会得到 C6 位的主产物（图 5）。

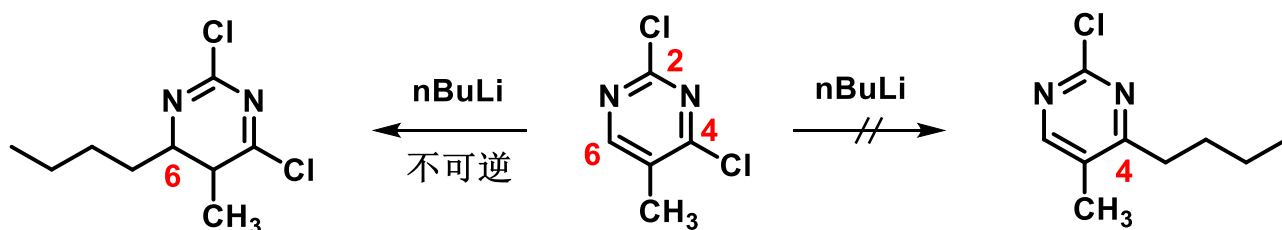


图 5. 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 C4、C6 位与丁基锂的反应产物

好了，今天的小讲堂就到这里喽！总结来说，在亲核反应中，我们可以通过计算底物的 LUMO 及 LUMO Map，结合亲核试剂的特性和对应反应是否可逆的基础上，预判亲核反应发生的位点。你跟上节奏了没有？QM 可以客观地分析这个不太容易理解的反应么？

小试牛刀

我们这里再留一个小问题供大家课后思考：

如果将 2,4-二氯-5-甲基嘧啶中 C5 位的甲基替换成 Cl, Br, CF₃, CCl₃ 脂肪胺的亲核反应又会发生在哪一个碳原子上呢？

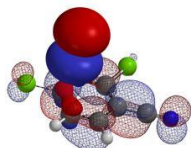
反应位点	5-CH ₃	5-Cl	5-Br	5-CF ₃	5-CCl ₃
C2	✘				
C4	✓				



参考文献：

[1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., **2003**.

[2] J. A. Joule & K. Mills (2000). *Heterocyclic Chemistry* (业诚, 高大彬等译) 北京: 科学出版社, 2004, 223-4 页。



第二章 亲电反应中 HOMO 计算的运用

王秋月, 石谷沁, 卫小文

亲电反应是有机合成中的一大基础反应类别；
芳香亲电取代是向芳香环系引入官能团的重要方法。

亲电取代反应发生的位点

我们都学过，芳香环上已有的官能团，会对后续的取代反应产生不同的影响。以最基础的苯环为例（图 1），含致活基团（供电子基团，如甲氧基）时我们会主要观察到邻对位被取代的情况，含致钝基团（吸电子基团，如硝基）时则会主要观察到间位被取代的产物；同时也存在虽含致钝基团，但仍会主要观察到邻对位被取代的产物的情况。

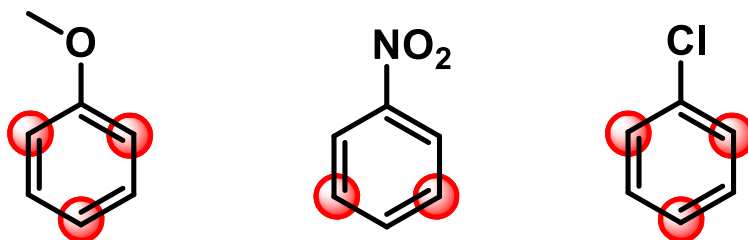


图 1. 不同苯环衍生物上亲电取代反应发生的位点

你一般都是用什么方法预测各类底物的亲电取代产物呢？
分析电子效应，空间效应，画共振式，还是计算分速度系数？
对于结构相对简单的分子，你可能还挺胸有成竹的。
那么复杂一些，含多种取代基的杂环系统呢？

来，这次我们以最常见的卤代反应为例：

如图 2 所示，底物 A 中，卤素更容易上在含氯的吡嗪还是含甲基的吡唑环上？再看底物 B，是稠环，卤代反应又会发生在哪里？底物 C，这次倒是可以肯定，卤代反应一定是在咪唑上，那主产物在 2 位还是 3 位呢？答案似乎不是那么显而易见了？怎么办？

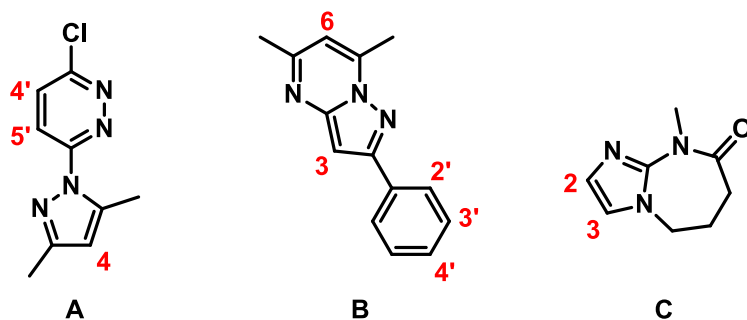


图 2. 复杂芳香杂环上可能发生卤化反应的位点

本次 QM 小课堂给你一些新思路！

在第一节小课堂中，我们提到了前线轨道理论。这里我们再复习一下基本概念。“在前线轨道理论中，化学反应的发生，是因为两个反应物之间的最高占有轨道 HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) 和最低未占轨道 LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) 相互吸引，进而发生电子转移，导致反应发生。”

上一次我们以亲核反应为例，通过计算底物上 LUMO lobe 的位置，成功预测了亲核反应的位点。举一反三，在亲电反应中，亲电试剂自然是进攻底物上 HOMO lobe 最大的地方。

这么一想总算有了点头绪，有 QM 魔法棒那还不容易吗？大手一挥，先把三个底物的 HOMO 算出来。

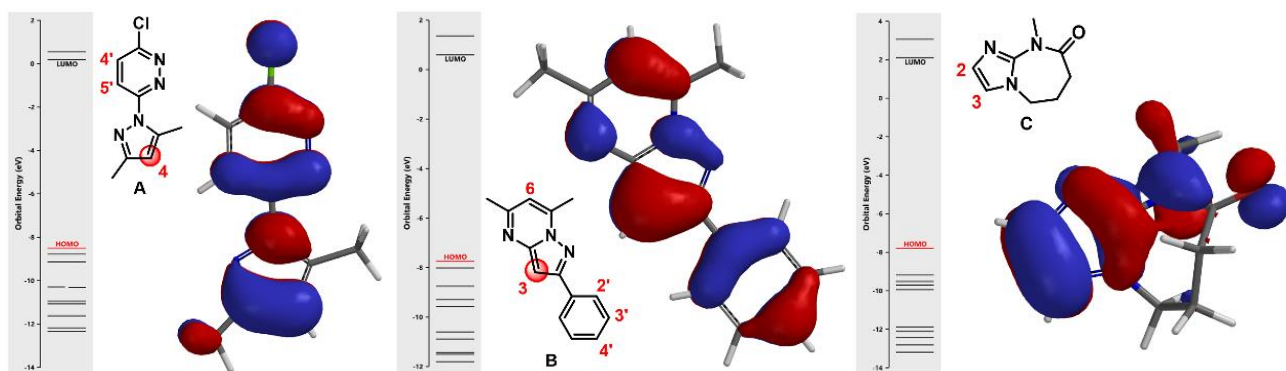


图 3. 底物 A、B、C 的 HOMO 示意图

(每张 HOMO 示意图中，左侧为该分子的轨道能级图，红色标注的为 HOMO 能级；右侧为 HOMO 能级下的轨道示意图)

如图 3 的 HOMO 示意图可见，底物 A 中，咪嗪上只有 C5' 位有 HOMO lobe 覆盖，并且明显小于 C4 位上的 HOMO lobe，因此可以预判主要得到吡啶环上的卤代产物。底物 B 中，苯环上的 HOMO lobes 明显小于稠环上的两个位点，其中 C3 位上的 HOMO lobe 有着绝对优势，可以预判得到 C3 位取代的主产物。

一切都很顺利嘛！直到看到了底物 C 的 HOMO 图... C2、C3 位都有很明显的 HOMO lobes，二者区别不大，所以我们具体会观察到怎样的产物情况呢？是会得到混合物还是单一产物？如果是单一产物，又会发生在哪个位点呢？

接下来，我们还有妙招！

除了 HOMO，我们还可以计算碳原子的核磁共振图谱，两者结合给出进一步判断。结合底物的 HOMO 以及计算得来的碳谱（图 4），我们发现 C2（122.5 ppm）与 C3（111.3 ppm）位移值差距明显，C3 位移值更低，故我们预判会观察到 C3 位被卤代的主产物。这与实际反应情况是完全相符的！

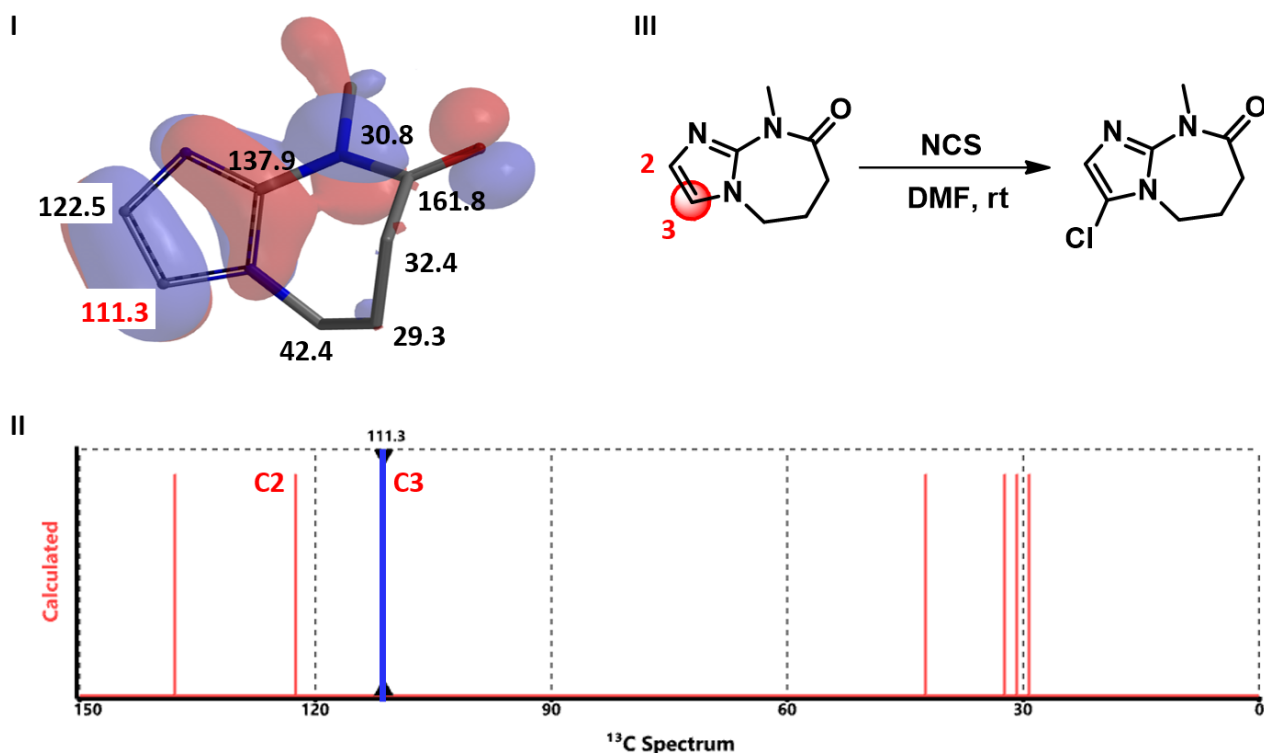


图 4. I: 底物 C 的 HOMO、碳谱化学位移值结合图 II: 计算所得碳谱图 III: 底物 C 的氯代反应

好了，今天的小讲堂就到这里啦！总结一下，在亲电反应中，我们可以通过计算底物的 HOMO 图，结合 ^{13}C NMR 进一步考量和确认底物上的反应位点。最重要的是，我们可以通过计算，预测从哪个底物出发更有可能得到我们想要的产物！

小试牛刀

本期结束，我们也有一个小问题供大家课后思考：

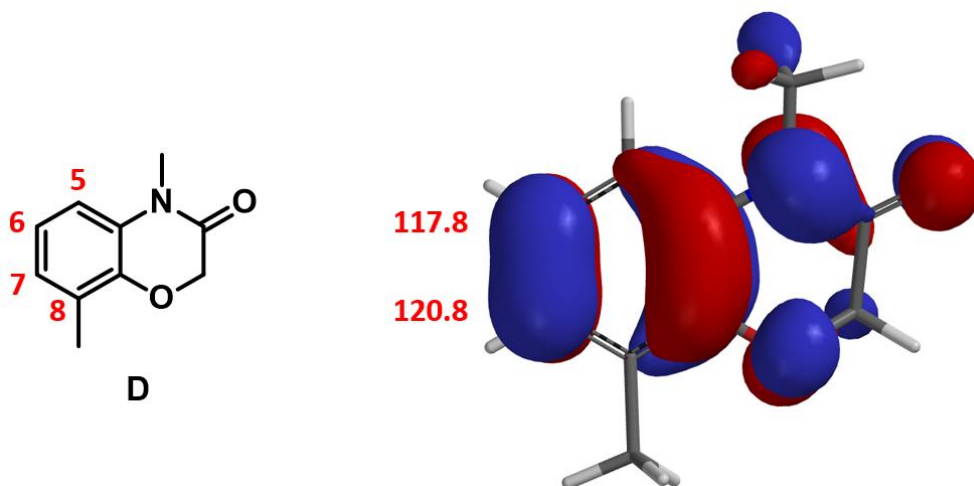


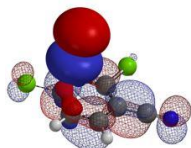
图 5：化合物 D 的 HOMO & ^{13}C NMR 示意图

在对芳香底物 D 的溴代反应进行位点预测时，应用我们刚刚学会的思路，首先查看底物的 HOMO 示意图，可以发现 C5 位基本没有 HOMO lobe，故先排除 C5 位发生卤代的可能性。C6 与 C7 位的 HOMO lobes 都很明显；再看 ^{13}C NMR，C6（117.8 ppm）与 C7（120.8 ppm）的化学位移值也很相近；同时，该如何衡量 C8 位甲基的空间位阻效应呢？反应会发生在哪里呢？

← 目录页

参考文献：

- [1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., **2003**.
- [2] F.A. Carey & R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*. New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC., 2007. Pg. 771-779
- [3] M. Kruszyk, M. Jessing, J.L. Kristensen, M. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5128



第三章 利用静电势图预测分子酸性强度

张人伟, 石谷沁, 卫小文

在有机合成中, 我们经常需要知道化合物的相对酸性强度。例如, 在进行很多拔氢反应前, 我们需要首先知道该化合物的 pK_a 值, 再来选取合适强度的碱。对于这类情况, 我们会查询常用官能团的 pK_a 表, 推测底物的 pK_a 值。

但对于更复杂的情况, 比如图 1 化合物中存在两个类似的酸性位点, 哪个位点的酸性更强, 会被优先拔氢呢? H-1 还是 H-2?

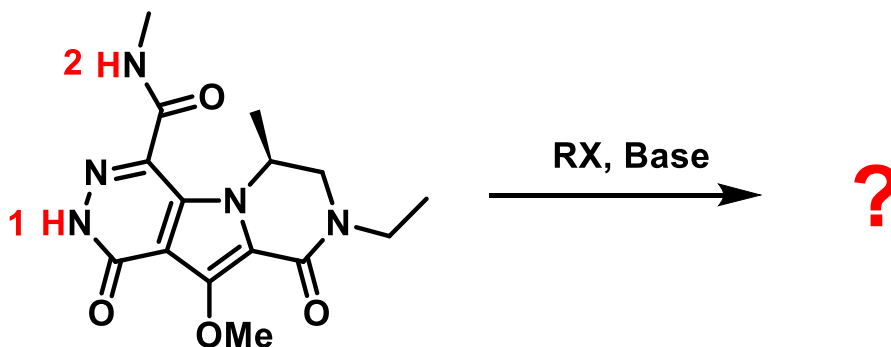


图 1. 不同酸性位点烷基化的区域选择性

本次 QM 小课堂我们给大家介绍一种方法: 利用静电势图 (Electrostatic Potential Map), 来评估分子内不同基团的酸性强度。

什么是静电势

静电势, 是指分子与一个正的点电荷之间相互作用的能量。由于分子本身存在着一定的电荷分布, 比如说有孤对电子的地方带负电荷, 而有酸性的氢原子的地方带正电荷, 所以, 当一个正的点电荷, 移动到分子内带正电荷的区域时 (亦即缺电子区域), 就会产生巨大的排斥, 得到正的静电势; 移动到分子上带负电荷的区域时 (亦即多电子区域),

则会产生强烈的吸引，得到负的静电势。这其中的理论基础，就是大家所熟悉的同性相斥、异性相吸的库仑定律。

若一个氢原子附近的静电势越高，说明该区域更缺电子，这个氢原子更易解离。这是我们通过 QM 计算分子的静电势，进而预测相对酸性强度的理论依据。

以下面几种羧酸为例，计算它们的静电势，其中静电势最大值（ESP Max）即反映了分子中羧基氢原子的解离能力，将这些计算值与实验测得的 pKa 相对比（图 2），可以发现静电势最大值越高，则 pKa 越低，意味着该羧基氢原子解离能力更强，酸性更强。

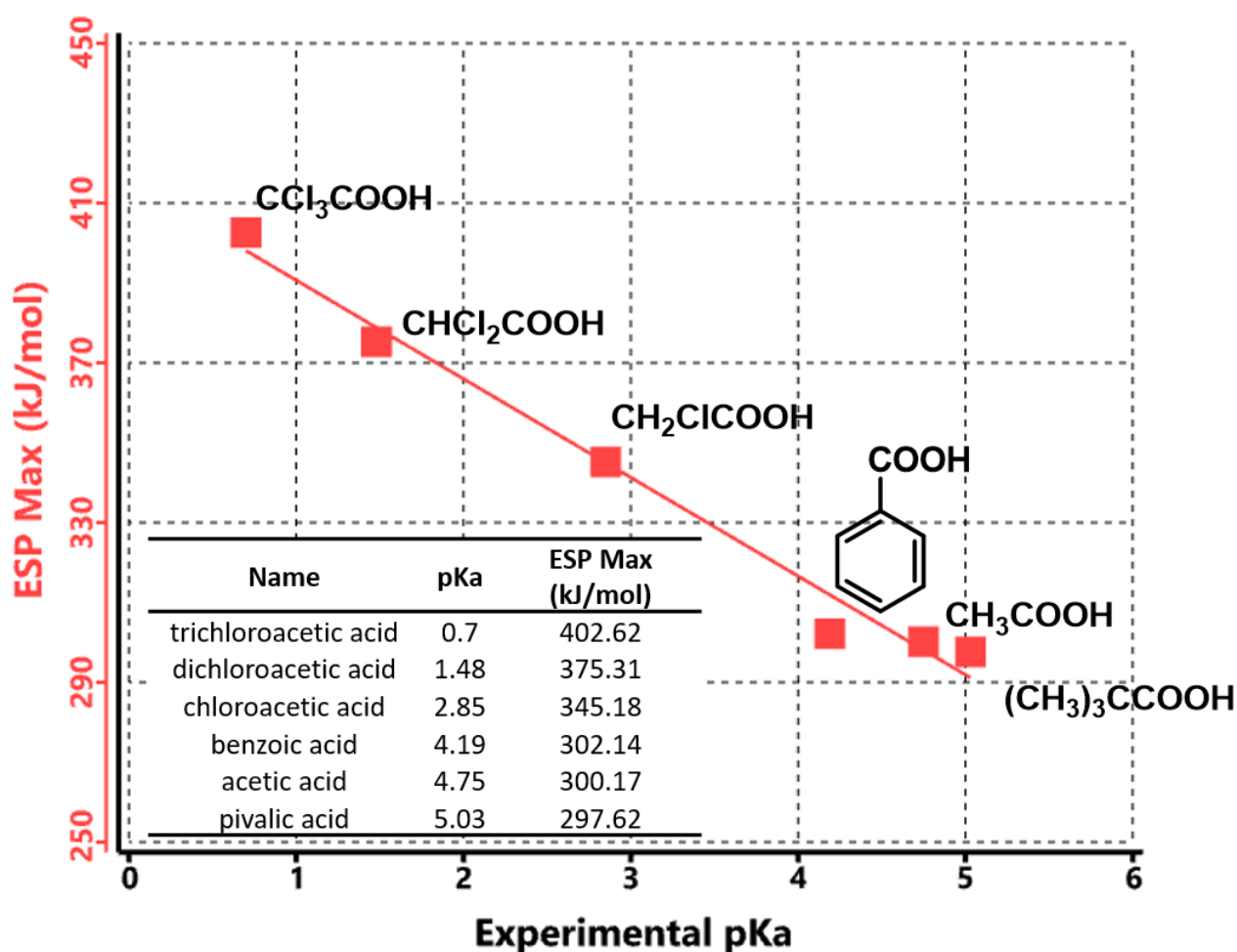


图 2. 常见羧酸与静电势最大值的线性关系图

搞清楚官能团酸性和静电势之间的关系后，再回到前面提出的烷基化问题。由于此时一个分子内含有两个酸性基团，我们就需要进一步比较两个基团的静电势值。

通过计算得到底物分子的静电势图后（图 3），可以看到 H-1 处的静电势（228 kJ/mol）明显大于 H-2 处的静电势（198 kJ/mol），说明 H-1 的氢原子酸性相对更强，更容易被拔氢产生氮负离子，进而发生烷基化反应。而实验结果的确是以高产率得到了 H-1 烷基化的产物，验证了 QM 的计算结果。

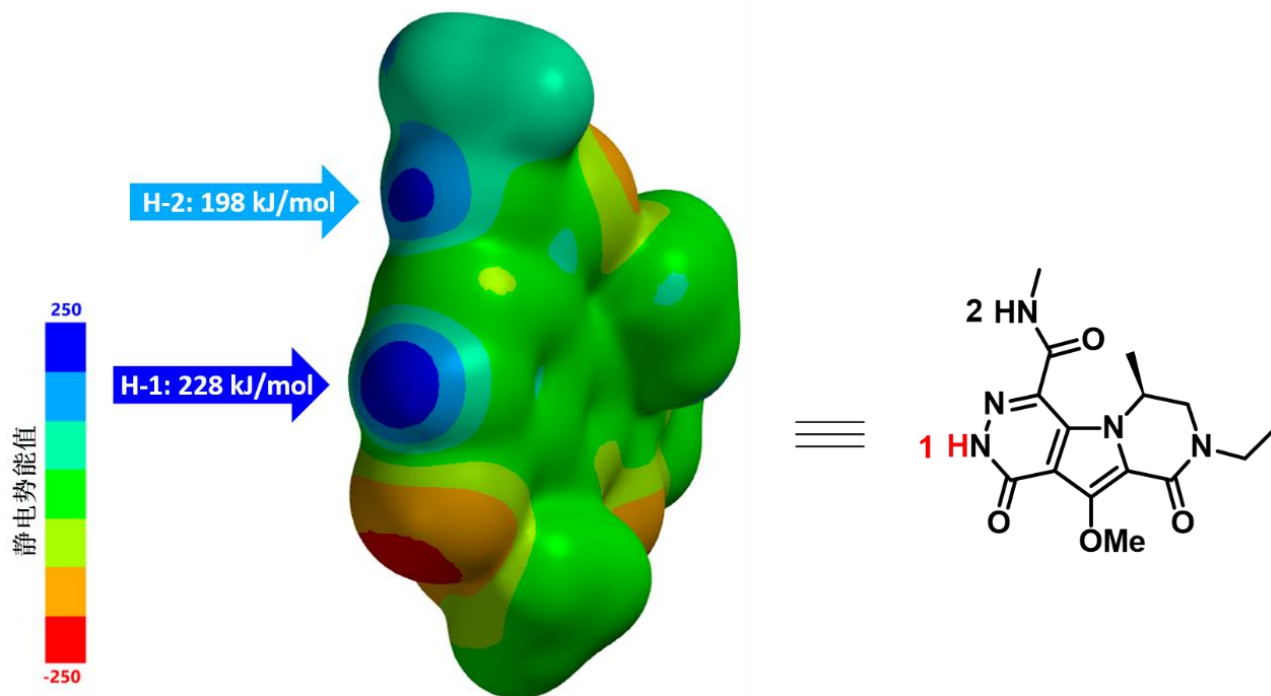


图 3. 底物分子的静电势图

注：静电势图是将分子各个位点的静电势映射到分子形状表面

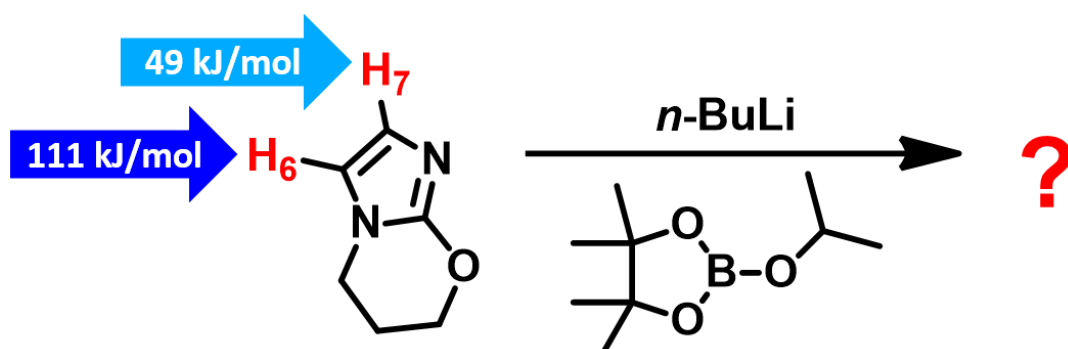
今天的内容是不是很简洁易懂？

总结一下，通过 QM 计算我们可以得到分子的静电势图，从而预测出分子内各基团的相对酸性强度，这对于选择合适强度的碱拔氢，或是进行基团保护，以及预测后续反应的区域选择性都有很大的帮助。

必须要说明的是，静电势图仅适用于预测分子的相对酸性强度。要准确预测分子在亲电或亲核反应中的反应活性，我们还是应该计算分子轨道，观察 HOMO 与 LUMO 的分布、能级等。

小试牛刀

本期我们也留了一个案例供大家思考：

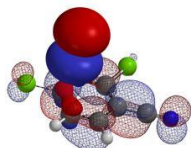


这个杂环分子的 H-6 和 H-7 都有可能被丁基锂拔氢。根据图中所示的静电势值，我们就能判断哪个位点会被拔氢生成频哪醇硼酯了！



参考文献：

- [1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., **2003**.
- [2] *Spartan'18 Tutorial and User's Guide*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc. **2019** Pg 116-118, 546-551.
- [3] S. Liu & L.G. Pedersen, *J. Phys. Chem. A*. **2009**, *113*, 3648.



第四章 利用构象分析和 HOMO Map 辅助反应产物预测

石谷沁, 王秋月, 潘东, 卫小文

之前的三章内容, 我们聊了很多芳香杂环上发生的反应, 大家也对 HOMO、LUMO 这些常见的量子化学概念渐渐熟悉起来, 并没有想象中那么难吧?

这章我们来看一例底物是饱和六元环的反应。如图 1 所示, 对多取代的哌啶进行烷基化反应, 4-位甲基化后这个手性中心的构型是 *R* 构型还是 *S* 构型呢?

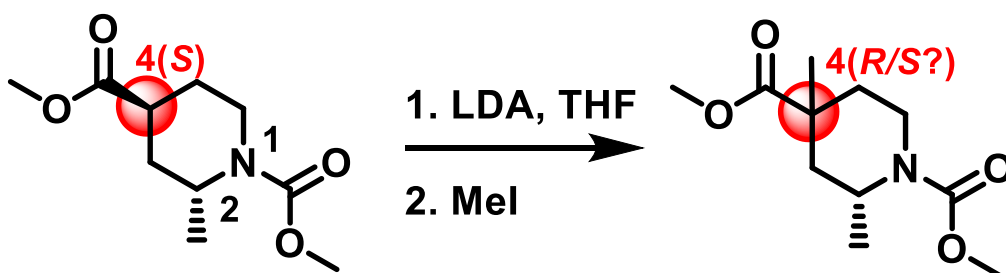


图 1. (*2R,4S*)-2-甲基哌啶-1,4-二羧酸甲酯的烷基化反应

涉及到饱和六元环、尤其是手性构型相关的反应, 往往需要提前考虑反应物的空间立体结构。

船式、椅式、半椅式, 老师让你画的结构转换图、能量变化图还记得吗?

这还没完, 取代基是处于平伏键还是直立键?

OK, 你说应该在平伏键, 那有多个取代基的情况呢, 怎么考虑彼此之间的空间位阻效应呢?

同时考虑这么多变量和参数颇有挑战性。

今天我们的 QM 小课堂买一送一, 给大家讲讲如何同时利用三维的构象分析, 和 HOMO Map 这一工具, 分步解决图一中烷基化产物手性预测的问题。学到就是赚到哦!

利用“构象分布”计算底物的低能构象

第一步，我们利用计算软件 Spartan 中“构象分布”（Conformer Distribution）的功能，获得这个多取代哌啶的优势构象，即图 2-a。我们可以看到，1 和 4 位的甲基甲酸酯都处于平伏键位置，这也基本和我们的认知一致（*N*-Boc、*N*-酰基一般都处于平伏键的位置），而 2-位的甲基由于受到 1 位 *N*-甲基甲酸酯的影响，处于直立键位置。

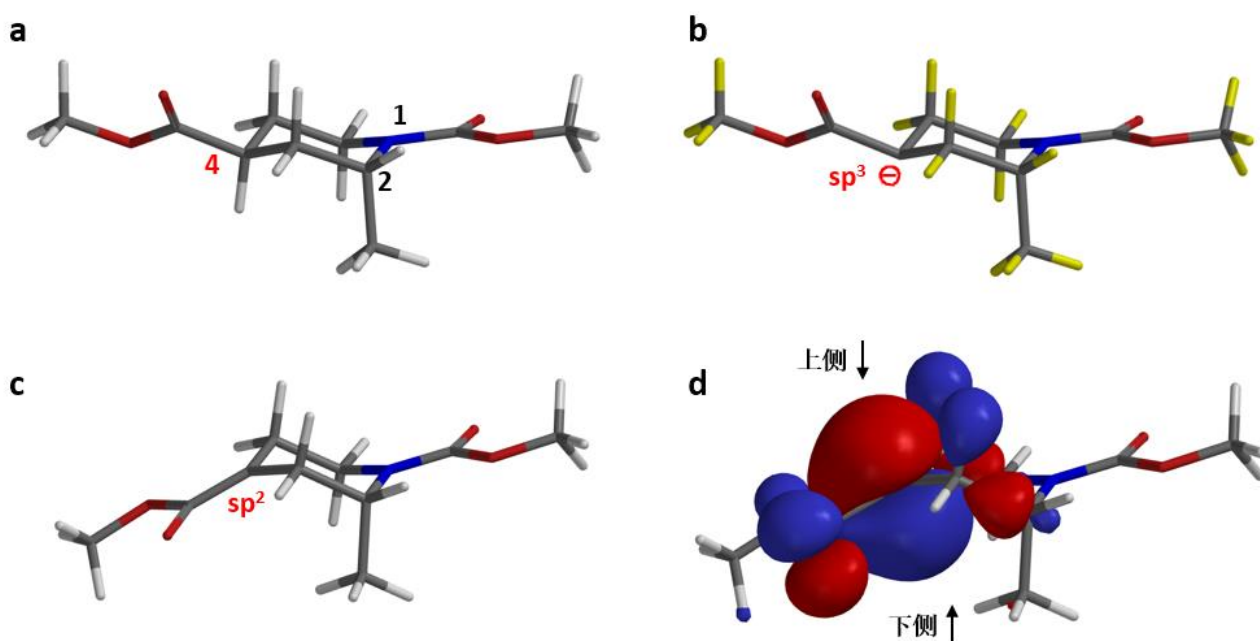


图 2. a. 底物低能构象 b. 底物中间体 4-位去除氢原子 c. 量化计算后所得底物中间体烯醇形式的构象 d. 量化计算后所得底物中间体烯醇负离子的 HOMO

利用量化计算反应中间体的构象

第二步，我们需要仔细分析反应进程。这一个烷基化反应，主要是靠强碱 LDA 拔去 4 位酯基 α 碳上的氢原子，形成碳负离子。所以这里，我们去除 4 位氢原子，得到碳负离子中间体的初始结构（图 2-b），再用量化方法计算该中间体的平衡构象以及 HOMO，结果如图 2-c 和图 2-d 所示。

是的，尽管我们输入的是一个 sp^3 杂化状态的 4 位碳负离子（图 2-b），但是量化计算评估到该碳负离子紧挨着酯基，会产生共轭效应，所以实际上这个中间体会是一个平面的、 sp^2 杂化状态的 4 位烯醇负离子（图 2-c）。可见量化计算还是很靠谱的！

利用 HOMO Map 判断碘甲烷进攻方向

第三步，图 2-d 显示，这个中间体的 4 位碳有着毋庸置疑的最大的 HOMO lobe，而且上下侧的 HOMO lobe 大小很接近，碘甲烷会从哪侧进攻呢？有些经验的同学已经发现，从下侧进攻应该会被 2 位的甲基阻挡吧？对，这样可能会产生 1,3-diaxial interactions（这是 syn-pentane interactions 的一种典型代表，详见文献^[3]）接下来我们会使用 HOMO Map 这一工具，进一步证实你的猜测！

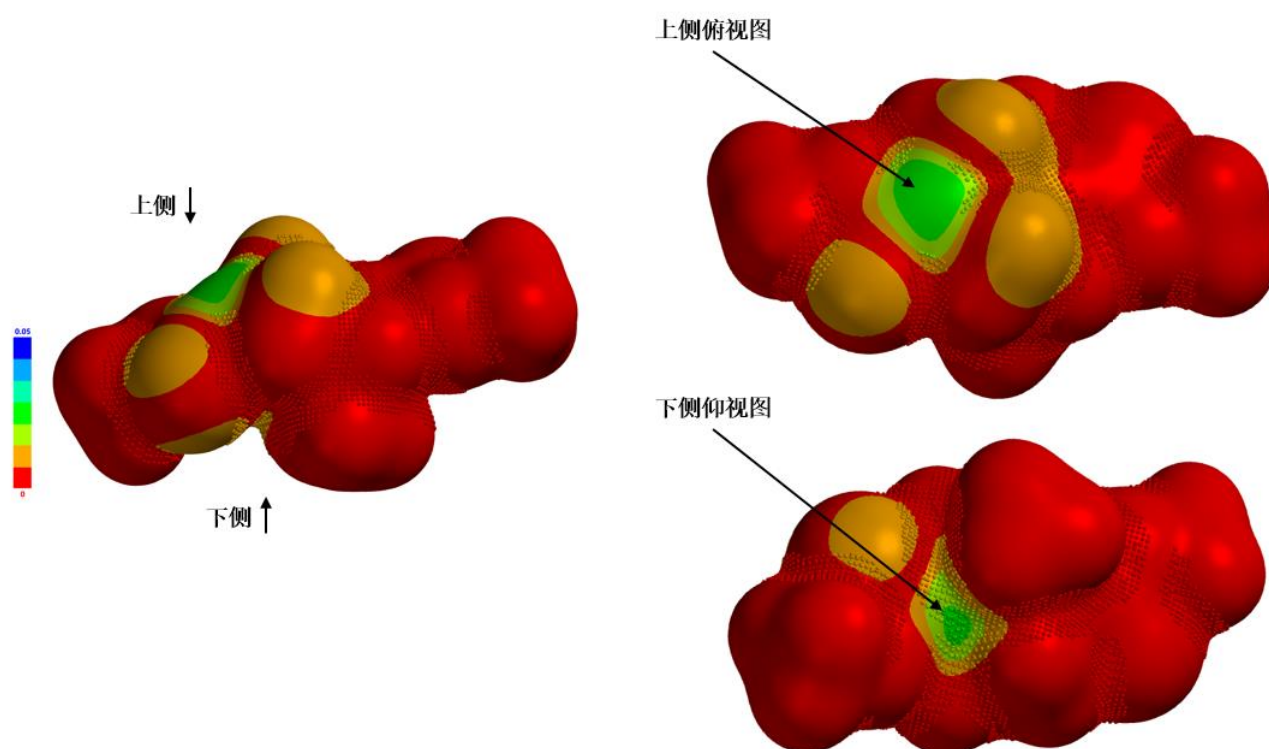


图 3. 底物中间体烯醇负离子的 HOMO Map 及上、下侧视图

注：HOMO Map 是将 HOMO 映射到分子形状表面；Inaccessible Markers 为分子表面某些区域所覆盖的密集点

在 HOMO Map 中，蓝绿区域表示该 HOMO lobe 更容易接近，发生亲电反应的概率更大。同时 Spartan 软件提供了一个很有用的参数，就是“不可接近标识”(Inaccessible Markers)，具体表现为分子表面某些区域会覆盖有密集点，表明该区域无法接近。从图三中我们可以观察到，4 位平面的下侧，由于受到 2 位甲基的挤压，完全被密集的“不可接近标识点”覆盖，表示反应物无法从下侧接近 HOMO lobe，而 4 位上侧的进攻方向则毫无障碍，这就非常直观地验证了我们之前的判断，碘甲烷只能从底物 4 位的上侧进攻，最终我们会得到 4 位 R 构型的产物（图 4）。

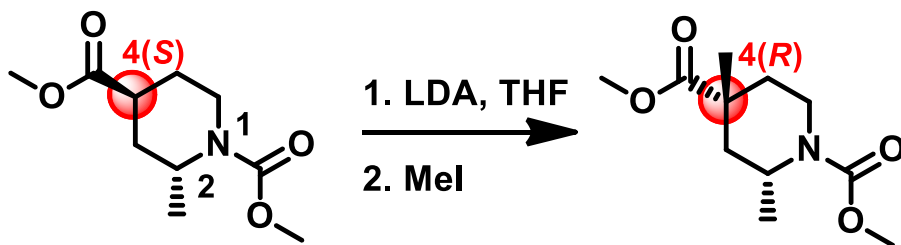
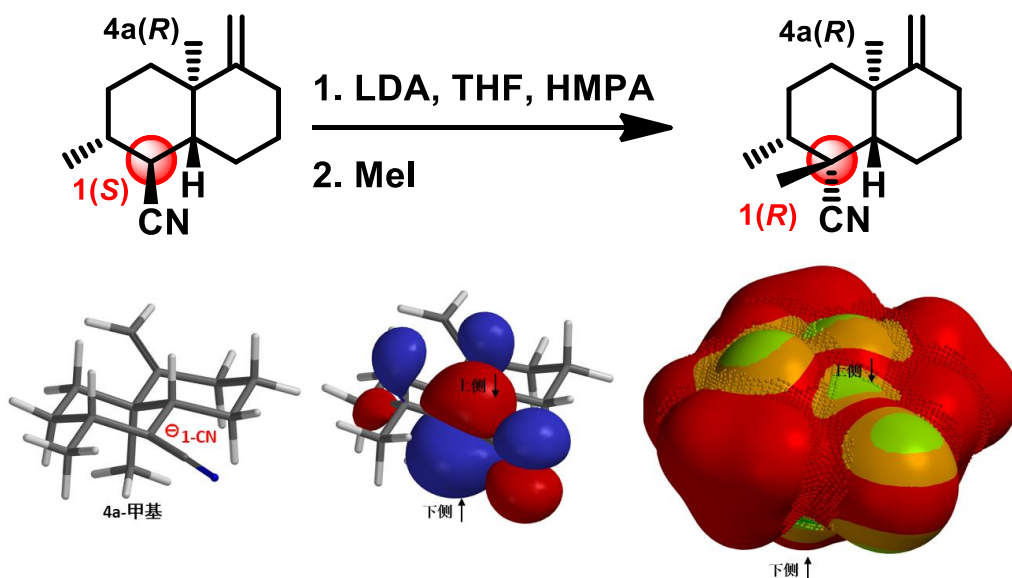


图 4. 底物 4-位烷基化得到 (2*R*,4*R*)-2,4-二甲基哌啶-1,4-二羧酸甲酯

本次小课堂，虽然分析量很大，可是思路还是很清楚的，你都跟上来了吗？

总结一下，对于涉及饱和六元环的反应物，我们可以利用计算软件评估取代基的位置以及底物的低能优势构象，再结合我们已经学过的 HOMO，同时充分考虑原子体积的影响，就可以直观地判断空间位阻效应，正确预测产物的构型。

小试牛刀

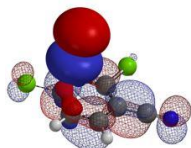


今日的课后习题我们来看一个类似的案例。上图所示反应中，对连接着氰基的 1 位碳进行烷基化。按照我们今天分析的步骤，可以很容易地预测产物中 1 位的构型哦！从底物的低能构象里可以看到，拔氢后的 1 位碳上、下侧的 HOMO lobe 大小接近，然而下侧方向由于受到 4a 甲基的影响（同样也是 *syn*-pentane interactions），碘甲烷只能从上侧进攻，最终得到 1 位 *R* 构型的产物。



参考文献：

- [1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., 2003.
- [2] *Spartan'18 Tutorial and User's Guide*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., 2019.
- [3] R.W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, 31, 1124.

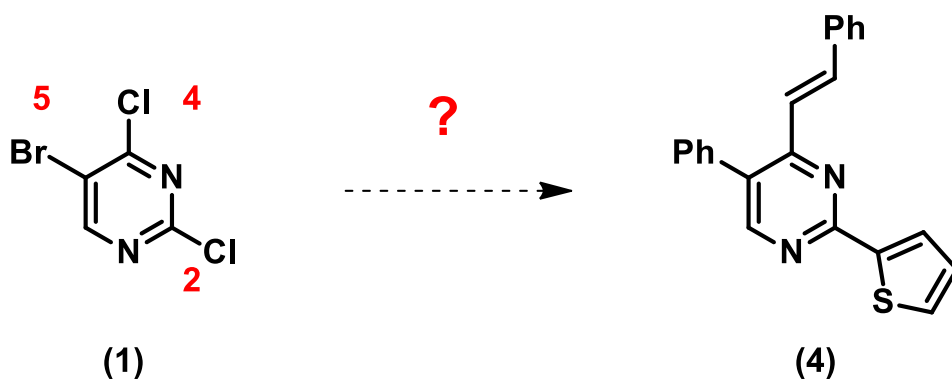


第五章 QM 在多卤素底物连续偶联反应中的应用

王秋月, 郑重, 石谷沁, 卫小文

我们在前面的 QM 小课堂知晓了 LUMO 及 LUMO Map 的概念, 并通过实例初步了解和学习了它们在有机合成中的应用。本章节我们将介绍运用前面所学内容, 为多取代杂环分子设计合适的合成路线。

如何从原料 (1) 快速合成目标分子 (4) ?



如果起始原料是多卤代的苯环, 我们知道反应一般会遵循 $I > Br > Cl$ 这个排序进行, 但杂环体系中的多卤代底物就充满了不确定性。

对于底物 (1), 2, 4, 5 位都为卤素, 优先引入哪个位点的取代基团呢? 一般在 Pd[0] 催化 C-X 键交叉偶联反应中, 我们可以将 Pd[0] 看做亲核试剂, 它会优先进攻多个 C-X 键中具有较大 LUMO lobe 的碳。首先我们计算原料 (1) 的 LUMO:

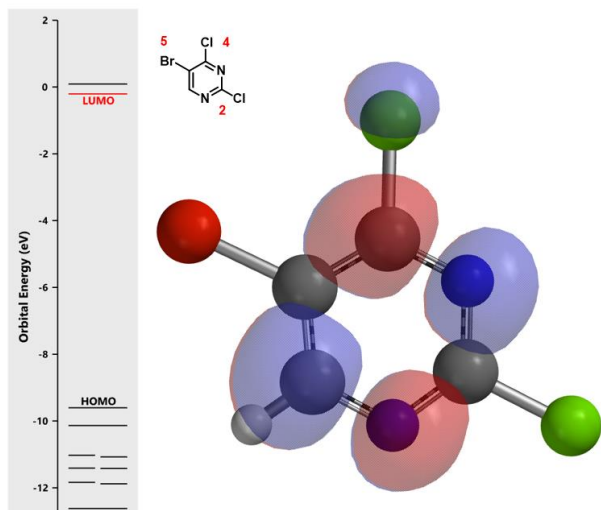
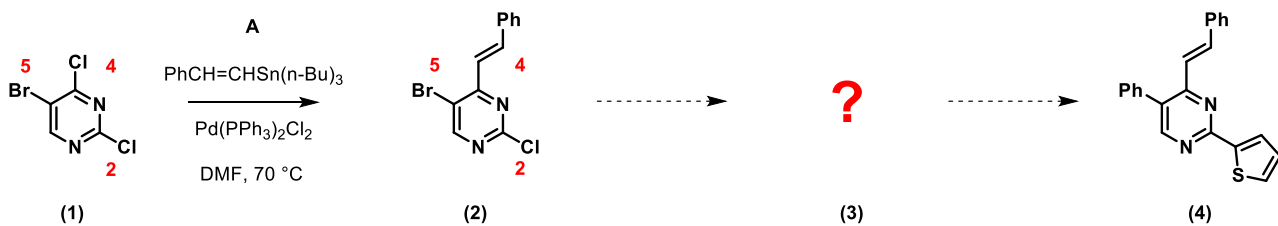


图 1. 起始原料 (1) 的 LUMO 示意图

图 1 可知，LUMO 图示意只有 4-Cl 的碳有很明显的 LUMO lobe。因此，我们在钯催化下，并控制好反应温度在 70°C，底物 (1) 可以与锡试剂 A 反应，选择性生成 C-4 位烯基化的化合物 (2)：



随后我们计算化合物 (2) 的 LUMO (图 2)：

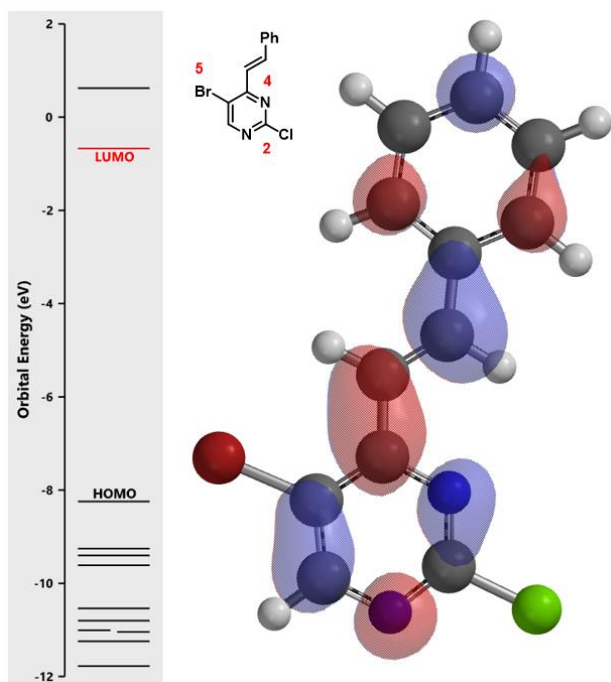


图 2. 化合物 (2) 的 LUMO 示意图

嘧啶 2 位和 5 位的碳均没有明显的 LUMO lobes，我们进一步参考 LUMO+1 的轨道能级示意图：

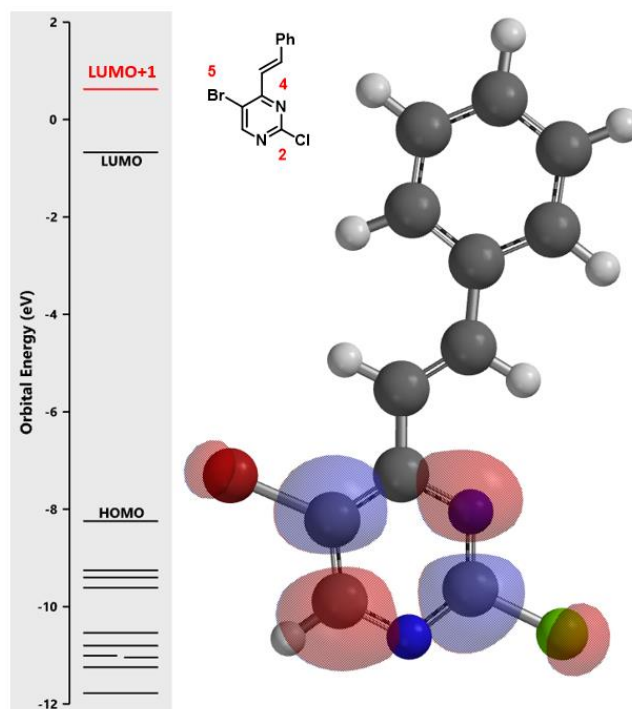


图 3. 化合物 (2) 的 LUMO+1 示意图

LUMO+1 的示意图显示嘧啶 LUMO lobes 在 C-2 位和 C-5 位上（图 3），但二者差别不明显。那么此时你是否认为我们要随机试验，撞大运了呢？答案是当然是 NO！山人自有妙计！

这里我们再介绍一个小技巧：计算 C-X 键的红外（IR）的伸缩振动频率来预测区域选择性。伸缩振动频率相对低的 C-X 键，该键键能越弱，越容易断裂。

我们打开计算工具，计算化合物 (2) 中嘧啶 2 位和 5 位 C-Cl 键和 C-Br 键的红外线伸缩振动频率（图 4）：

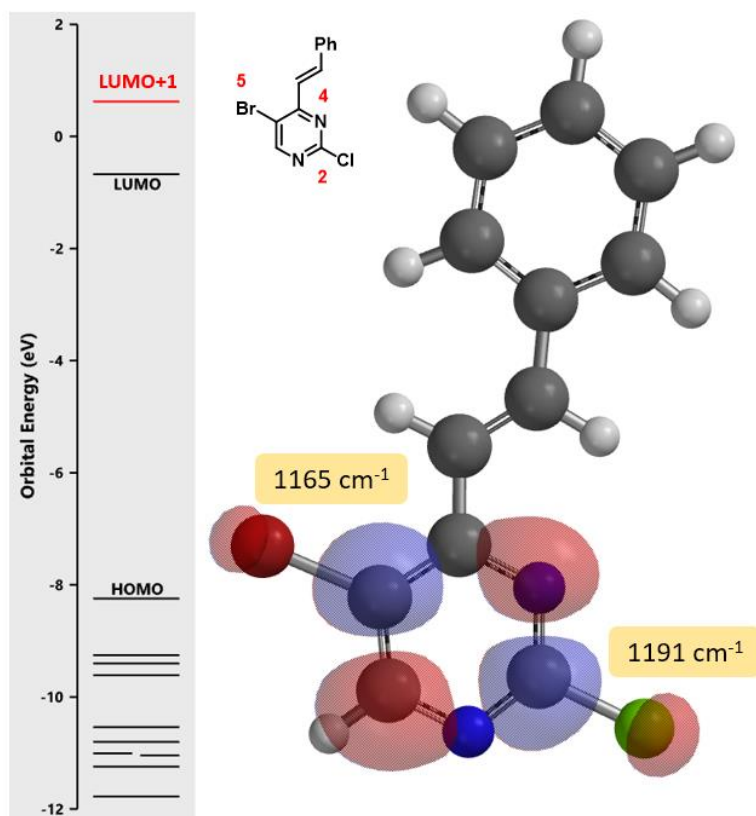
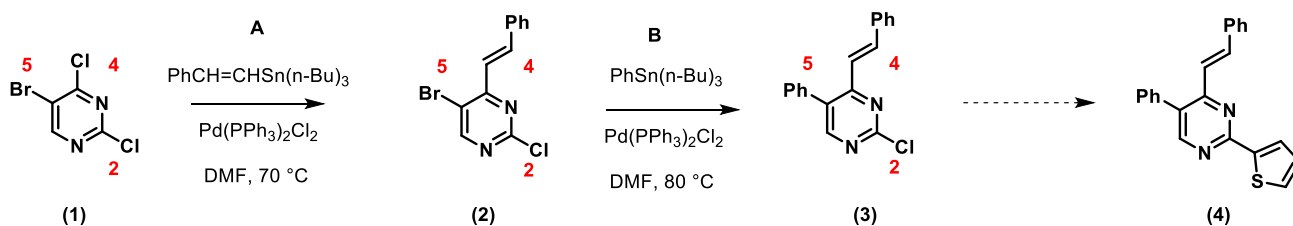


图 4. 化合物 (2) 的 LUMO+1 和 IR 示意图

由此，我们可以很直观的做出比较：5 位 C-Br 键（ 1165 cm^{-1} ）比 2 位 C-Cl 键（ 1191 cm^{-1} ）的键能弱，更易发生氧化加成反应，实现嘧啶 5 位基团的引入。值得注意的是，起始原料 (1) 的最低未占轨道能量为 -0.21 eV ，化合物 (2) 的 LUMO+1 能级的能量为 0.62 eV ，这就要求我们要提升一些反应体系的温度保证反应顺利进行。在相同催化体系下，升温至 80°C ，化合物 (2) 与锡试剂 B 反应生成产物 (3)。



最后一步反应，化合物 (3) 的 C-2 位没有 LUMO lobe，进一步考察 LUMO+1，其轨道能量比化合物 (1) 和 (2) 更高些，约为 0.70 eV （图 5）。

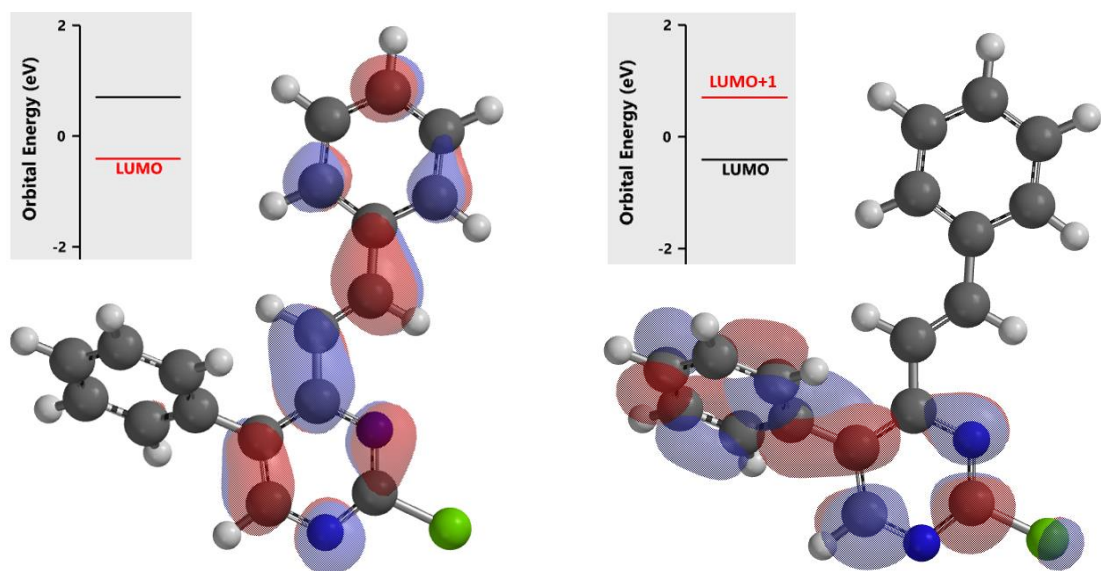
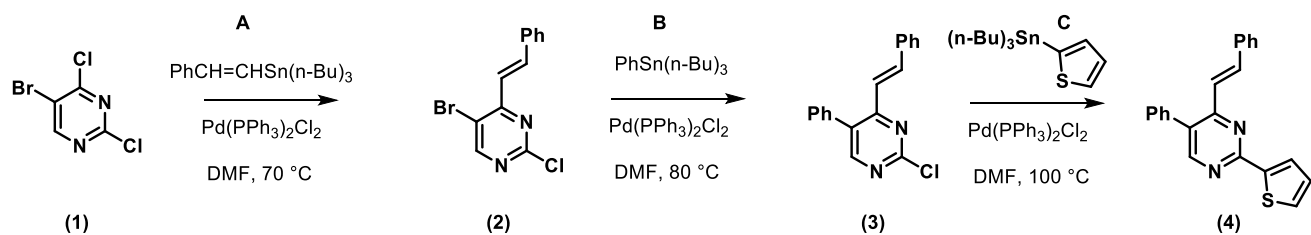


图 5. 化合物 (3) 的 LUMO (左) 和 LUMO+1 (右) 示意图

这就需要再进一步提高反应强度，升高体系温度至 100 °C，可以成功得到 C-2 位芳基化的终产物 (4)。



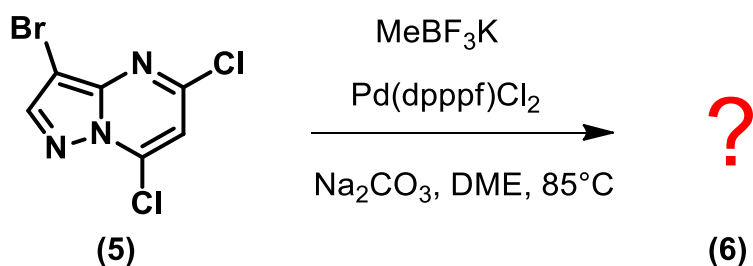
看完整个流程，您是否发现：我们可以尝试在不改变催化剂和溶剂等条件下，仅仅通过改变反应温度，不同阶段加入不同的定量锡试剂，中间步骤不经过纯化，通过一锅法实现三基团的顺序引入呢？

有没有超简单的感觉？提前计算一下，会比没思路的盲目尝试节省大量的时间和精力！

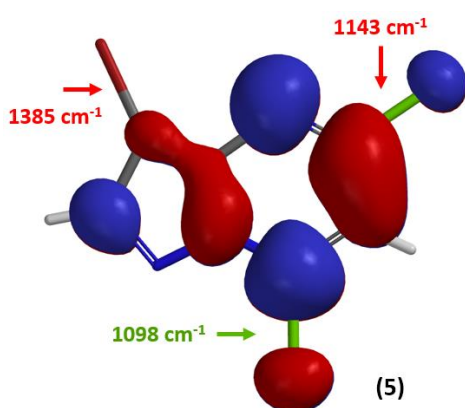
总结一下，通过 QM 计算我们优先考虑各反应位点 LUMO 和 LUMO+1 lobes，如果不能明显判别，再继续计算红外线比较，通过评估各活性官能团参与反应的活性顺序，在一个相对普通的反应条件下，设计出一条简洁且经济的合成路线。

小试牛刀

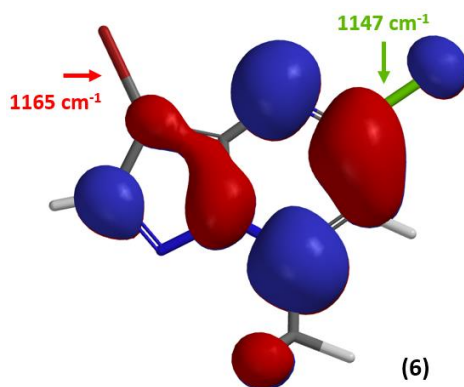
本期我们也留了一个案例供大家参考：



你能试着按上文所述的思路，参考如下所示的 QM 计算数据示意图给出一个合理的预测么？



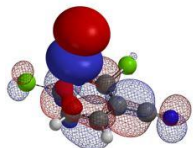
引入一个取代基后，第二个取代基会在哪里发生反应呢？



← 目录页

参考文献：

- [1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., **2003**.
- [2] J. A. Joule & K. Mills (2000). *Heterocyclic Chemistry* (业诚, 高大彬等译) 北京: 科学出版社, 2004, 228-9 页。
- [3] Richard M. Badger, *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 128.



第六章 分步多次卤化和偶联反应策略—QM 的综合应用

潘东, 石谷沁, 王秋月, 赖光华, 卫小文

第五章中我们介绍了《QM 在多卤素底物连续偶联反应中的应用》来设计分子合成路线。本次 QM 魔法小课堂, 我们将带领大家学习运用一个同样很有效的分步多次卤化和偶联反应的合成策略!

多取代芳香化合物的合成

多取代芳香化合物是有机合成中常见的一类化合物。一般可以通过选择性卤化, 得到单卤代芳香化合物后, 经过金属催化的偶联反应引入官能团。之后再次选择性卤化、偶联引入下一个官能团, 经过多次这样的循环得到最终产物。但是在实际操作中, 复杂芳香底物的卤化结果非常容易受不同取代基的影响, 难以直观准确地预测, 设计这样的路线经常需要反复试错。现在, QM 计算工具能让我们大大提高这类路线设计的成功率!

逆合成分析

如图 1 所示, 目标分子为四取代吡啶化合物。噻吩邻位取代基可以通过噻吩邻位卤素引入 (步骤 3), 噻吩基团可以通过吡啶 5 位的卤素引入 (步骤 2), 吡啶基团可以通过 3 位卤化物偶联得到 (步骤 1)。从原料 A 出发, 到最后的产物, 我们需要三次卤代反应, 每次的卤代反应都会像我们希望的那样引入到想要的位点吗? 这条路线是否合理可行呢?

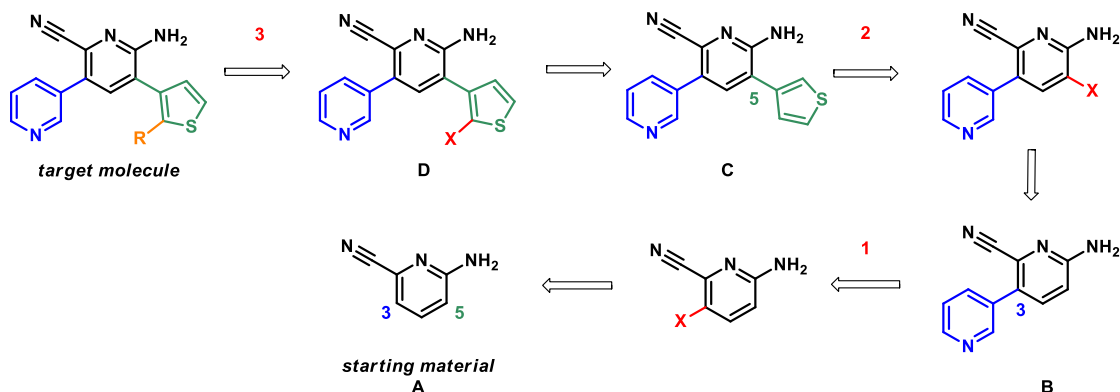


图 1. 逆合成分析

QM 计算芳香化合物 HOMO 和 ^{13}C NMR

根据 QM 魔法小课堂第二章的内容，我们可以利用 QM 计算 HOMO 和 ^{13}C NMR 来预测亲电反应的选择性^[1]，因此我们对反应路线中的起始原料 **A** 和中间体 **B**、**C** 进行 QM 计算，进而来精准地分析、验证我们设计的合成路线是否合理可行。

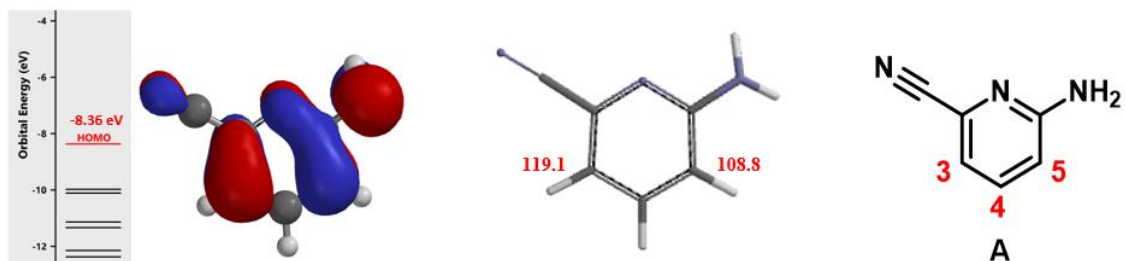


图 2. 起始原料 **A** 的 HOMO 轨道、能级和碳谱

首先，计算起始原料 **A** 的 HOMO（图 2 左）和 ^{13}C NMR（图 2 中）。原料 **A** 中的氰基和胺基会对吡啶化合物 **A** 的溴代区域选择性产生怎样的影响呢？从 HOMO 来看，4 位几乎没有 HOMO lobe 分布，而 3 位和 5 位的 HOMO lobe 相近。进一步比较 3 位和 5 位的碳谱，可以看到 5 位的化学位移值为 108.8 ppm ，比 3 位小 10.3 ppm 。因此，从 QM 计算结果可以推测，卤代反应时 5 位优先参与反应。由于我们的目标是 3 位卤代和偶联的产物，即中间体 **B**，这里我们要使用一个能够选择性地在胺基对位溴代的试剂，以克服起始原料 **A** 本身的亲电反应偏好。作为合成路线里的第一步，这种不确定性是可以接受的。

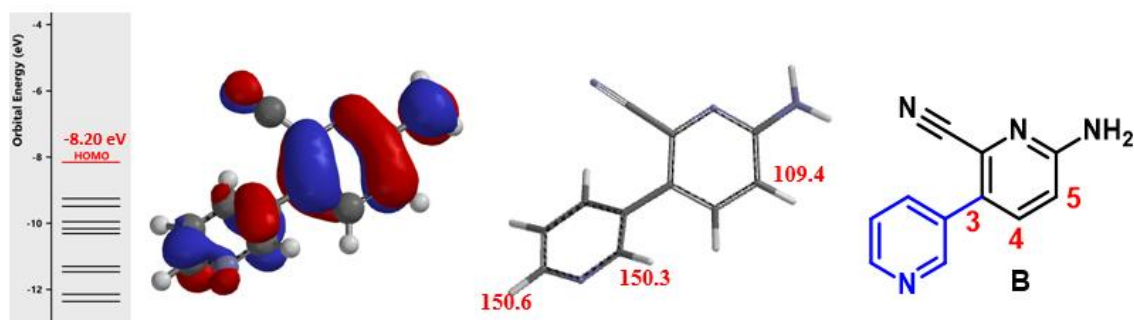


图 3. 中间体 **B** 的 HOMO 轨道、能级和碳谱

接下来对中间体 **B** 做同样的计算。中间体 **B** 含有两个吡啶环，哪个亲核性更高？从 HOMO（图 3 左）来看，吡啶 a 环 5 位的 HOMO lobe 最大，同时 5 位的化学位移值为 109.4 ppm （图 3 中）也远小于吡啶 b 环另外两个位点，所以我们预测该步卤化可以高选择性地得到 5 位卤代产物。

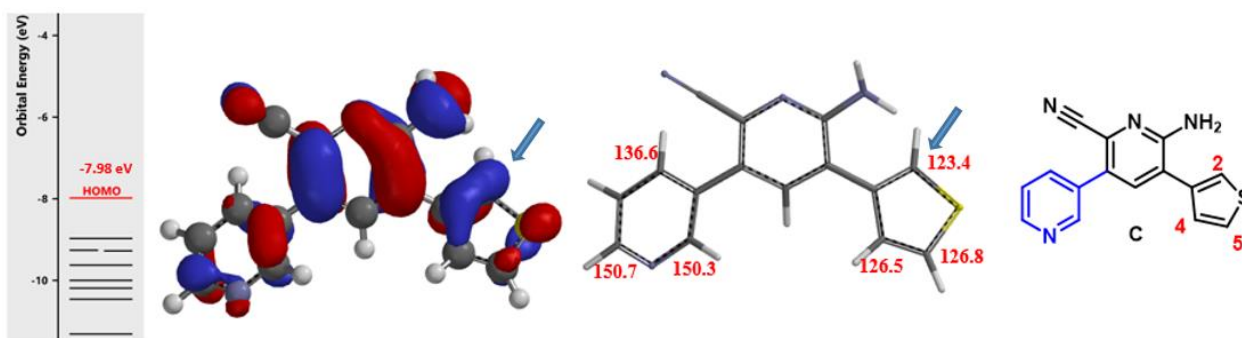


图 4. 中间体 C 的 HOMO 轨道、能级和碳谱

最后一次卤代，面对更加复杂的中间体 **C**，QM 计算显示，噻吩 2 位的 HOMO lobe 最大（图 4 左），其化学位移值为 123.4 ppm（图 4 中）也远小于吡啶中的碳原子，略小于噻吩 4 位和 5 位。结合 HOMO 和碳谱的计算结果，我们预测会高选择性地得到噻吩 2 位卤代的产物。

在 QM 的帮助下，是不是对通过这样一个多次分步卤代、偶联来合成最终产物的路线更有信心了呢？下面就到了实验验证设计路线的时候！

实验验证 QM 预测

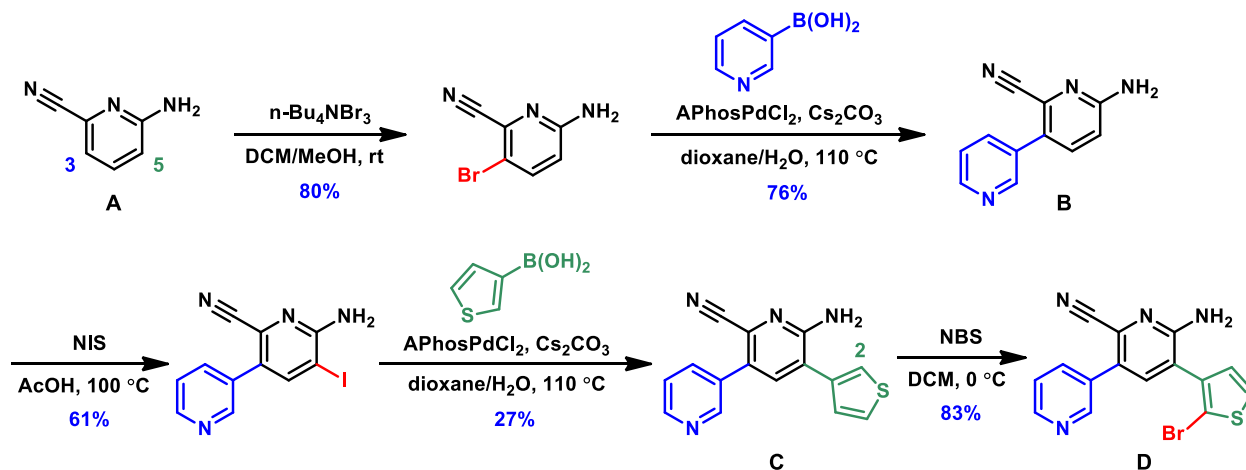


图 5. 多次卤代、偶联合成卤代四取代吡啶化合物

图 5 展示了该合成路线的具体反应结果。在对起始原料 **A** 的卤化反应中，从 QM 预测结果可知，使用常规卤化试剂很可能会得到 5 位卤代产物。因此，这里我们选取了能够选择性地对氨基对位溴代的试剂 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}_3$ (TBABr₃) 成功得到 3 位溴代产物^[2]。

在这里必须强调，之前的计算中我们仅考虑了底物的分子轨道，而卤化试剂、反应过渡态的变化等，都可能对反应选择性产生影响。这需要我们根据 QM 计算的预测结果，结合具体的实验条件，做出选择和判断，以获得目标产物。

对于 **B** 的卤代，如先前计算结果预测，我们成功地利用 NIS，高选择性地将碘引入了 5 位；对于化合物 **C**，也高选择性地得到了 2 位溴代的产物。就这样，经过三次卤代和两次偶联，我们成功获取了关键的卤代四取代吡啶中间体 **D**，后续可以通过进一步偶联得到不同取代的化合物。

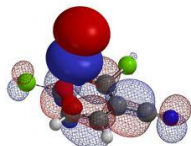
总结一下，本章介绍了运用分步、多次卤化和偶联的合成策略来设计目标分子的合成路线。其最大的特点，是通过**多次选择性地获得单卤代中间体**，成功获得目标产物。而在**第五章**中，则是面对**多卤代的底物/中间体**，进行**选择性地 C-X 键偶联**，获得最终产物。

这些宝贵的经验，都证明了 QM 是合成路线设计的重要工具。QM 计算帮助我们深入理解并灵活运用起始原料和中间体的内在特性，指导我们调整合成策略，针对性地选择合适的试剂，为我们的路线设计提前多角度，多方向地探探路，最后决定哪条路线是最可靠、最可行的！



参考文献：

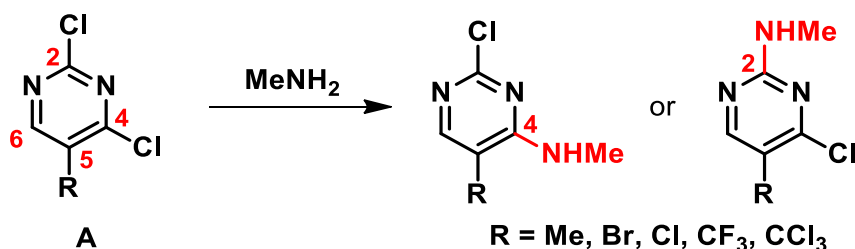
- [1] *Spartan'18 Tutorial and User's Guide*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., 2019
- [2] TBABr₃: a) Macsári, I.; Paulsen, K. and Rakos, L. etc. *Compounds and Their Use for Treatment of Amyloid Beta-Related Diseases* [P]: US, 2012/122843, **2012**, A1, 50. b) Berthelot, J.; Guette, C.; Essayegh, M.; Desbene, P. L. and Basselier, J. J. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1641. c) 陈中峻, 周克瑜. 四丁基三溴化铵在有机合成中的应用. *大学化学*. **1995**, *10*, 10.



第七章 LUMO 运用进阶—如何预测亲核反应选择性

郑重, 石谷沁, 潘东, 王秋月, 卫小文

在第一章《亲核反应中 LUMO 计算的应用》的“小试牛刀”部分中我们留下了一个问题：如果将化合物 **A** 中 5 位的甲基替换成溴、氯、三氟甲基或三氯甲基时，脂肪胺的亲核反应会发生在哪一个碳原子上呢？今天我们就来公布答案（表 1），并为大家介绍 LUMO 的进阶应用！



反应位点	5-Me	5-Br	5-Cl	5-CF ₃	5-CCl ₃
2	✗	✗	✗	✓	✓
4	✓	✓	✓	✓	✗

表 1. 不同取代基化合物 **A** 的亲核取代结果

LUMO+1 能级与轨道

先介绍一下这章的主角之一：LUMO+1。LUMO+1 轨道就像是 LUMO 的一个表亲，是能量次低的未占轨道。一般来说 LUMO+1 能级和 LUMO 能级有一定的能量差，所以我们在预测亲核反应时，一般都是优先考虑能量最低的 LUMO 轨道。但是当 LUMO+1 轨道的能量与 LUMO 轨道相对接近时，会对反应结果产生怎样的影响呢？

让我们通过对上述反应的预测与解析，来回答这个问题。

首先我们来回溯一下第一章的分析过程。

从图 1 所示的 LUMO/LUMO+1 的能级与轨道图中可以看到，当 C5 位是甲基时，LUMO 显示 C2 位无 lobe 覆盖，而 C6 位和 C4 位都有 LUMO lobe，均会参与亲核反应。但由于胺对 C6 位的烷基化过程是可逆的，因此只会得到 C4 位的产物。将 C5 位的甲基换成氯或溴时，LUMO 轨道的分布相似，同时 LUMO 与 LUMO+1 的能量差也都较大，因此我们只需要考虑它们的 LUMO，并推测 5-Br 和 5-Cl 的化合物 A 均会选择性地发生 C4 位亲核取代。

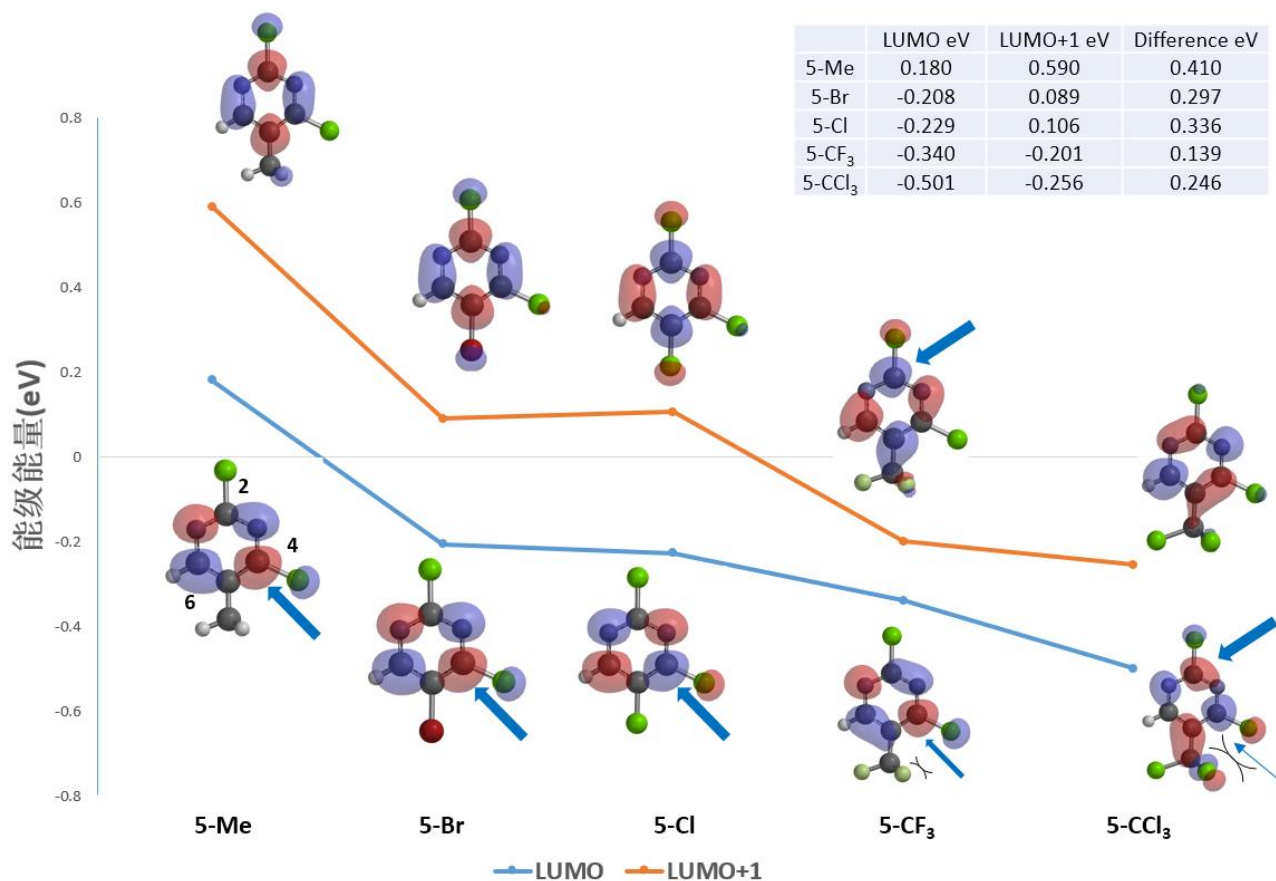


图 1. 不同取代基化合物 A 的 LUMO 和 LUMO+1 能级及轨道图

当 C5 位的取代基变成三氟甲基时，LUMO 轨道的分布较之前的三种取代基发生了明显变化。其中 LUMO lobe 延伸到了 C2 上，表明 C2 也开始有参与亲核反应的可能性。这个底物还有两个独特之处：首先，LUMO 与 LUMO+1 能级的能量差很接近，需要进一步参考 LUMO+1 能级——我们可以看见在该能级下 C2 上亦有明显的 lobe 覆盖；其次，三氟甲基和进攻 C4 位的亲核试剂存在空间位阻效应。因此我们推测 5-CF₃ 的化合物 A 会丧失亲核取代的选择性，同时获得 C2 和 C4 位的取代产物。

当 C5 位的取代基变成三氯甲基时，LUMO 与 LUMO+1 的能级差再次扩大，我们优先考虑 LUMO 能级。此时，C6 位已经没有 LUMO lobe，仅剩 C4 和 C2 位参与亲核反应。5-CCl₃ 对 C4 位的位阻效应会比 5-CF₃ 更明显，因此推测我们很可能只会获得 C2 位的亲核取代产物。

在这一系列的例子中，可以看到 QM 运算会充分考虑不同取代基对杂环产生的影响，并体现在分子轨道的分布与能级差的变化上。通过有针对地考察 LUMO 和 LUMO+1，我们就能很好地解释以及预测，二氯嘧啶或类似化合物参与亲核取代反应时的选择性问题。

利用 LUMO 推测得出合理的反应机理

根据 LUMO 分子轨道的分布，我们可以判断亲核反应优先发生的位点，以此为依托，还能进一步推测出更合理的反应机理。

在大学教材"杂环化学"第二版中，作者为了解释化合物 B 的氨基化反应^[1]，提出了一个如下图 2 所示的机理：首先在强碱作用下消去溴化氢，并进一步攫氢形成苯炔阴离子；然后氨基钠对苯炔进行亲核加成，得到最终的氨基嘧啶产物。

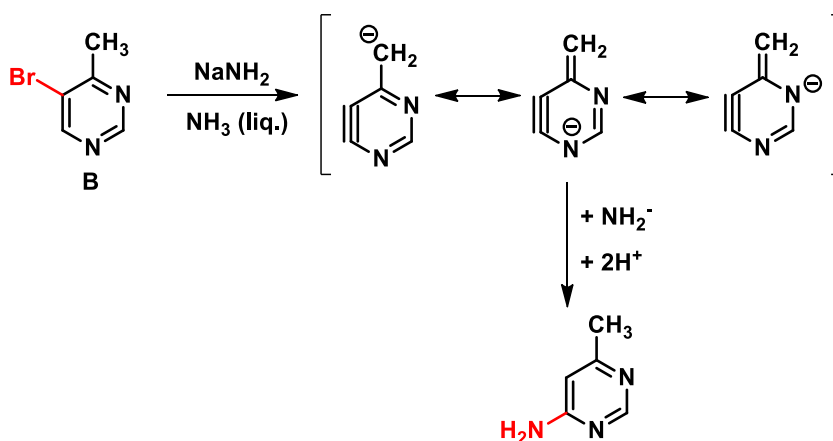


图 2. 化合物 B 的氨基化反应：生成苯炔类似物中间体

熟悉有机化学的你会不会有一种不合理的感受？一个氨基负离子进攻一个含有负离子的活性中间体？那么，是否能有更加合理的机理解释这个反应呢？以下，让我们借助量子化学计算，尝试寻找一个更合理的解释。

这一案例同样是一个亲核反应，让我们先看一下底物本身的 LUMO 和 LUMO map：

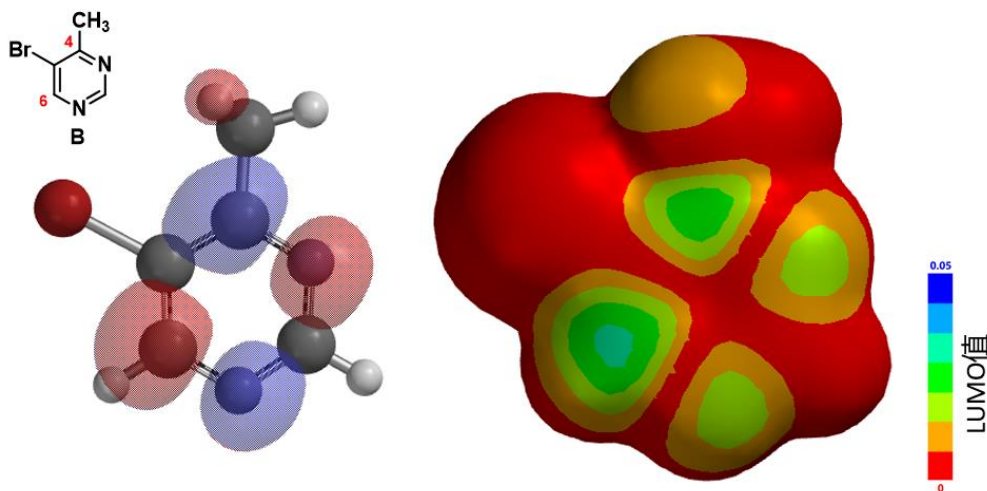


图 3. 化合物 B 的 LUMO 和 LUMO map

我们可以很清晰地看到，化合物 B 的 LUMO lobe 只覆盖了 C4 和 C6 位，和溴原子相连的 C5 上并不存在 LUMO lobe。而 LUMO map 告诉我们，C6 位 LUMO lobe 更易接近，被亲核进攻的概率更大。因此，氨基负离子容易加成在化合物 B 的 C6 位上。基于此，我们可以提出一个更合理的反应机理：生成氨基负离子中间体、离去溴化氢得到最终产物，如图 4 所示：

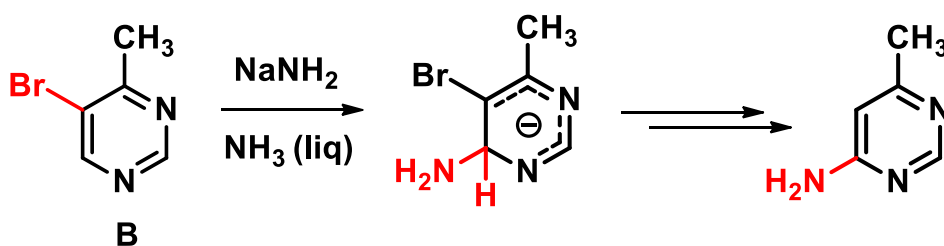
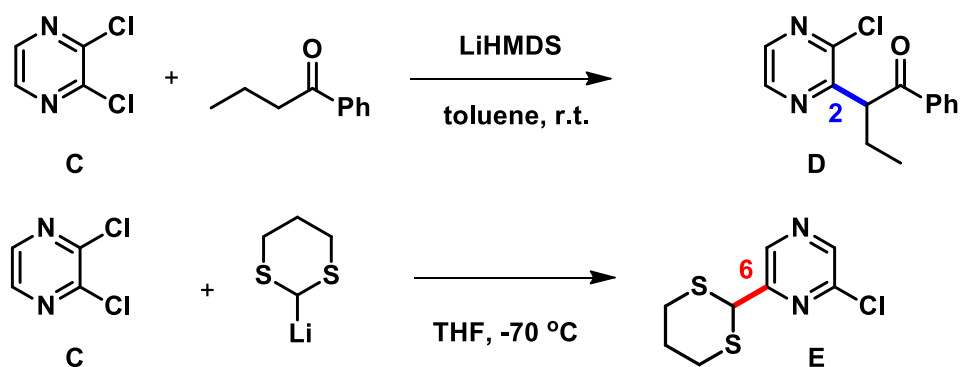


图 4. 化合物 B 的氨基化反应：生成氨基负离子中间体

总结一下，对于较为复杂的亲核取代反应的底物，我们可以优先通过 QM 计算考虑底物的 LUMO lobe 分布。当 LUMO+1 能量与 LUMO 接近时，需要同时考察 LUMO+1 lobe。同时，综合考虑底物的空间效应，参考底物本身的 LUMO map，不仅可以帮助我们合理预测反应的发生位置，还可以让我们更准确地理解反应机理。

小试牛刀

本期我们继续留一个案例供大家思考：



大家知道，化合物 **C** 和锂化的苯丁酮化合物反应会得到 C2 位亲核取代的产物 **D**。但 McDonald 等人在 2006 年的一篇发表在 *Tetrahedron Letters* 上的文献^[2]报告了化合物 **C** 与锂化二硫缩醛，通过远程取代 (*tele-substitution*) 反应，生成了 C6 位甲酰基取代的 2-氯吡嗪化合物 **E**。在此我们给出化合物 **C** 的 LUMO/LUMO+1 和 LUMO map/LUMO+1 map 的图示，聪明的你一定可以推测一下上述实验结果背后的原因！

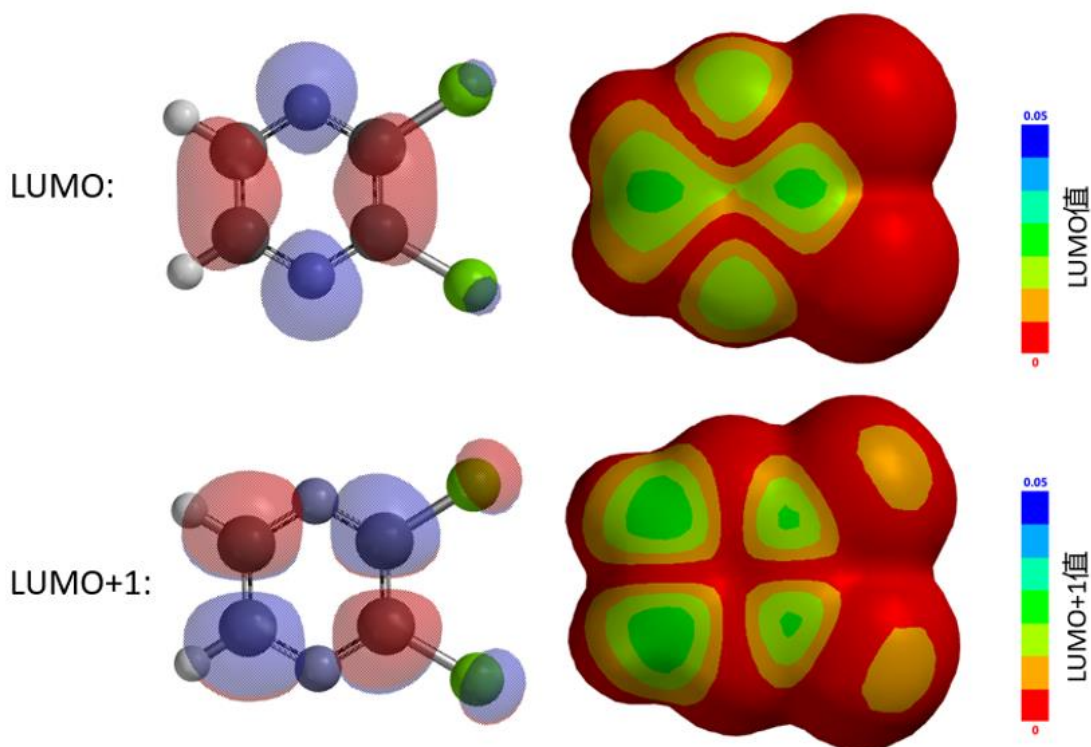
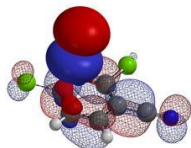


图 5. 化合物 **C** 的 LUMO, LUMO+1 能级及相应的 LUMO map, LUMO+1 map



参考文献：

- [1] J. A. Joule & G. F. Smith (1972) . *Heterocyclic Chemistry* 2nd Edition. Page 131.
 [2] J. E. Torr, J. M. Large, P. N. Horton, M. B. Hursthouse and E. McDonald. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 31-34.



第八章 站在巨人的肩膀上：哈蒙德假说

石谷沁, 王守亮, 王秋月, 卫小文

前七章的计算基本只涉及杂环底物。我们在日常实践中发现，有时仅计算底物的HOMO/LUMO还不够，需要进一步模拟反应过渡态，计算反应活化能，才能对反应选择性做出准确的预测。因此，从这章开始，会为大家介绍一些相关的应用实例。

不过今天，我们先来上一堂理论课，回顾几个支撑反应过渡态计算的重要理论。

1889年 • 阿伦尼乌斯公式 (Arrhenius Equation)

一个化学反应为什么可以发生？反应的速率为什么有快有慢？反应的选择性又是由什么因素决定的？1889年，阿伦尼乌斯最先提出了一个经验公式，总结了反应速率与温度之间的变化规律：

$$k = A e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

反应速率常数 k

指前因子 A

反应活化能 E_a

开式温度 T

理想气体常数 R

图 1. 阿伦尼乌斯经验公式

这个公式相信大家都非常熟悉了。阿伦尼乌斯提出，反应物分子需要获取一定的能量，转化成活化分子，互相碰撞才能发生反应，他将这个能量称为活化能 E_a 。通过测量反应速率随温度的变化，就可以计算出反应所需的活化能。这个公式完全从实验测量所得的参数出发，其适用范围很广。但是在微观层面，对于反应发生的具体过程，以及这个公式内的特征参数，阿伦尼乌斯并没有给出详细的描述或解释。

1935 年 • 过渡态理论 (Transition State Theory)

在这之后的几十年里，科学家们提出了很多理论，试图进一步解释阿伦尼乌斯公式，希望能直接从理论出发预测反应速率常数等。这其中，亨利·艾林等人于 1935 年提出的过渡态理论以及艾林公式 (Eyring Equation)，给出了一个更为精细的，基于统计热力学与量子力学的公式：

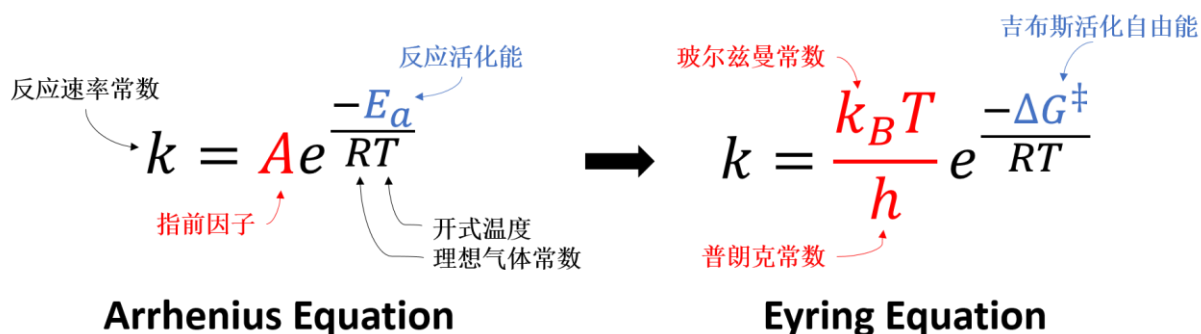


图 2. 阿伦尼乌斯经验公式与艾林统计热力学公式的对应关系

这个公式与阿伦尼乌斯公式的数学形式非常相似，但是它针对阿伦尼乌斯公式里的经验参数，给出了更具体的物理意义：

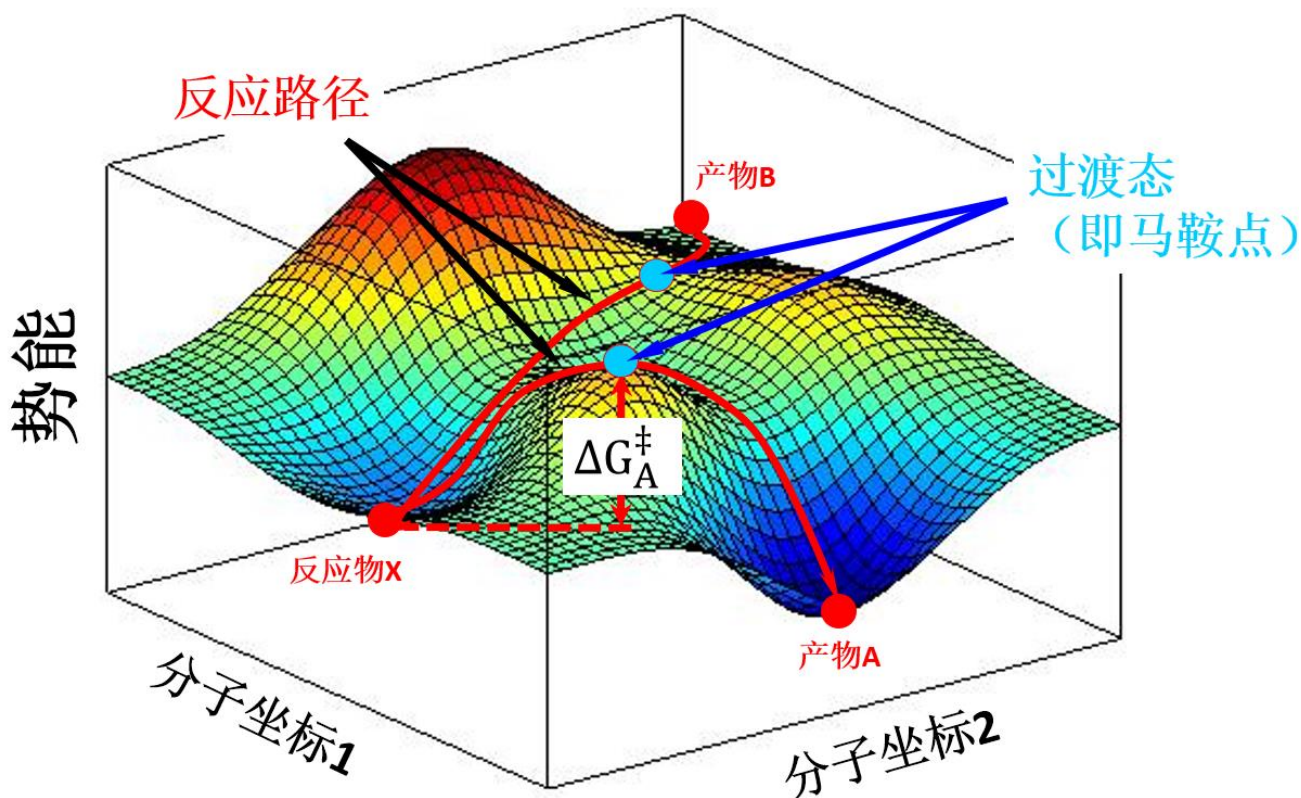


图 3. 反应物 X 通过不同反应路径生成产物 A 或 B 的反应势能示意图

1. **反应活化能**：艾林等人认为，反应不是通过简单碰撞就能发生的，而是需要反应物分子之间形成过渡态络合物。反应物分子达到过渡态所需要的能量，即为活化能。另外，过渡态理论中还引入了热力学概念，用吉布斯活化自由能 ΔG^\ddagger 指代反应活化能，以考虑焓变与熵变。而对于复杂反应，每一个过渡态都有相对应的活化能。反应物分子在接触时，分子内部结构会相互作用，整个系统的势能也会不断变化。以图 3 为例，反应物 X 以稳定的构象处于反应势能面的低谷处，经由不同的反应路径，形成高能量的过渡态，数学定义上称其为马鞍点（saddle point），然后分解得到不同产物。

2. **指前因子 A**（pre-exponential factor）：与分子振动以及过渡态的熵变有关。

过渡态理论最大的贡献，在于利用统计热力学，为宏观层面观察所得的阿伦尼乌斯经验公式，提供了一个微观层面的数学模型以及物理意义。理论上来说，根据分子的微观物理量，比如振动频率、质量等，通过构建反应势能面，就可以计算、预测活化能，找到过渡态。

1955 年 • 哈蒙德假说（Hammond's Postulate）

在实践中，构建反应势能面非常困难，但“反应过渡态”这一概念却为大家普遍接受。1955 年，乔治·哈蒙德提出了一个迄今都意义深远的假说，其原文如下：

“如果一种过渡态和一种不稳定的中间体具有连续递变的关系，而且它们的能量差别不大，那么它们之间的转变只涉及结构上微小的变动。”

进一步引申，在单步的化学反应中，如果是高度放热的反应（图 4 左），因为反应物能量远高于产物，那么过渡态的能量就会近似于反应物，其结构也会更类似于反应物；而在吸热反应中（图 4 右），产物的能量高于反应物，过渡态能量则更接近于产物，所以结构也会更像产物。

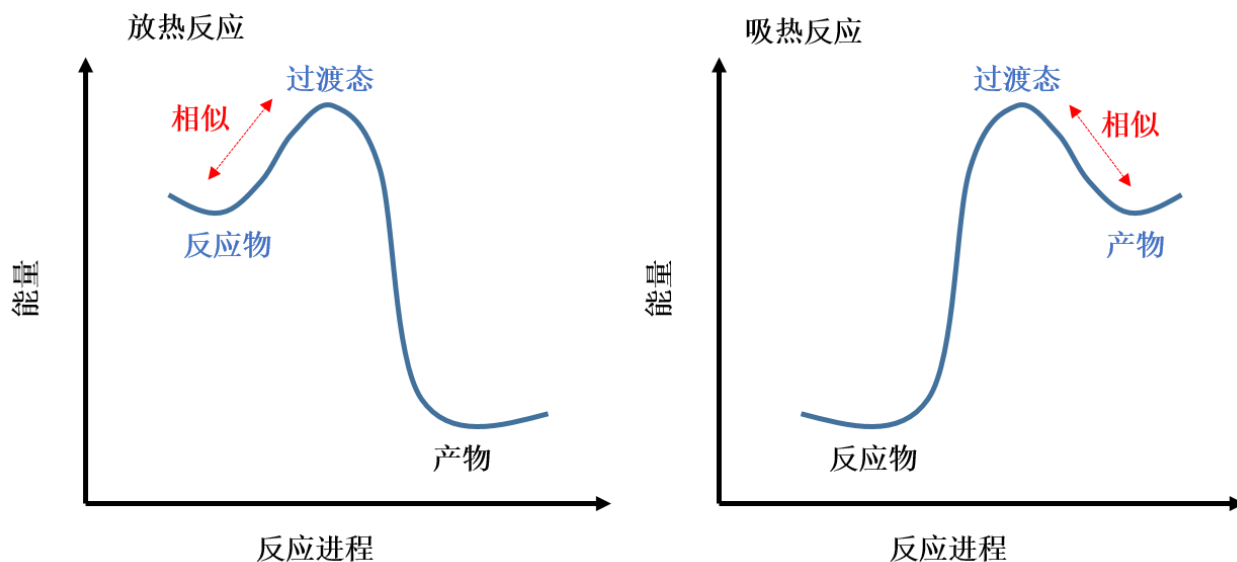


图 4. 哈蒙德假说下过渡态结构与反应物、产物的关系

反应过渡态络合物的存在时间极短，在皮秒（ 10^{-12} ）级别，转瞬即逝，实验中难以捕捉。因此，哈蒙德假说最大的意义，是为我们提供了过渡态的结构模型。在这一假说的基础上，我们可以以反应物或产物为基础，推测过渡态的结构，直接从结构出发，计算达到反应过渡态所需要的能量。

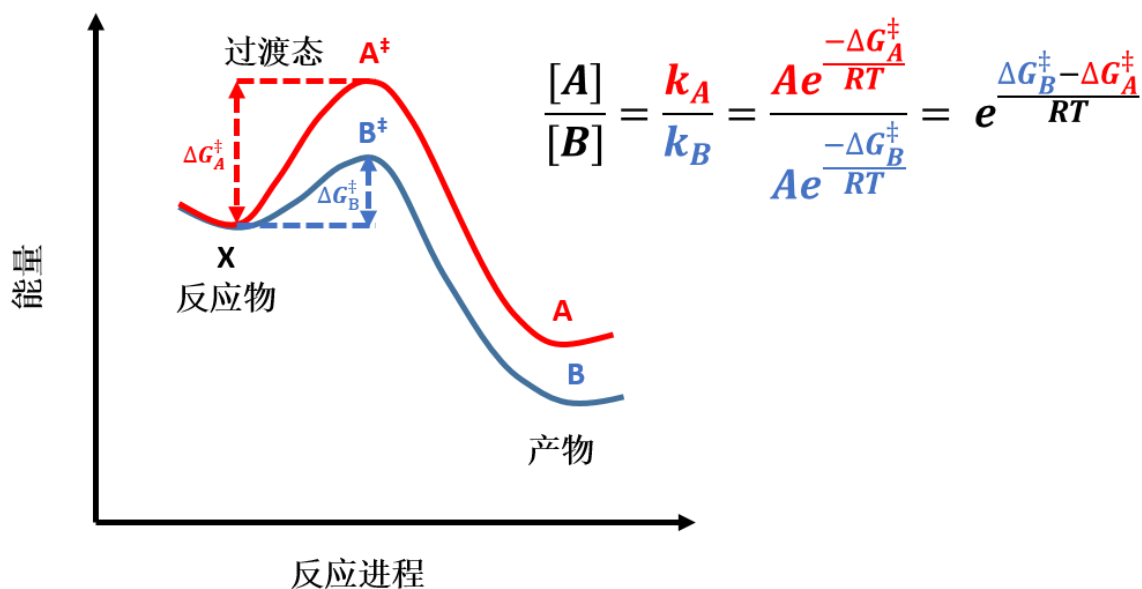


图 5. 利用反应过渡态能量差值计算反应产物比例

对于化学合成中经常遇到的区域选择性问题，我们可以通过比较不同过渡态的能量，预测不同产物比例。以图 5 的反应进程为例，反应物 X 可以经由反应过渡态 A[‡]和 B[‡]分别生成产物 A 和 B。在动力学控制的化学反应中，产物 A 和 B 的比例正比于它们各自的反应

速率 k_A 与 k_B 。这是今后的章节中，我们预测反应产物比例的主要依据。而在热力学控制的化学反应里，由于反应产物达到平衡，可以直接通过计算产物与反应物的势能差之比，预测产物的比例。

站在巨人的肩膀上

由于反应过渡态涉及到断键与成键的过程，而量子力学则是直接对分子内各电子的分布进行计算，与分子是否成键无关，因此，利用 QM 工具进行过渡态结构的模拟，有更大概率能接近真实状态，解决实验无法捕获过渡态络合物的难点，还能进一步通过研究过渡态性质，对反应结果做出预测。

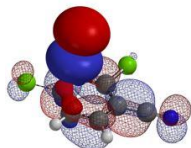
回溯这些理论的诞生，我们会发现这些耳熟能详的基本概念，凝聚了很多代化学家们的心血。从最早的实验观察与宏观测量，到提出微观层面的“反应过渡态络合物”，再从能量相近的反应物或产物，推测“反应过渡态”的结构，一步步探究化学反应的发生、进程、与机理。

现在的我们，正是站在巨人的肩膀上。将前线轨道理论、哈蒙德假说，与日益成熟的量子计算工具结合起来，通过对反应物 HOMO 与 LUMO 的计算，和过渡态的模拟，辅助化学反应预测，解决日常合成路线设计里的问题，相信这也终将会成为未来的趋势！



参考文献：

- [1] 傅献彩等编. 物理化学. 下册. 北京：高等教育出版社，2006.
- [2] Y. Wang. First principles process planning for computer-aided nanomanufacturing In J. G. Michopoulos, C. J. J. Paredis, D. W. Rose, J. M. Vance (Ed.), *Advances in Computers and Information in Engineering Research, Volume 1*. New York, NY, USA: ASME Press, 2014.
- [3] H. Eyring. *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 107-115.
- [4] G. S. Hammond. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334-338
- [5] W. J. Hehre, A. J. Shusterman, W. W. Huang. *A Laboratory Book of Computational Organic Chemistry*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., 1998.



第九章 利用活化能计算预测吡唑氮烷基化的区域选择性

王守亮, 王健, 石谷沁, 王秋月, 潘东, 卫小文

在上一章的理论课里，我们提到了利用哈蒙德假说，可以构建反应过渡态的结构，计算反应活化能，辅助预测化学反应。小伙伴们是不是都很好奇，想在实际工作中演练一下呢？

我们来看下面这个例子：化合物 **1** 的烷基化反应（图 1），该烷基化反应会得到的是 1 位还是 2 位的烷基化产物呢？如果得到的是混合物，两者的比例又会怎么样呢？

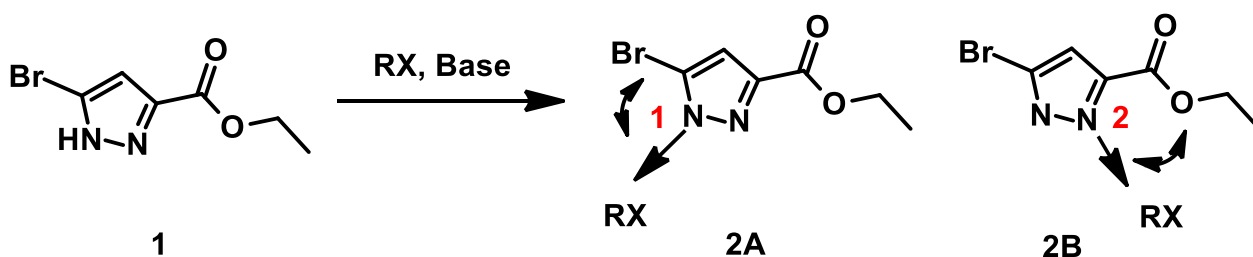


图 1. 吡唑 N 烷基化的区域选择性

带着这两个问题，我们首先分析一下该反应的进程：碱性条件下，吡唑 NH 去质子转化为 N 负离子，之后发生烷基化。

利用第三章学习的静电势图，可以比较吡唑的两个异构体中，NH 的酸性强度，判断哪个 NH 会优先和碱反应形成负离子（图 2 A 和 B）。异构体 A 中的 NH 静电势（281 kJ/mol）略高于异构体 B 中的 NH 静电势（266 kJ/mol），但差异并不显著；而且在这个案例中这点也并无太大意义，因为 NH 去氢后，负离子在两个氮原子上是离域的，因此负离子状态下，两个 N 原子上的 HOMO lobe 大小也非常接近（图二 C）。

所以，在这个案例中，仅凭静电势图和 HOMO 分布难以判断反应的选择性。同时，由于两个氮原子的邻位分别有不同的取代基，会带来不一样的电子效应和位阻效应。因此我们需要进一步分析，来预测产物情况。

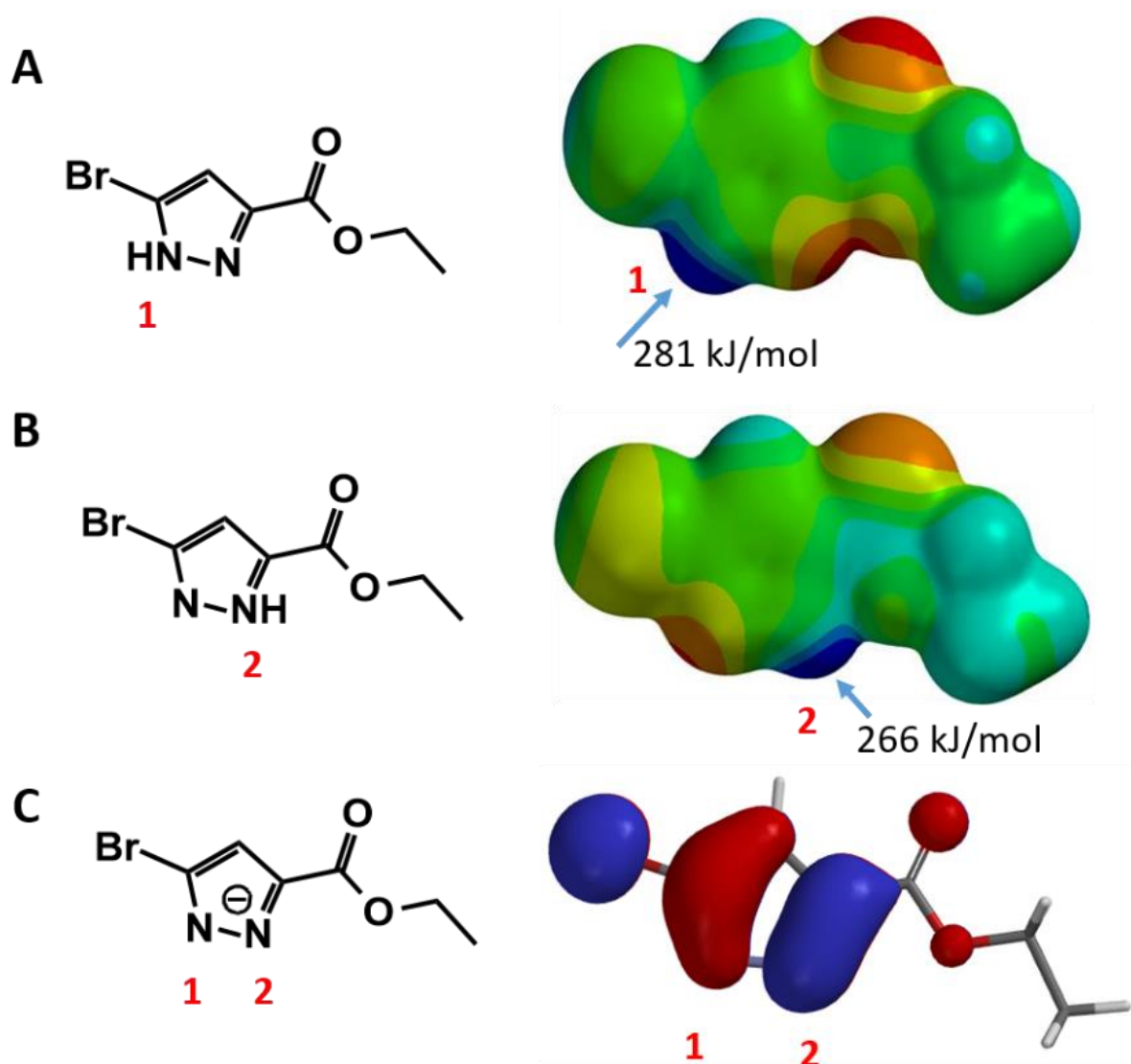


图 2. A 和 B: 化合物 1 两种异构体的静电势图。C: 化合物 1 去氢后负离子的 HOMO 示意图

活化能计算

现在，有请本章节的主人公——活化能计算（Reaction Energy Profile），隆重登场！

活化能计算的基本概念是通过 QM 模拟反应成键或断键的过程，寻找反应过渡态，得到反应的活化能值，利用活化能的大小判断反应的难易，并利用活化能差值计算出不同产物的比例。

再来看我们的例子，吡啶化合物 1 的烷基化反应为典型的 S_N2 反应，其机理为 N 负离子逐渐接近卤代烷烃，形成 C-N 键，同时发生 C-X 键的断裂。

建立反应模型

以 CH_3Br 为反应物，我们分别在 CH_3Br 的 C 原子与化合物 1 的 N1 或 N2 原子之间模拟 C-N 键的形成，即定义 C-N 之间的距离，从彼此无相互作用的远距离 3.8 Å，逐渐接近至进入共价键作用范围的 1.9 Å，计算这一过程中，系统能量的变化（图三）。

我们发现 C-N 原子间的距离缩短至 3.0 Å 时，系统能量开始上升，说明反应物分子开始相互作用。键长缩短至 2.1 Å 左右时，能量达到最高点，反应物分子形成了过渡态络合物。之后 C-N 之间逐渐形成稳定的共价键，C-Br 键断裂，系统能量降低，烷基化反应趋于完毕。

利用反应活化能差预测产物比例

通过计算，我们发现 N1 位置发生烷基化反应所需的活化能约为 10.77 kcal/mol，N2 位置发生反应的活化能约为 9.24 kcal/mol（图 3）。N1 位烷基化所需要的活化能比 N2 位的要高，说明反应更容易发生在 N2 位上。

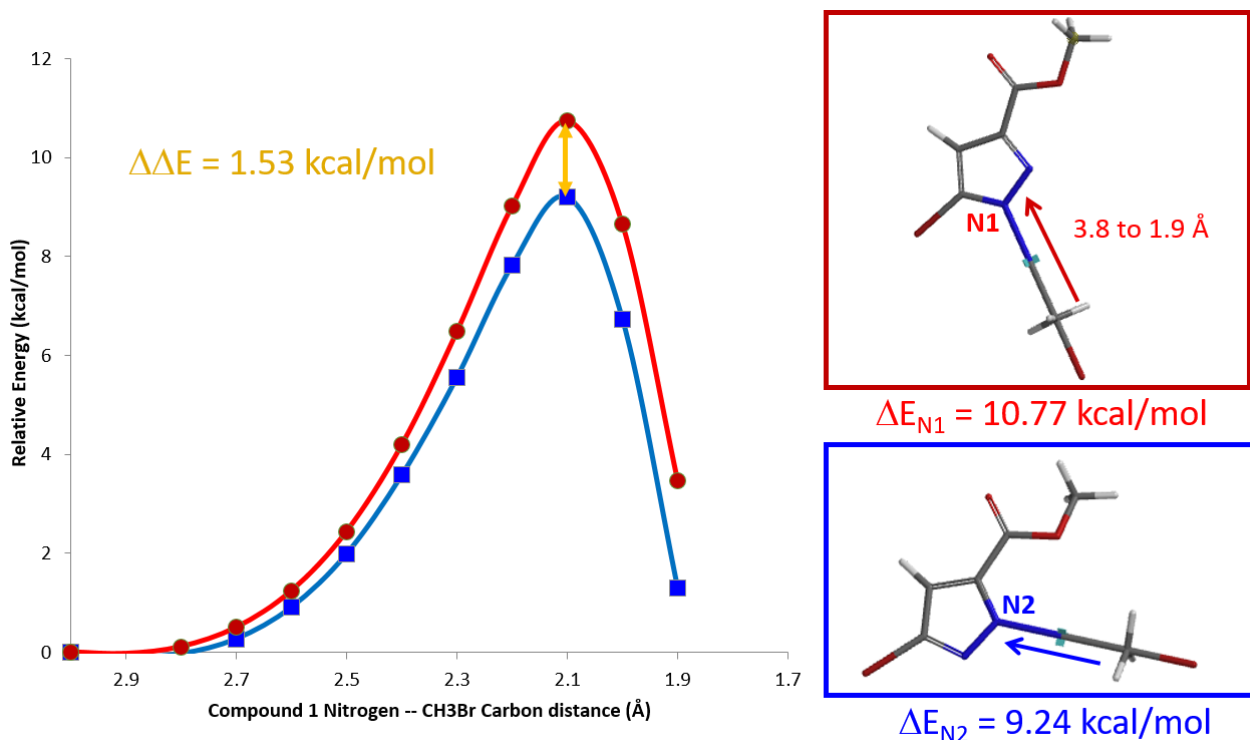


图 3. N1（红）、N2（蓝）活化能以及二者的活化能差值

根据两个反应活化能的差值，我们可以进一步利用阿伦尼乌斯公式（图 4）定量计算两个产物的比例（具体推导可详见第八章《站在巨人的肩膀上：哈蒙德假说》）。根据图三，N1 与 N2 位烷基化反应的活化能差值 $\Delta E_{N1} - \Delta E_{N2}$ 为 1.53 kcal/mol，代入图 4 公式后，可以计算得到 25°C 时，N2 位产物与 N1 位产物的比例约为 13:1。

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$$

$$\frac{[N2]}{[N1]} = \frac{k_{N2}}{k_{N1}} = \frac{Ae^{\frac{-\Delta E_{N2}}{RT}}}{Ae^{\frac{-\Delta E_{N1}}{RT}}} = e^{\frac{\Delta E_{N1} - \Delta E_{N2}}{RT}}$$

图 4. 利用阿伦尼乌斯公式计算产物比例

反应活化能差值带来的启示

有些小伙伴们可能觉得数学已经离自己很遥远了，看到这样的公式有点眩晕。

这里我们总结出一个表格（表 1），只需代入两个反应的活化能差 $\Delta\Delta E$ ，简单对比一下表格的数据，就可以得到两个产物的大概比例了，是不是方便了很多？

$\Delta E_1 - \Delta E_2$ (kcal·mol ⁻¹)	$(\Delta E_1 - \Delta E_2)/RT$	N2/N1 product ratio	T (°C)
0.0	1.000	1:1	25
1.4	2.364	11:1	25
1.4	1.793	6:1	125
2.8	4.728	113:1	25
4.2	7.092	1201:1	25

表 1. 不同活化能差值得到产物的比例

当然，影响反应速率的因素分为内因与外因。

内因主要是反应物的性质，以及不同的反应位点和环境，需要不同的活化能。除此之外，外因也是影响反应的重要因素，如温度、溶剂、浓度、压强、催化剂等。

如表一所示，当反应的活化能差值为 1.4 kcal/mol 时，如果反应温度为 25°C，类似室温条件时，两个产物的比例为 11:1；当提升反应温度到 125°C，类似加热条件时，两者的比例则下降为 6:1。

我们在实践中发现，当活化能差值在 1.4 kcal/mol 附近时，我们可以根据经验，调节温度、溶剂等外部条件，控制产物的比例，以获取我们的目标产物。如果计算预测的活化能差值在 3 kcal/mol 以上甚至更高，那原产物比例则高达 100:1 及以上，逆转反应本身的偏好将非常困难，此时就需要调整思路，利用不同的反应机理或者重新规划反应顺序，以获得目标产物。

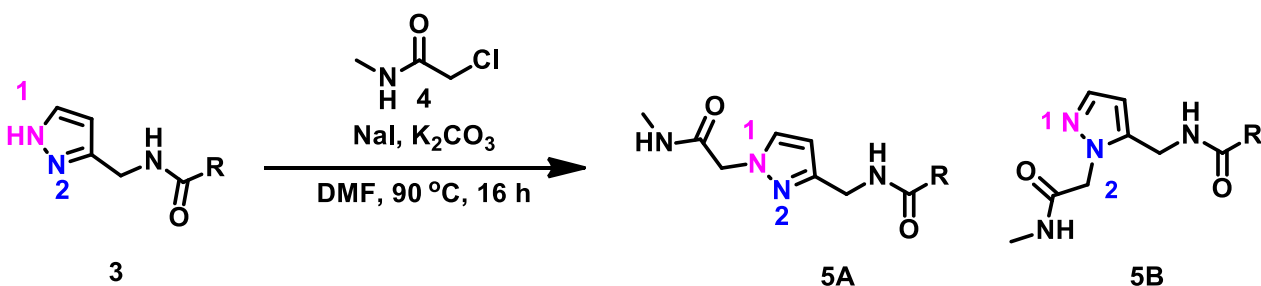
理论是要通过实践来检验的，那么具体的实验的结果是什么呢？我们在 25°C 下反应时，发现 N2 烷基化和 N1 烷基化两种产物的比例约为 10 : 1，和我们计算的结果很接近！

总结一下，通过模拟 C-N 键的成键过程，我们找到了反应的过渡态，进而得到了反应活化能的差值，计算得到产物的比例，成功预测了吡啶氮烷基化的选择性偏好。

怎么样？通过本章节的学习是不是对活化能计算的应用有了一定的了解？结合 QM 的计算，不仅能帮助我们深入地理解和印证课本中学习的理论，还能将这些理论与计算，变成我们合成人员手中一个强有力的工具。

小试牛刀

本章结束，大家有没有跃跃欲试，看看这么高大上的理论能不能在自己手里玩转呢？这里也有一个例子供大家课后思考与练习：

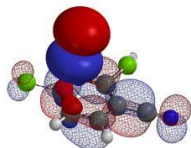


同样是吡啶类化合物 **3** 和卤代乙酰胺化合物 **4** 的烷基化反应，反应发生的位点会在哪里呢？两个底物中均出现了活泼氢，这些活泼氢会对反应的选择性产生影响吗？

目录页

参考文献：

- [1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., **2003**.
- [2] *Spartan'18 Tutorial and User's Guide*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., 2019. Pg. 116 – 118.
- [3] S. Liu & L.G. Pedersen, *J. Phys. Chem. A*. **2009**, *113*, 3648
- [4] 无机化学 第四版（杨宏孝 王建辉 著） 高等教育出版社第七章 270-279 页。



第十章 QM 在多卤素芳香底物 S_NAr 反应中的应用

魏小藏, 王秋月, 石谷沁, 潘东, 卫小文

我们在第九章知晓了活化能的概念, 并通过实例学习如何利用活化能预测吡啶氮烷基化产物情况。本章节我们再分享一个 QM 在多卤素取代芳香底物的 S_NAr 反应中的应用实例。

请大家根据前面 QM 魔法小课堂学过的知识思考: 化合物 (1) 在氢氧化钠/水和四氢呋喃溶液的条件下, 主产物会是什么呢?

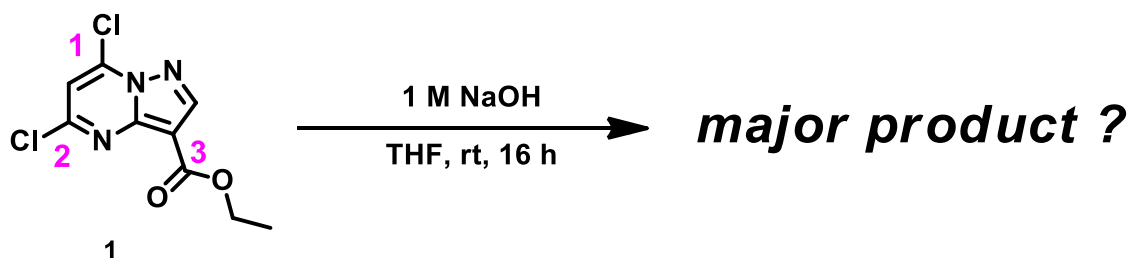


图 1. 多卤素化合物 (1) 的 S_NAr 反应

基于经验, 我们会发现化合物 (1) 在该反应体系中有三个反应位点。吡啶环上的 C1 位, C2 位, 以及酯基部分的 C3 位。

小伙伴们是否会在第一时间认为 C3 位酯基会优先水解成羧酸呢?

哈哈, 想知道正确答案么? 先不告诉你, 我们慢慢揭晓谜题!

利用 LUMO 初步分析底物反应位点

首先, 我们根据前面几章学到的 QM 内容, 第一时间想到计算化合物 (1) 的 LUMO 对不对?

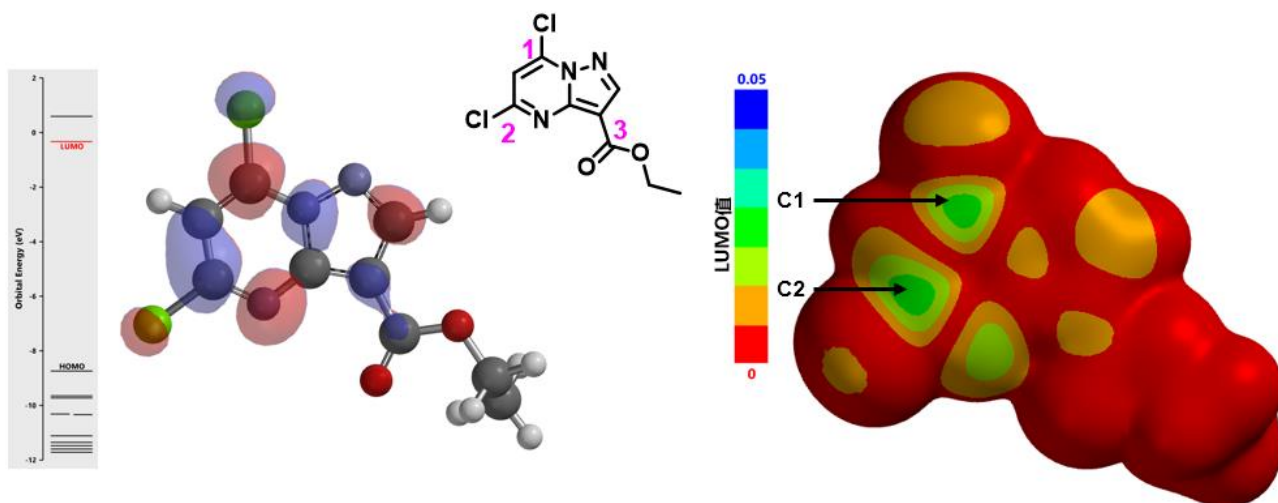


图 2. 化合物 (1) 的 LUMO 示意图 (左) 和 LUMO Map 示意图 (右)

想法非常的棒!

根据第一章的内容：LUMO 可以用来预测亲核反应的优势位点。在这个实例中，我们知道 OH^- 作为亲核试剂，会进攻底物中 LUMO lobe 最大的碳。从图 2 可知，C1 位和 C2 位有很明显的 LUMO lobe 覆盖，但是 C3 位的酯基却没有 LUMO lobe 显示。这种情况下，酯基优先水解的可能性就排除掉了，我们揭开了第一层面纱！

那么接下来，C1 和 C2 哪个位点更容易发生反应呢？图 2 显示，两个位点 LUMO lobe 覆盖面积大小相近，进一步比较 LUMO Map 发现 C1 位与 C2 位的 LUMO 值也很接近，无法明确判断。

此时我们考虑运用第九章活化能计算的方法，通过计算在 C1 和 C2 发生 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应所需活化能的大小来比较两个位置发生反应的难易。尝试揭开最后一层面纱！

利用反应活化能差预测产物情况

基于经验，为避免高估氢键作用，我们用 Br^- 代替 OH^- ，来计算这两个反应位点的活化能。

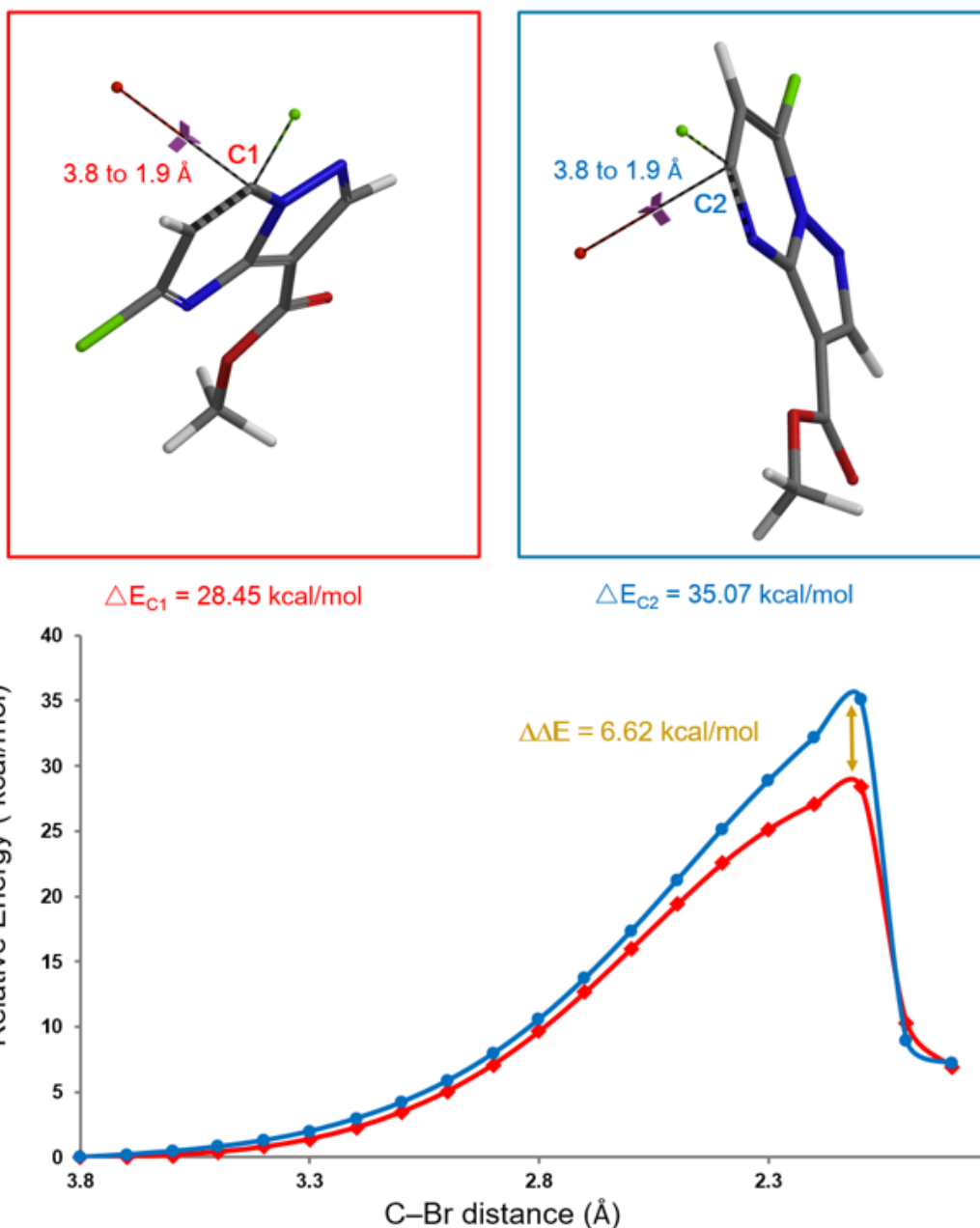


图 3. c1 (红)、c2 (蓝) 活化能以及二者活化能差值

通过计算我们发现 C1 发生反应所需的活化能小于 C2 发生反应的活化能，C1 位更容易发生反应。两个位点所需活化能差 $\Delta \Delta E = 6.62 \text{ kcal/mol}$ 。从表 1 可以知道该反应体系下，基本只能得到 C1 位反应产物。

$\Delta E_2 - \Delta E_1 \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	$(\Delta E_2 - \Delta E_1)/RT$	C1/C2 product ratio	T (°C)
0.0	1.0	1:1	25
1.4	2.4	11:1	25
2.8	4.7	113:1	25
4.2	7.1	1201:1	25

表 1. 不同活化能差计算得到产物的比例

实验结果如何呢？

我们用事实说话：在 25°C，化合物（1）在 1M 氢氧化钠水溶液，四氢呋喃作为溶剂的体系中，C1 位优先发生 S_NAr 反应，而 C2 的氯和 C3 位的酯基都得以保留，得到唯一的产物：化合物 2^[1,2]（如图 4 所示）。

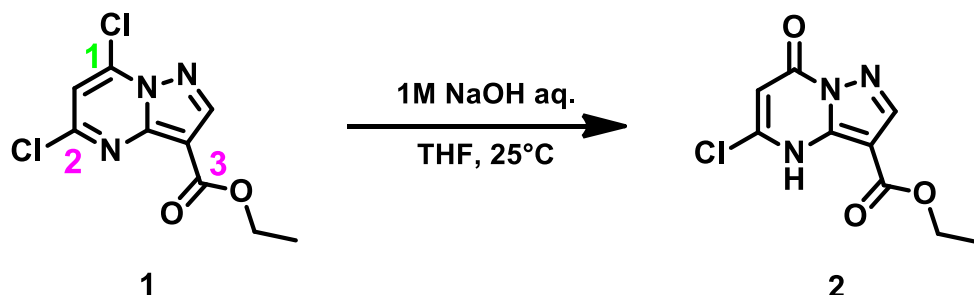


图 4. 多卤素化合物（1）的 S_NAr 反应结果

我们再次综合利用所学的 QM 知识，提前预测到反应优势产物。这样的思路是不是对您解决化学问题有帮助？

总结一下，对于多卤素芳香底物，我们首先通过计算 LUMO 和 LUMO Map，预测潜在的反应位点及各位点发生反应的优先性。如果不能很好确定位点选择性，或者想进一步预测产物比，我们可以通过计算活化能达到目的。利用 QM 计算不同位点发生反应所需的活化能，所需活化能越小，该位点发生反应需要跨越的能垒越低，反应越易进行。通过计算两者之间的活化能的差值，运用阿伦尼乌斯公式，可以进一步计算出两个产物之间的比例。

小试牛刀

一如既往地提供一个案例供大家思考，以下三个吡啶氯代物中，哪个化合物更易发生 S_NAr 反应？

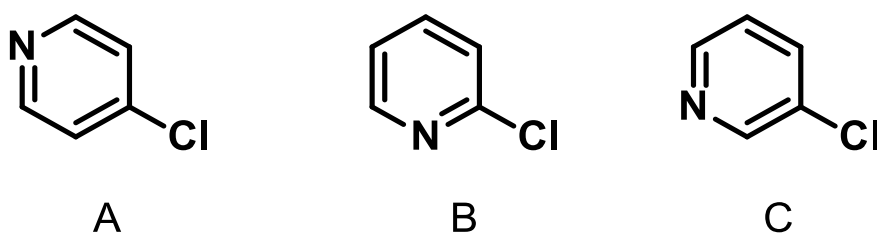


图 5. 不同位点取代的吡啶氯代物

下图是三个化合物的相对活化能值，根据本章节所学知识，是不是瞬间就可以给出答案？

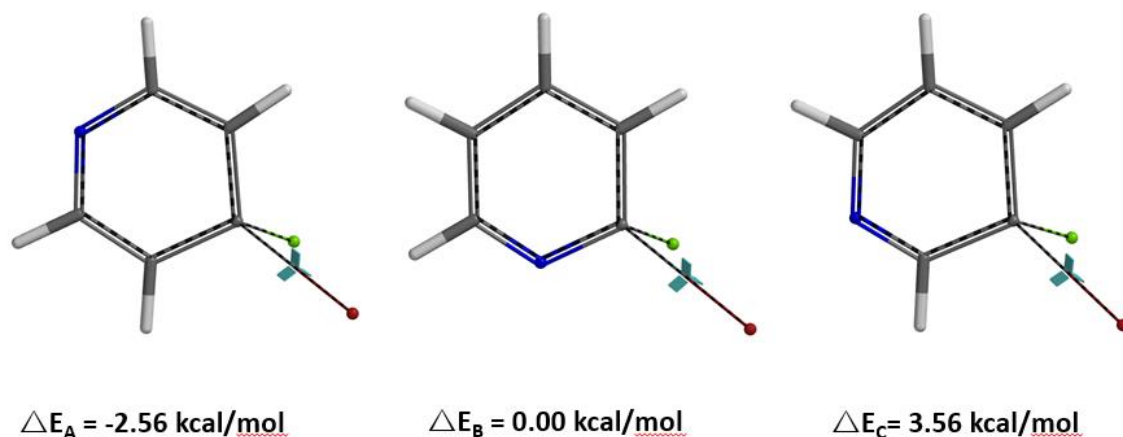


图 6. 不同位点取代的吡啶氯代物相对活化能之差

那么我们又有一个新问题了：为什么 4-氯代吡啶会比 2-氯代吡啶活性更高呢？^[4]



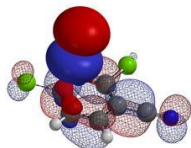
参考文献：

[1] R.K. Robins, G. R. Revankar, et al. *J. Heterocyclic Chem*, **1985**, *22*, 601.

[2] J.R. Zbieg, P.P. Beroza, J.J. Crawford, WO2019232216

[3] J. A. Joule & K. Mills. *Heterocyclic Chemistry 5th Ed.* Chichester, West Sussex, UK: Blackwell Publishing Ltd., **2010**. Pg. 117-118.

[4] Hint: Compare and contrast the LUMO and LUMO+1 of the chloropyridines.



第十一章 利用 QM 计算 ^{13}C NMR 辅助解析反应产物位置异构

谭大金, 陈永胜, 石谷沁, 王秋月, 卫小文

在有机合成中, 对于有区域异构的反应, 通常会得到两个或多个区域异构的产物, 那么确定产物的结构就成了有机化学家们的头等大事。化学家们常常用各种二维核磁来确定其结构。但在工作中大家是不是会经常遇到, 二维核磁中你期待的各种相关信号都没有出现的情况, 这时你会不会感到很无助? 盼望有一种工具, 能提供客观、可靠的数据来解决这个问题?

本次 QM 小课堂我们给大家介绍一种方法: 利用量子力学 (Quantum Mechanics) 计算 ^{13}C NMR 数值, 和实验实际测得产物的 ^{13}C NMR 数值的差值比较, 来辅助解析分子结构问题。

利用 QM- ^{13}C NMR 解析小分子产物异构体

下面图 1 所示 Chan-Lam 反应的两种产物 (A 和 B) 的结构该如何确定呢?

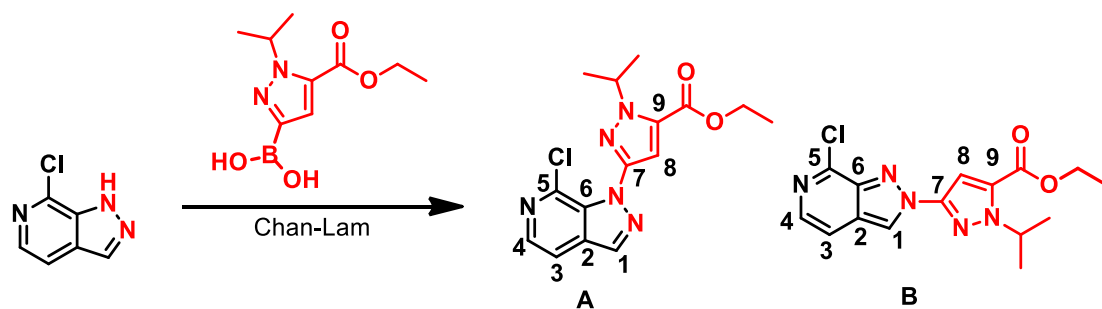


图 1. 吡唑 N 的 Chan-Lam 偶联反应的区域选择性

化学家们, 你们的第一感觉是不是赶快送一个二维核磁?

可是对于这两个产物, 二维核磁上却没有找到相关的 C-H 或 H-H 信号, 该怎么办呢? 是不是有点六神无主的感觉?

我们建议用 QM 来解决这个问题。通过 Spartan 软件对 **A** 和 **B** 进行 NMR 计算^[1]，分别得到异构体 **A** 和 **B** 的碳谱，然后用计算所得到的碳谱和核磁仪器测定的产物 **1** 和 **2** 的碳谱进行一一比较，找出与计算数据最接近的结构，从而进行化合物结构的精准分配。

先来看看实验中得到的产物 **1** 的核磁仪器测定值分别和 **A**、**B** 结构计算值之间的差值（表 1）。从数据差值来看，产物 **1** 的结构显然更接近异构体 **A**。

C#	(1) Experimental ¹³ C Chemical Shift, CDCl ₃	Structure A Calculated δ	Difference	Structure B Calculated δ	Difference
1	134.7	134.0	0.7	123.0	11.7
2	130.3	131.3	1.0	125.8	4.5
3	114.0	114.2	0.2	112.8	1.2
4	138.7	139.0	0.3	138.8	0.1
5	134.3	134.9	0.6	146.4	12.1
6	133.9	135.9	2.0	144.9	11.0
7	132.1	145.5	13.4	148.1	16.0
8	108.5	114.7	6.2	105.3	3.2
9	144.2	134.3	9.9	134.1	10.1

表 1. 实验产物 **1** 的测定值分别与产物 **A** 和 **B** 的 QM 计算碳谱值的差异 (Spartan'16)

备注: 绿色: $\Delta < 2$ ppm, 蓝色: $2 \leq \Delta \leq 10$ ppm, 红色表示: $\Delta > 10$ ppm。

|Difference| 表示实验值与计算值之差的绝对值。下同。

同样，我们再来看看实验产物 **2** 的实验测定值分别和 **A**、**B** 异构体计算值的比较结果（表 2），从数据误差结果来看，产物 **2** 的结构显然更接近异构体 **B**。

C#	(2) Experimental ¹³ C Chemical Shift, CDCl ₃	Structure A Calculated δ	Difference	Structure B Calculated δ	Difference
1	121.1	134.0	12.9	123.0	1.9
2	125.0	131.3	6.3	125.8	0.8
3	113.2	114.2	1.0	112.8	0.4
4	137.2	139.0	1.8	138.8	1.6
5	143.1	134.9	8.2	146.4	3.3
6	143.3	135.9	7.4	144.9	1.6
7	133.1	145.5	12.4	148.1	15.0
8	102.3	114.7	12.4	105.3	3.0
9	146.7	134.3	12.4	134.1	12.6

表 2. 实验产物 **2** 的测定值分别与产物 **A** 和 **B** 的 QM 计算碳谱值的差异 (Spartan'16)

通过简单的计算与比对的操作，问题得到完美解决。经过后面一系列的实验，结构也得到了进一步确证。

作为化学家的你，是不是又有了新想法——利用 QM 计算碳谱辅助确定产物结构的方法，是否也适用于复杂的结构？下面我们再分享一个文献报道的有趣案例。

利用 QM-¹³C NMR 鉴别天然产物结构

2010 年车永胜课题组在 *Org. Lett.* 杂志上报道了具有抗菌活性的 Cytosporolides A-C 的结构^[2]。该课题组报道通过文献比对，大量的二维核磁及单晶 X-衍射等复杂手段确定了 Cytosporolides A 的绝对构型。随着对该系列化合物 Cytosporolides 的深入研究，发现其抗菌活性确实不错，于是很多课题组希望对其进行全合成。2011 年，澳大利亚科学家 Jonathan H. George 等人对车永胜课题组报道的结构提出了质疑。他们认为车永胜课题组提出的结构中含有罕见且不稳定的九元过氧内酯环结构，相比较而言，George 课题组提出的六元芳基醚结构更稳定且常见（图 2 中红色标识部分）。通过一系列的数据分析及化学合成工作，George 课题组认为他们提出的结构更加吻合实验数据，于是对 Cytosporolides 系列的结构进行了修改，并发表在了 *Org. Lett.* 杂志上^[3]。详细的结构信息如下：

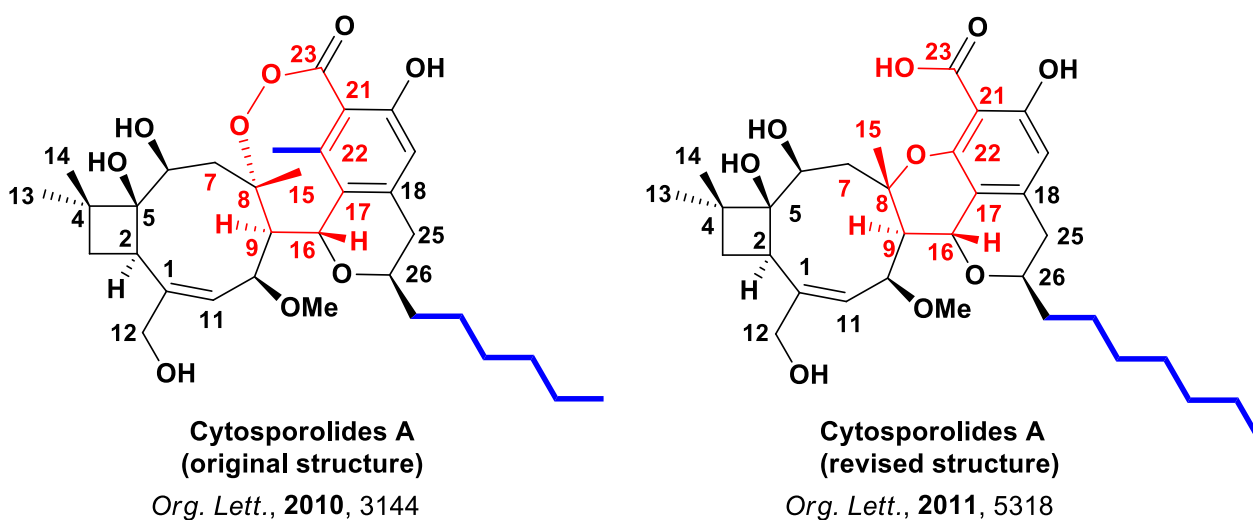


图 2. 两篇文献报道的 Cytosporolides A 的详细结构

故事讲到这里，如果你是审稿人，会怎样裁决这个科学问题呢？

根据上一个案例，对于既有实验数据，又有假设结构，再给你一个量子化学计算工具 Spartan 软件，你是不是马上有点跃跃欲试的冲动呢？

通过对这两个课题组提出的结构比较可以看出，结构上的差别主要在图二中红色标识的部分。通过对这两个假定结构进行 NMR 计算，再分别与实验数据中 C7-C9、C17-C23 及

C25 部分进行比对（表三），结果显示 QM 计算所得的 ^{13}C NMR 数据，更支持 George 课题组所提出的修正结构。

C#	Experimental ^{13}C Chemical Shift, $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$	Original 2010_Structure Calculated δ	Difference	Revised 2011_Structure Calculated δ	Difference
C7	46.2	51.9	5.7	45.8	0.4
C8	87.5	96.1	8.6	87.7	0.2
C9	49.6	66.3	16.7	46.9	2.7
C17	113.5	132.2	18.7	111.7	1.8
C18	145.3	138.6	6.7	143.5	1.8
C19	109.4	111.3	1.9	107.3	2.1
C20	163.8	156.4	7.4	166.9	3.1
C21	99.2	117.5	18.3	99.0	0.2
C22	151.0	150.5	0.5	153.6	2.6
C23	171.9	170.6	1.3	173.7	1.8
C25	34.9	30.0	4.9	34.2	0.7

表 3. Cytosporolides A 碳谱的部分实验值分别与两篇文献报道结构的 QM 计算碳谱值的差异（Spartan'18）

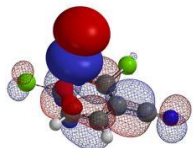
这章分享的两个案例，希望给大家提供一种新思路：通过利用 QM 计算工具，计算理论产物的 ^{13}C NMR，再和实验获得的化合物数据比较，借此辅助产物结构的解析。日常实践中，我们可以在进行实验的同时，同步建立运算，这样就能加快解析过程，还可避免很多不必要的实验室劳动，欢迎有机化学家们踊跃尝试！

这里有个小 Tip 需要提醒大家。我们系列文章里所使用的 Spartan 软件，使用了 CDCl_3 下测得的实验数据进行训练，并对计算所得 NMR 数据的进行最终修正。为了得到更严谨的比对结果，我们建议在实验中也用同样的溶剂做核磁哦！



参考文献

- [1] a. Warren J. Hehre. *Spartan'18 Tutorial and User's Guide*, Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc. 2019, Calculating NMR Spectra, Pg. 525-529, b. Warren Hehre, *J. Nat. Prod.*, **2019**, *82*, 2299.
- [2] Yongsheng Che, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3144.
- [3] Jonathan H. George, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5318.



第十二章 LUMO 助力设计二硫键 Linker

徐字金, 陈进华, 潘东, 石谷沁, 卫小文

抗体偶联药物

抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 是通过一个化学链将具有生物活性的小分子药物连接到单抗上, 单抗作为载体将小分子药物靶向运输到目标细胞中。连接抗体和药物的化学链就叫做 Linker, ADC 药物中常用的 Linker 有脲键、肽键和二硫键等。

设计二硫 Linker

今天我们来聊聊在 ADC 药物研发中, 广泛应用的二硫键 Linker。其设计理念为, 利用单抗上半胱氨酸的巯基 (mAb-SH), 与 Linker 上的二硫键进行 S_N2 类型的硫交换反应^[1], 得到目标 ADC 药物 (图 1 产物 A)。在抗体分子将药物靶向输送到肿瘤细胞后, 利用肿瘤细胞里浓度较高的谷胱甘肽将二硫键还原切断, 从而释放小分子高活性药物, 杀死肿瘤细胞。

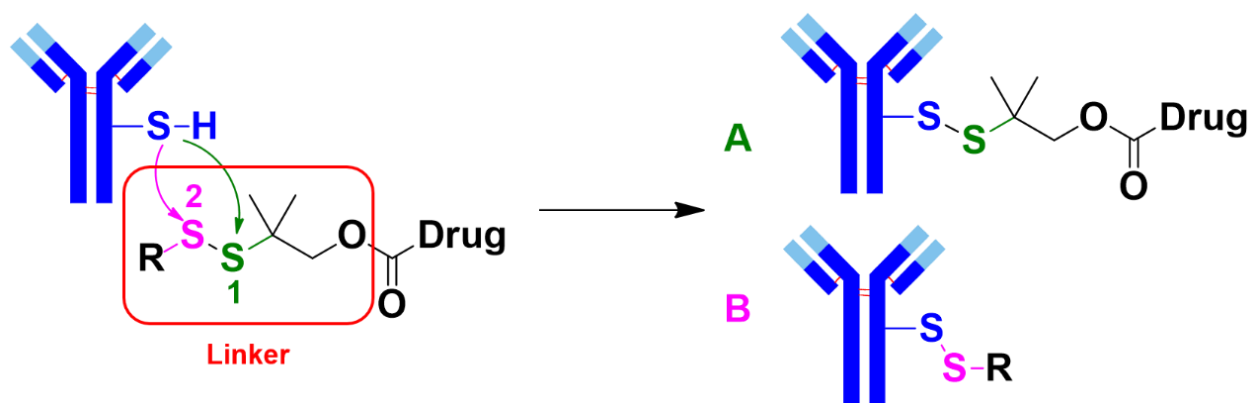


图 1. 利用硫交换反应制备二硫键连接子抗体偶联药物

为了提高二硫键 Linker 在体内循环时的稳定性, 一般会在中心硫原子 S1 的 α 位引入两个甲基^[2], 增加位阻, 避免 ADC 药物在达到目标细胞前发生非预期的解离, 造成脱靶毒

副作用。但与此同时，这会导致在 Linker 的制备过程中，mAb-SH 更容易进攻 **S2**，产生副产物 **B**（图一产物 **B**）。

我们的任务就是优化 Linker，提高目标产物 **A** 的选择性，以尽可能提高 ADC 药物的 DAR 值（Drug/Antibody Ratio，指在一个抗体上能平均装载多少个小分子药物，是 ADC 药物设计中的一重要指标）。在我们这一案例中，抗体上有两个自由的半胱氨酸巯基（mAb-SH），因此理论上，该单抗最多可以装载两个药物。换句话说，我们的目标就是使 DAR 值尽量接近 2，让单抗尽可能地满载药物，提高药效。

从传统有机化学的角度，一般我们认为如果离去基团 R-S⁻（图 1）的共轭酸的 pKa 值越小，那么 R-S 基团的离去性就越好，反应得到目标产物 **A** 就越多，DAR 就越高。但是从实验结果看（图 2），我们并没有发现 pKa 和 DAR 值之间存在相关性，所以 pKa 并不是一个合适的指标。

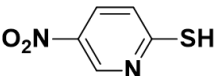
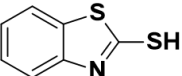
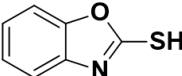
R-SH			
pKa	5.39	6.12	5.64
DAR	0.1	0.2	0.5

图 2. DAR 值与离去基共轭酸的 pKa 关系^[3]

那么如何找到一个更合适的参数来指导优化 DAR 值呢？且听我慢慢道来。

LUMO 和 DAR 值的关系

我们需要改变思路--通过提高中心硫原子 **S1** 的反应选择性，优化 Linker，提高 DAR。在硫交换过程中，作为亲电中心的硫原子 **S1**，LUMO Lobe 越大，亲核试剂（mAb-SH）与其发生反应的选择性就越好，生成的目标产物 **A** 就应该越多。

从图 3 中可以看到，当二硫键与不同的 R 基团搭配时，硫原子 **S1** 上的 LUMO Lobe 由左至右逐渐增大，相应的 DAR 值也不断增加。这样，我们就在设计二硫键 Linker 的时候就找到了一个非常重要的参考对象，硫原子 **S1** 的 LUMO Lobe。可以通过提前计算含不同取代基的 Linker 的 LUMO，来指导我们设计出更合适的二硫键 Linker。

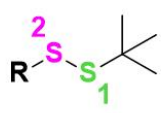
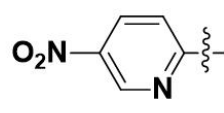
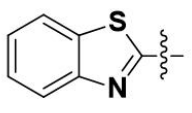
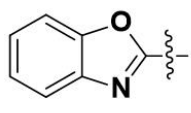
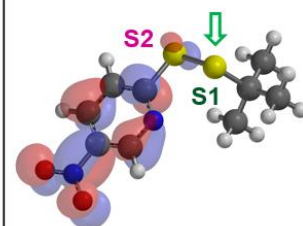
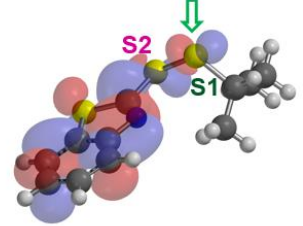
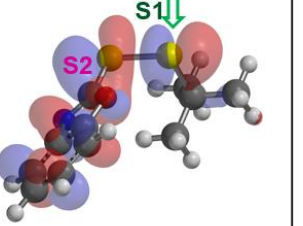
			
LUMO			
DAR	0.1	0.2	0.5

图 3. Linker 中心硫原子 S1 的 LUMO 与相应 ADC 药物的 DAR 值

利用 LUMO 指导设计高效的 Linker

根据上述总结的经验规律，我们重新设计了一系列含不同取代基的 Linker，之后利用 QM 计算分子的 LUMO 轨道，并观察中心硫原子 S1 上 LUMO Lobe 的大小，快速识别 Linker 中心硫原子的反应选择性。

最终，我们发现当取代基变为异硫脲（isothiourea）和甲基砜（MTS）时，中心硫原子 S1 的 LUMO Lobe 都很大（图 4），这预示着抗体巯基（mAb-SH）与含有 MTS 或 isothiourea 取代基的 Linker-Drug 进行硫交换时，会高选择性地进攻中心硫原子 S1，得到理想的 DAR。为避免产生有毒的硫脲（thiourea），我们把化学研究重点放在开发 MTS 上。

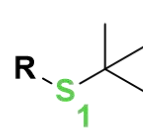
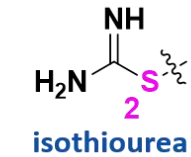
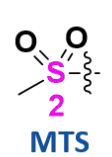
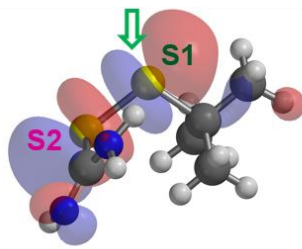
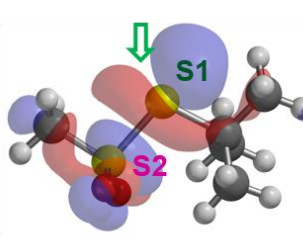
		
LUMO		
DAR	1.8	1.9

图 4. 取代基为 isothiourea 和 MTS 时中心硫原子的 LUMO 及相应 ADC 药物的 DAR 值

怀着无比激动和憧憬，我们开始了合成工作，虽然制备过程中遇到很多困难和挫折，但是为了验证这个潜在的高效 Linker，我们始终没有放弃。在经过不懈努力后，最终优化出一条路线，成功拿到了含有 MTS 的 Linker-Drug。

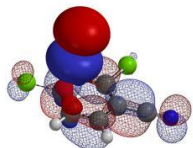
最终，我们利用 MTS Linker-Drug 进行硫交换得到的 ADC 药物的 DAR 值高达 1.9^[4]，解决了硫交换反应上一个重大的难题。

总结一下，我们发现了一个指导设计二硫键 Linker 的重要参考指标，硫原子 S1 亲电反应选择性。通过计算含不同取代基二硫键 Linker 的 LUMO 轨道，观察 LUMO Lobe 的大小，判断硫原子 S1 亲电反应选择性，并据此估算目标产物 A 的比例，给我们设计二硫键 linker 的工作提供了一条全新的思路，并成功地将 DAR 值由原来的 0.1 提高到 1.9，增加了近 20 倍！欢迎小伙伴们借鉴思路，助力更多药物设计工作！



参考文献：

- [1] Robert D. Bach, Olga Dmitrenko, and Colin Thorpe., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 12.
- [2] Ravi V. J. Chari, Michael L. Miller, and Wayne C. Widdison., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3796.
- [3] QM 小课堂第三章《利用静电势图预测分子酸性强度》
- [4] Jack D. Sadowsky, Thomas H. Pillow, Jinhua Chen, Hui Yao, Zijin Xu, and John Wai, et al., *Bioconjugate Chem.* **2017**, 28, 2086.



第十三章 影响产物立体构型的神秘因素—Factor X

王秋月, 石谷沁, 卫小文

立体选择性在有机合成反应中至关重要。提到影响产物立体构型的因素，日常考虑比较多的有电性因素，位阻因素，超共轭因素等等。本章节我们会分享一种在立体构型生成过程中起着重要作用，被早期化学家们称为“神秘因素”的 **Factor X**。

想知道 **Factor X** 的真面目？快跟上我们的节奏，一起揭晓答案！

我们从一个实例出发

大家都知道降冰片烯的环氧化反应会高选择性地得到 *exo* 产物，如图 1 所示。

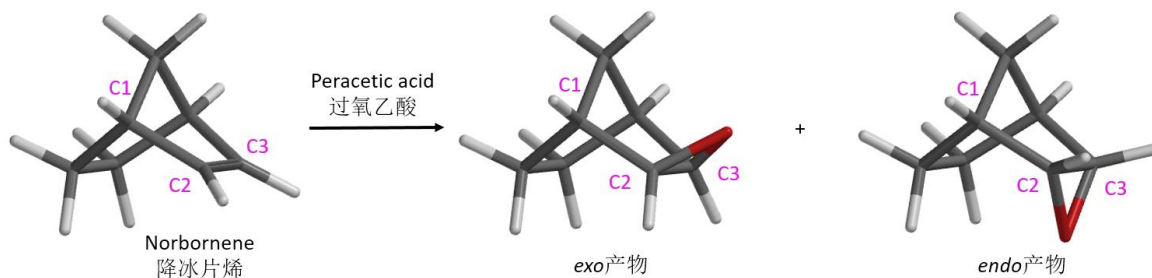


图 1: 降冰片烯的环氧化反应

我们根据 Prilezhaev Reaction 的反应机理进行 QM 计算模型构建：以降冰片烯为反应底物，过氧乙酸分别在从上/下两面进攻，模拟过氧乙酸-O 与双键两端 C2、C3 原子 O-C 键的形成。以图 2 中从下面进攻生成 *endo* 产物为例，定义 O-C 之间的距离，从彼此远离的 3.2 Å 逐渐接近至进入共价键作用范围的 1.9 Å。基于 O-C2 与 O-C3 键在形成过程有同步对称效应，后文为了便于观察，我们只对 O-C2 一面进行讨论。

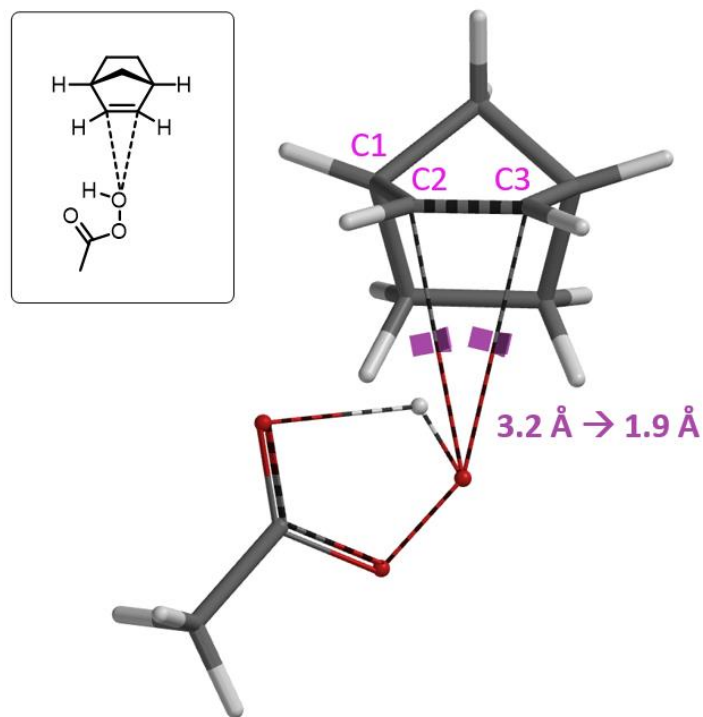
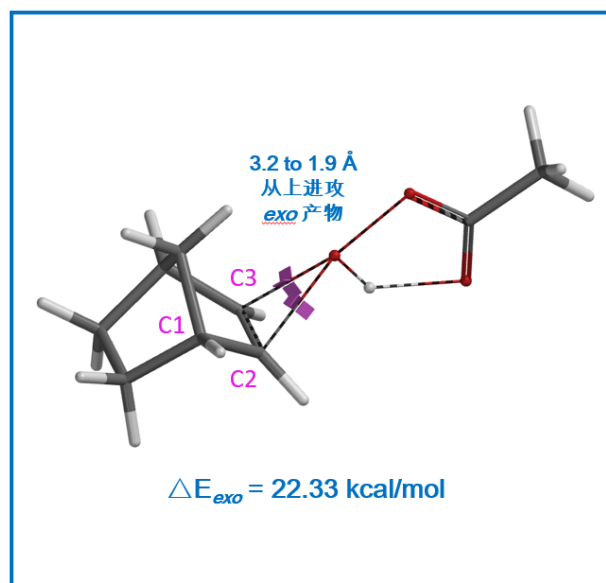
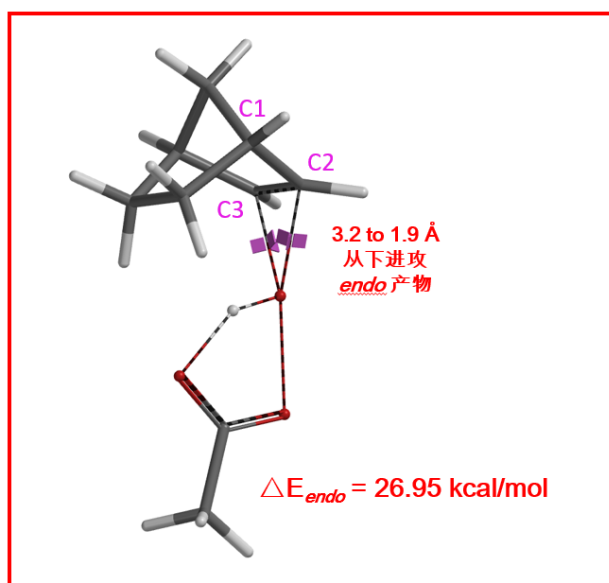


图 2: 过氧乙酸与降冰片烯双键环氧化反应的模型构建

(以从下面进攻生成 *endo* 产物为例)

通过 QM 计算可以得知 (图 3 所示), 过氧乙酸从上面进攻生成 *exo* 产物活化能 $\Delta E = 22.33 \text{ kcal/mol}$, 而通过从下面进攻生成 *endo* 产物的活化能 $\Delta E = 26.95 \text{ kcal/mol}$ 。二者差值为 $\Delta\Delta E = 4.62 \text{ kcal/mol}$, 这表明如果反应在 25°C 进行, 基本只能观察到 *exo* 产物。



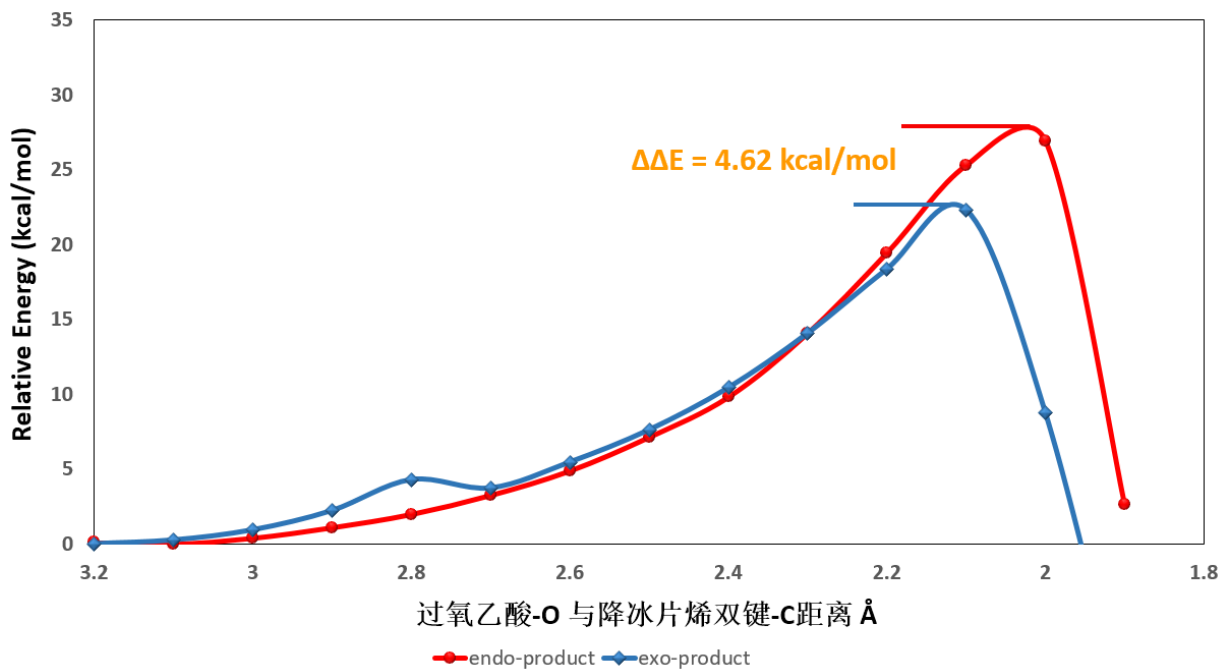


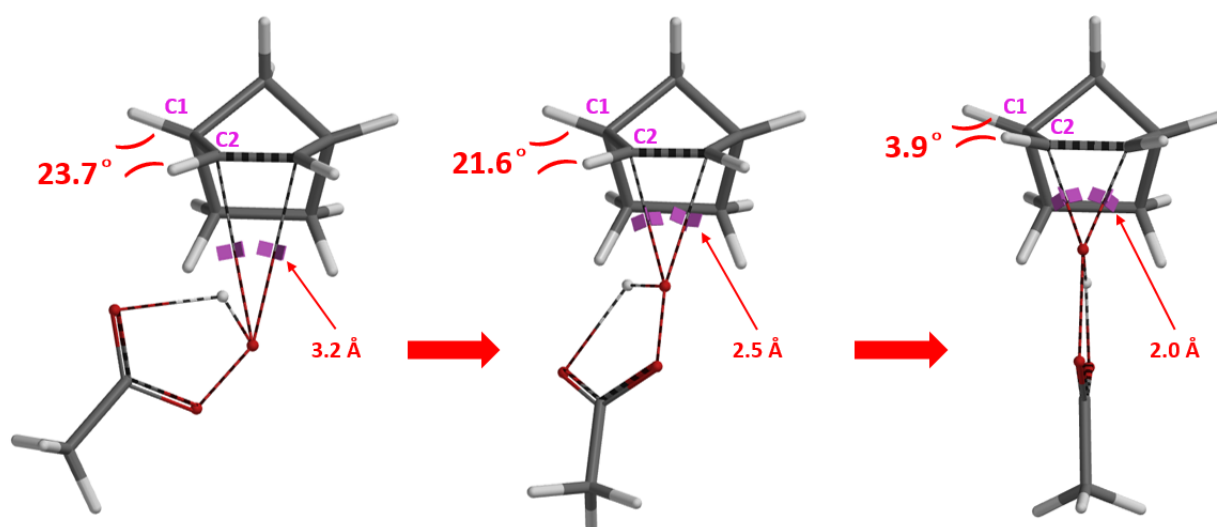
图 3: 过氧乙酸从下/上面进攻双键生成 *endo/exo* 产物的活化能示意图

那么问题来了！

是什么原因导致这 4.62 kcal/mol 的能量差呢？

我们分别选取 O-C 键长为 3.2 Å, 2.5 Å, 2.0 Å/2.1 Å 时的结构，观察反应初始状态、反应进行中、以及过渡态结构。如图 4 所示，当过氧乙酸从下面进攻时，随着反应的进行，C1-H 与 C2-H 有互相靠近、形成空间位阻的趋势；从上面进攻，C1-H 与 C2-H 会有一个彼此远离、舒缓空间位阻的趋势。这个现象所体现的，就是我们要分享的本章的主角——**扭转张力 (torsional strain)**，它就是早期被化学家们称之为 **Factor X**，影响产物立体构型的一个重要因素！

从下面进攻生成 *endo* 构型产物:



从上面进攻生成 *exo* 构型产物:

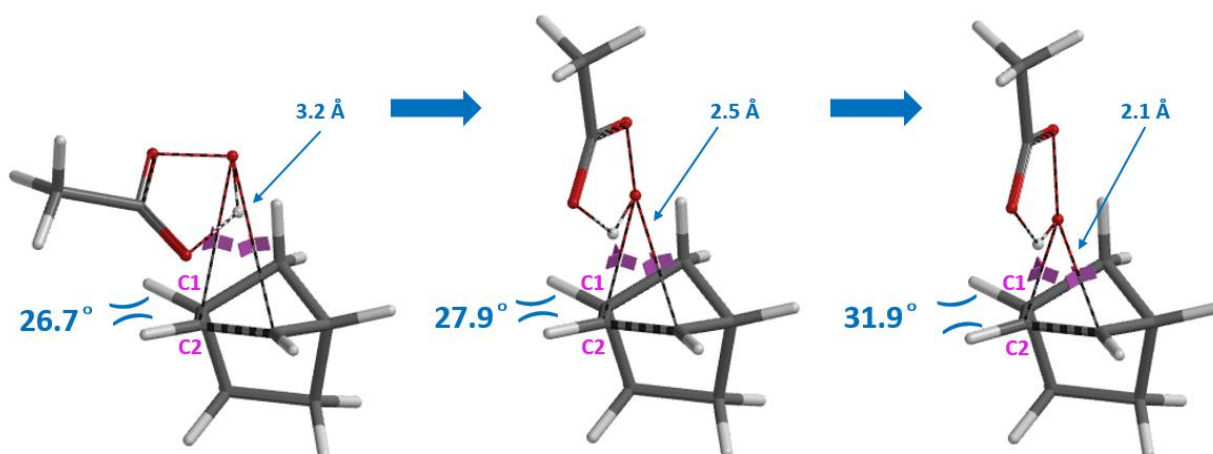


图 4: 环氧化进行中 C1-H/C2-H 扭转变化

扭转张力 (torsional strain) 是构象分析中的一种术语。我们在课本中学过乙烷在常温下存在交叉式与重叠式两种极限构象, 前者较后者内能低而稳定, 因而后者极易转变为前者, 这种分子内在的转变力称为扭转张力。

同时我们知道, 在立体化学中, 分子每三个非共线的原子都决定了一个平面, 当两个这样的平面相交时, 他们之间的角度称为二面角, 也叫扭转角。如果二面角角度相对较大, 则扭转张力相应较小, 二面角角度趋小, 则扭转张力会趋大。

对于具有扭船式稳定构象的降冰片烯来说，我们这里主要考虑烯键的 C2-H 键与邻位 C1-H 键在反应过程中的作用力。从图 4 中可以看到，从下面进攻（*endo attack*），C1-H 与 C2-H 键的二面角（ 23.7° ）逐渐变小，形成几乎重叠式（ 3.6° ）的过渡态；相比之下，从上面进攻（*exo attack*），C1-H 与 C2-H 键的二面角反而逐渐增大，从 26.7° 扩大到 31.9° ，形成交叉式的过渡态结构。烯键另一端也同时有类似的扭转张力影响及二面角变化。正是因为重叠式与交叉式相比具有更大的扭转张力，导致 *endo* 产物所需活化能比 *exo* 产物高出 4.62 kcal/mol 。

利用 QM 计算模拟反应进程，观察扭转角度，可以分析高选择性立体异构体生成的原因，也可用于路线设计中合成立体异构优势产物的策略应用。

小伙伴们想一想日常实验是否碰到过其它以扭转张力为主要影响因素的反应？大家可以通过 QM 计算来直观感受其中的乐趣！

小试牛刀

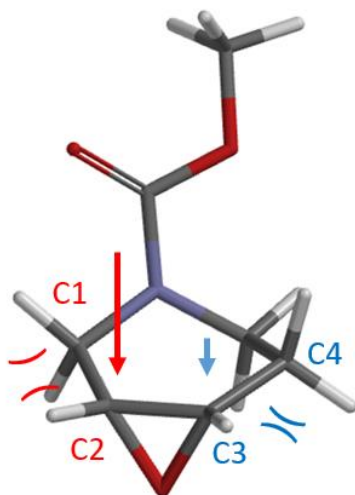
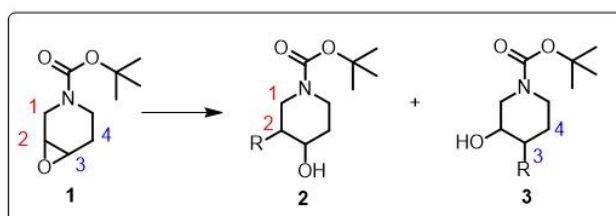


图 5：环氧化合物 1 的开环反应

我们在正文举例了一个烯键的环氧化故事，那么扭转张力在环氧化合物的开环反应中是否也会扮演重要角色呢？这里，我们留下一个小题，供您思考：

当亲核试剂进攻 C2 位，我们需要考虑 C2-H 与邻位 C1-H 的扭转张力；

当亲核试剂进攻 C3 位，我们需要考虑 C3-H 与邻位 C4-H 的扭转张力。

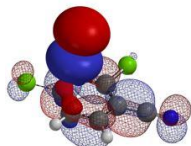


参考文献：

[1] Warren J. Hehre. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, CA, USA: Wavefunction, Inc., **2003**.

[2] H. Wang & K. N. Houk, *Chem Sci.* **2014**, 5, 462.

[3] R. D. Bach, C. Canepa, J. E. Winter, P. E. Blanchette. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5191.



第十四章 扭转扫描在药物化学中的应用

周正权, 石谷沁, 董立亭, 潘东, 卫小文

我们在第十三章学习了二面角与扭转张力 (torsional strain) 的相关知识, 本章节我们将继续给大家分享“扭转家族”里的另一个知识点——扭转扫描 (torsional scan)。扭转扫描计算对于药物化学家来说是一个很有意义的工具, 既能帮助分子设计、理解构象与药效的关系, 也能评估目标分子合成过程中可能存在的问题。

下面我们从一个实例出发, 来展示扭转扫描 QM 计算在药物化学中的应用。

扭转扫描在药物分子设计中的应用

图 1 是两个药物分子的化学平面结构, 其中萘啶酰胺 **1** 与靶标有很强的相互作用, 具有较好的生物活性, 而喹啉酰胺 **2** 的生物活性则低很多。

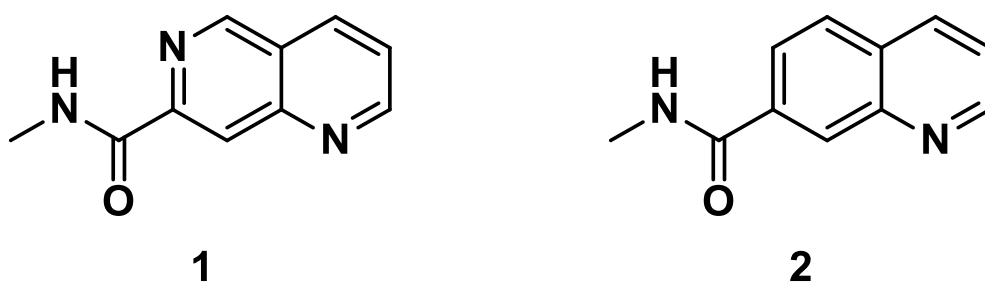


图 1. 萘啶酰胺 **1** 和喹啉酰胺 **2** 的化学平面结构

单纯从药物分子的平面结构上看, 两者的化学结构非常相似, 仅仅是萘啶环上 6 位的 N 原子变成 C 原子后, 对酶的生物活性就有天壤之别, 我们不禁会问, 这是为什么呢?

想要了解这其中的奥秘, 就需要我们本章的主角上场了。

借助 QM，我们选取分子中的四个原子，分别对两个药物分子中酰胺平面与芳香平面之间的二面角进行扭转扫描（图 2），以 20°为步长，计算该二面角从 0°到 360°旋转过程中，分子能量的变化。

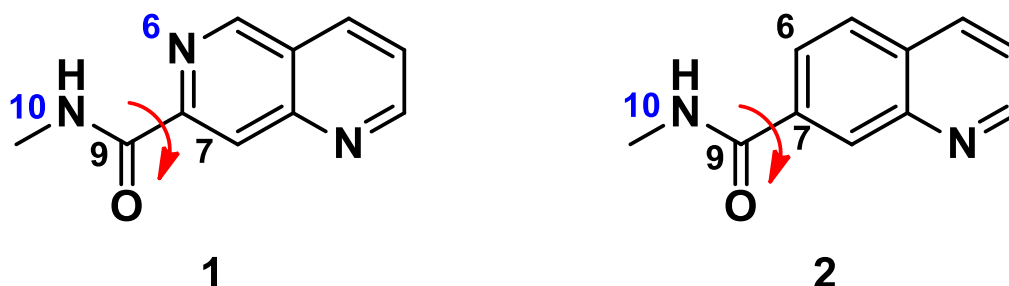


图 2. 萘啶酰胺 1 和喹啉酰胺 2 的扭转扫描平面图

萘啶酰胺 1 的能量变化如图显示（图 3），1A 是其低能构象。这一构象中，由于酰胺的 N10-H 与萘啶的 N6 之间有氢键作用，酰胺基团与萘啶环呈现出共平面的特征。

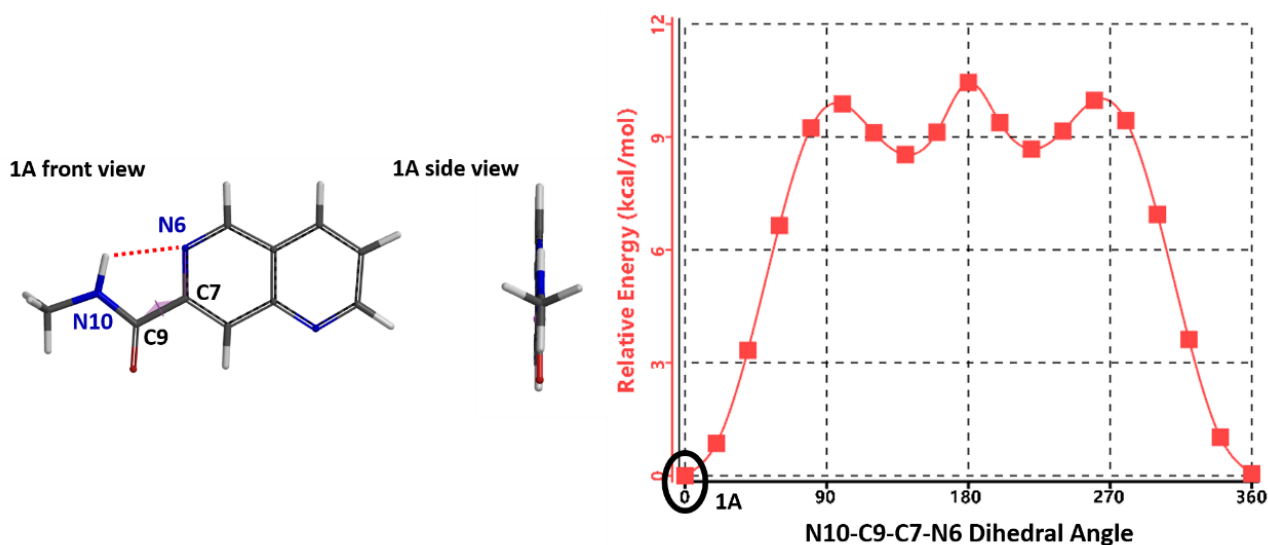


图 3. 萘啶酰胺 1 的扭转扫描能量图

而喹啉酰胺 2 的分子中（图 4），萘啶环上的 6 位 N 原子变成了 C 原子，导致分子中不仅没有氢键作用，而且酰胺的 N10-H 与 C6-H 之间还会互相排斥。因此，其最低能构象 2A 中，酰胺与喹啉平面之间呈 20°角（因酰胺有方向性，图 4 能量图中 N10-C9-C7-C6 二面角实际为 200°），且酰胺的羰基氧与喹啉的 C6 原子在同侧。喹啉酰胺 2 若要达到萘啶酰胺 1 的共平面状态，如 2B，则需要额外付出 2 kcal/mol 的能量。

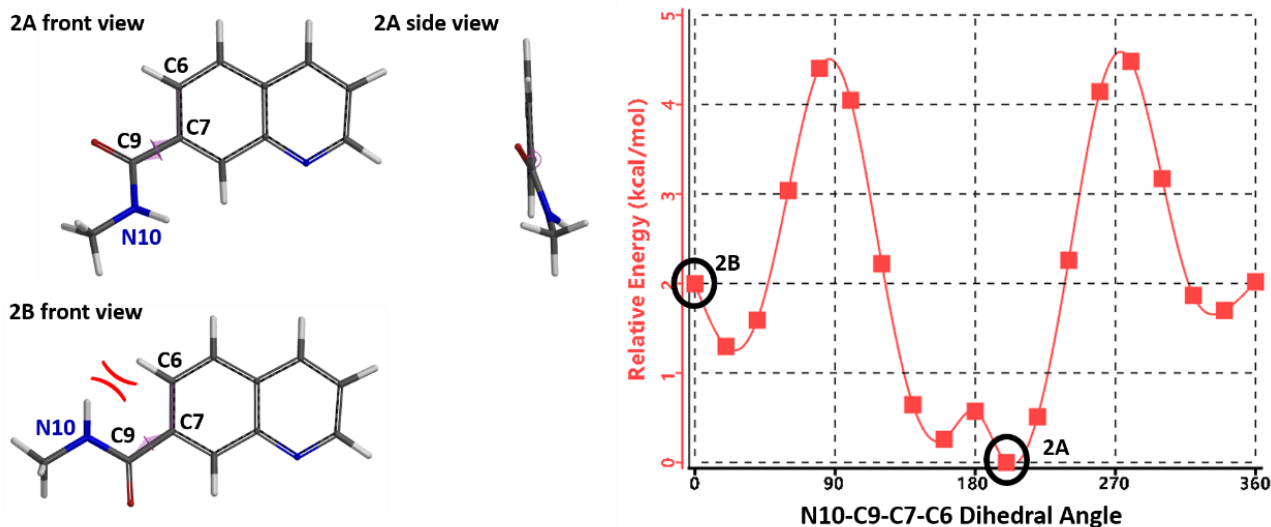


图 4. 喹啉酰胺 2 的扭转扫描能量图

结合喹啉酰胺 1 生物活性更好的事实，我们可以推测，其共平面结构很可能就是与靶点结合的优势构象，且酰胺基团中羰基与氨基的方向也可能有特定的偏好。这就为我们下一步药物分子的设计提供了很重要的信息指导。

扭转扫描可以协助我们分析药物分子的低能构象，及其对生物活性的影响，指导分子设计。另一方面，它还可以帮助有机合成人员分析化合物的旋转异构（rotational isomer）现象，为药物分子的分离和结构鉴定提供线索。

扭转扫描在药物分子分离鉴定中的应用

在鉴定吡唑基三氮唑衍生物 3 结构的过程中（图 5），我们通过 ^1H NMR 谱图可以明显观察到是两个化合物的混合物，因此我们推测是由于吡唑和三氮唑平面之间的 C-N 单键旋转受阻，表现出旋转异构现象，所以产生了混合物。但是当我们利用 SFC 进行分离后，却发现旋转异构体很快重新形成混合物，这又是什么原因呢？

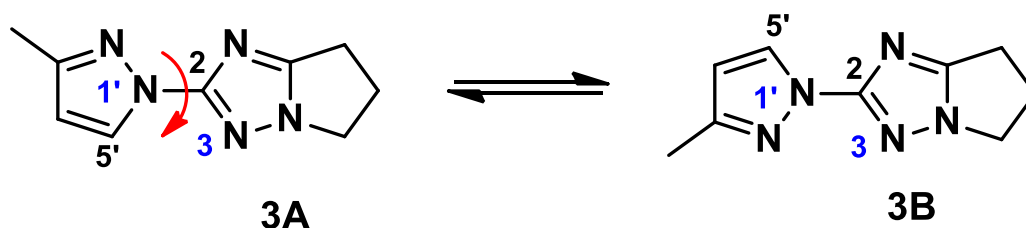


图 5. 吡唑基三氮唑衍生物 3 的旋转异构

我们借助 QM 工具计算了化合物 **3** 随 C-N 键旋转时的能量变化图（图 6）。

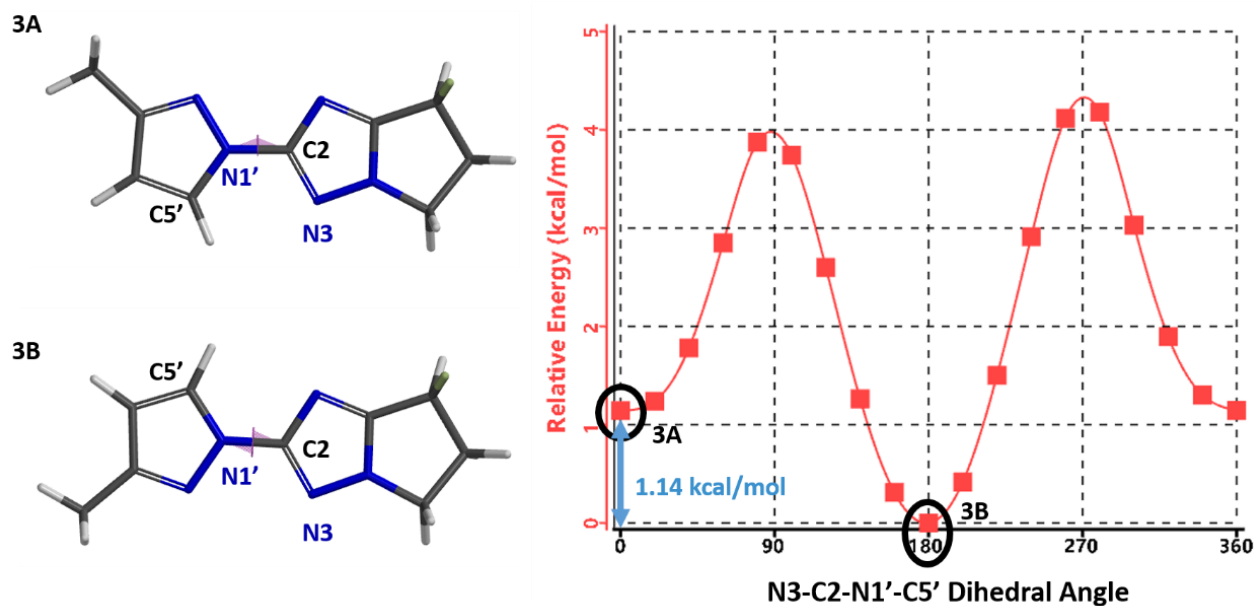


图 6. 吡唑基三氮唑衍生物 **3** 的扭转扫描能量图

从图中能很直观地观察到两种低能构象，**3A** 和 **3B**，两者之间能量差约 1.14 kcal/mol。根据吉布斯自由能变与反应平衡常数的关系 $\Delta G = -RT\ln K_{eq}$ (其中 $K_{eq} = \frac{[3B]}{[3A]}$)，在室温 25°C，两种低能构象之间的互变反应达到平衡时，它们的比例为 **3A** : **3B** \approx 1 : 7。

如图 7 所示，**3A** 转换成 **3B** 的能垒约为 2.73 kcal/mol，而 **3B** 转换成 **3A** 的能垒则约为 3.87 kcal/mol。由于这两个低能构象之间的互变能垒较高，导致它们的互变速率较慢，足以同时观察到两个旋转异构体的离散信号。但由于互变能垒低于 23 kcal/mol（动态能垒^[1]），因此我们无法有效分离两个异构体。经分离、浓缩后得到的单一异构体还是会重新回到平衡，转变成混合物（1:7）。

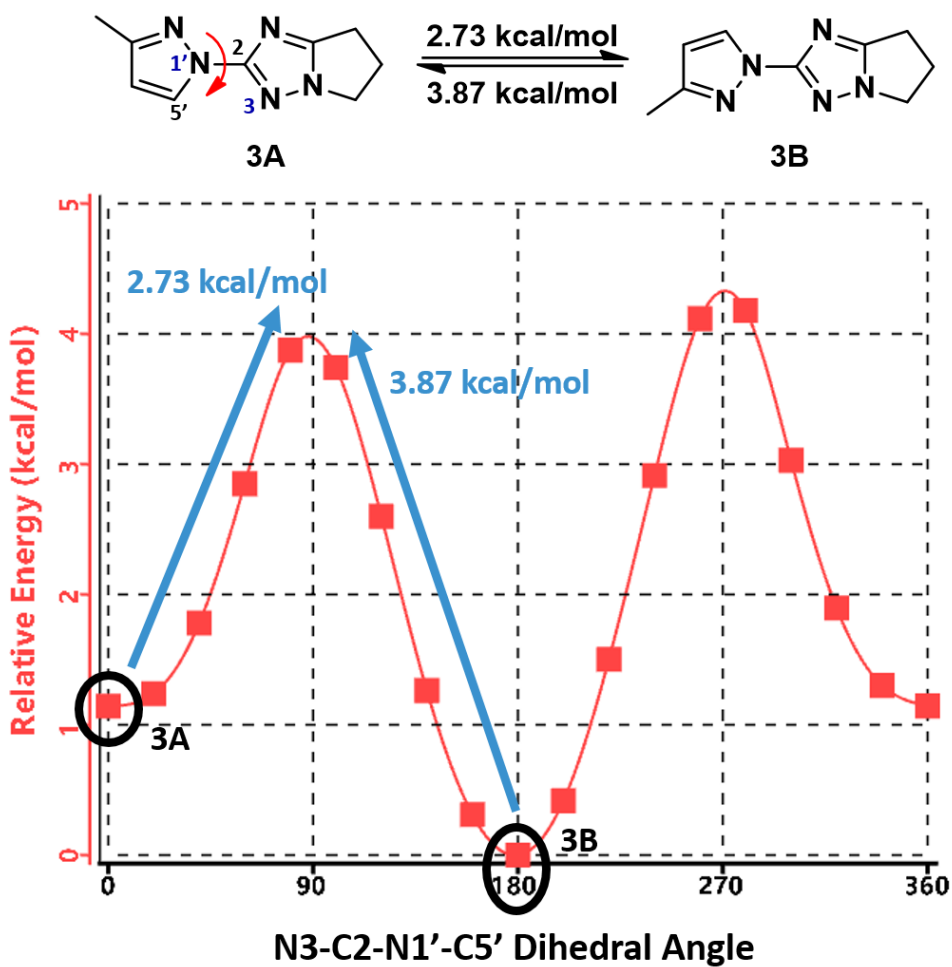


图 7. 吡唑基三氮唑衍生物 3 两种低能构象之间的互变能垒

通过本期的两个案例，我们会发现一些看似结构极为相似的药物分子，由于某一原子的变化会使分子的低能构象偏好发生改变，导致生物活性也发生巨变；而当分子中存在旋转异构时，分子低能构象之间互变能垒的高低，也会影响到合成人员的观测与有效分离。这些都说明，化合物分子的立体结构分析，对于药物分子的设计、鉴定、分离有着很深刻的影响。

借助 QM 进行扭转扫描计算，可以帮助我们探究分子的立体特性。希望我们的分享，可以为大家带来启发，助力更多药物研发工作！

小试牛刀

本期我们也留了一个相似的案例供大家思考：

图 8 中的吡啶基咪唑衍生物 **4** 也具有类似的旋转异构现象。我们在这里提供了该分子低能构象之间的互变能垒图，大家可以尝试计算一下两种低能构象 (**4A** 和 **4B**) 在平衡状态下的比例，以及通过它们的互变能垒来进一步判断，两种低能构象能否在室温下进行有效的分离？

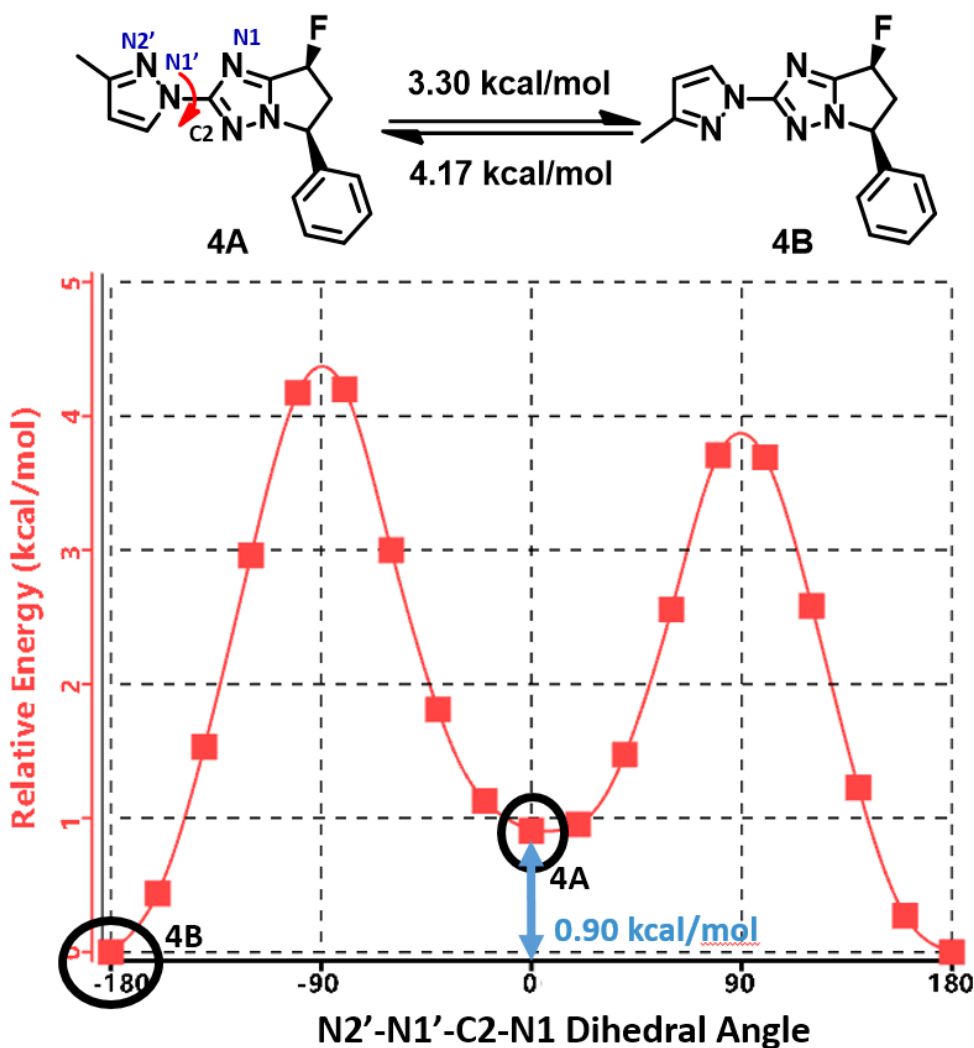


图 8. 吡啶基咪唑衍生物 **4** 两种低能构象之间的互变能垒

目录页

参考文献:

[1] a) Anatoly. M. Belostotskii. *Conformational Concept for Synthetic Chemist's Use: Principles and in Lab Exploitation*. Hackensack, NJ, USA: World Scientific Publishing, 2015. b) 动态能垒 (kinetic barrier): 室温下, 具有较低互变能垒的立体异构体, 由于可以迅速互相转化, 其在平衡状态下都是以混合物的形式存在。若要有效分离得到单一的同分异构体, 它们的动态能垒一般需要至少 23 kcal/mol, 此时一对异构体之间互相转化的 $t_{1/2}$ 约为 33 天, 两个单一的同分异构体才可能相对稳定的存在。当然, 异构体的平衡周期不仅取决于动态能垒, 还与环境的物理条件 (温度、溶剂) 有关。

药物研发国际服务部 (IDSU) 简介

(International Discovery Service Unit)

隶属于药明康德研究服务部

IDSU 愿景:

- 用我们 FTE 合成化学和药物化学平台为全球客户发现和发明小分子临床前候选药物提供全方位的服务和解决方案

IDSU 目标:

- 平台: 全球小分子新药发现和研究最高, 最宽, 和最深的 FTE 合成化学和药物化学能力和技术平台
- 入口: 全球客户进入药明康德平台和生态系统的几大入口之一
- 赋能: 加速及变革全球小分子新药研究和创新

IDSU 现有超过 4000 位合成化学和药物化学家, 拥有专业一流的研发团队, 超过 19 年的合成化学和药物化学经验积淀, 为全球小分子化学创新药物发现赋能。

IDSU 除具备常规的合成化学和药物化学能力和技术, 还拥有 Oligo、PROTAC、量子化学计算、电化学、光化学、催化剂筛选、酶催化、流体化学等全球领先的技术平台, 以及计算机辅助药物设计、人工智能辅助有机合成路线设计等新技术研发, 引领药物发现新趋势。

IDSU 在上海、天津、武汉、南通、成都和美国旧金山都有国际一流的实验室, 拥有完善的培训体系和良好的安全管控系统。

药明康德研究服务部 (RSD) 简介

(Research Service Division)

药明康德研究服务部拥有一个超过 7,000 人的科学家团队，结合药明康德尖端的化学、生物学、肿瘤学及免疫学等技术平台，为全球客户提供顶尖的一站式药物发现及研究服务。我们的服务涵盖药物化学、合成化学、化学分析、DNA 编码化合物库、免疫肿瘤学、体内肿瘤模型、CRISPR、分子及细胞水平的药效检测、高通量筛选 (HTS)、早期安全性评估、各类大，小动物药效模型 (心血管疾病，呼吸类疾病，糖尿病和肥胖症，脂肪肝，神经退化和认知障碍，疼痛，睡眠，精神类疾病，病毒及细菌感染模型)、结构生物学、免疫学以及临床生物标志物检测服务。



RSD 微信公众号

药明康德简介

(WuXi AppTec)

药明康德（股票代码：603259.SH/2359.HK）为全球生物医药行业提供全方位、一体化的新药研发和生产服务。通过赋能全球制药、生物科技和医疗器械公司，药明康德致力于推动新药研发进程，为患者带来突破性的治疗方案。本着以研究为首任，以客户为中心的宗旨，药明康德通过高性价比和高效的研发服务，助力客户提升研发效率，服务范围涵盖化学药研发和生产、细胞及基因疗法研发生产、医疗器械测试等领域。目前，药明康德的赋能平台正承载着来自全球 30 多个国家的 3900 多家合作伙伴的研发创新项目，致力于将更多新药、好药带给全球病患，早日实现“让天下没有难做的药，难治的病”的愿景。



药明康德微信公众号