

中心科学实验 III-理论化学部分

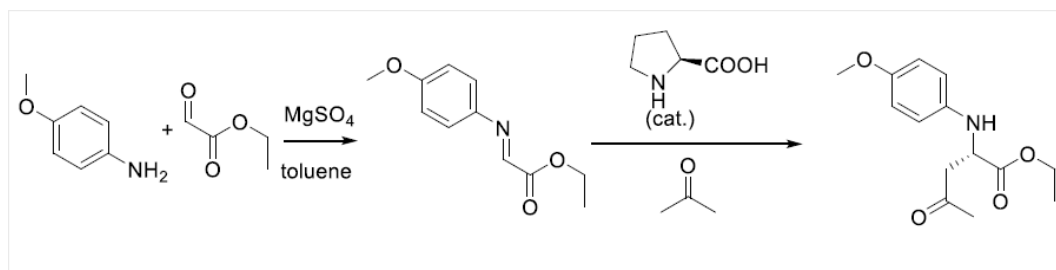
I. 有机小分子催化不对称曼尼奇反应的计算实验

一、实验目的

羰基转化是教科书中经典的化学反应，通过对它们进行不对称催化加成，可以提供药物应用所必需的对映体纯的产品。不对称催化可分为生物催化、手性金属络合物催化以及有机小分子催化。与前两种催化相比，近年发展的有机小分子催化具有明显的优势，如：无重金属参与、对环境友好、廉价易得、操作简便、稳定性高、反应条件要求低等。因此，有机小分子催化已被广泛应用于化学、医药学、生物学及材料学等领域。在中心实验中同学们通过有机小分子催化，形成烯胺作为亲核试剂，与 α -亚氨基乙酸酯发生 Mannich 反应，从而立体选择性地加成到 α -亚氨基乙酸酯中，实现了合成对映体纯 α -氨基酸酯。通过密度泛函理论对反应的烯胺形成和 C-C 键形成两个过程进行研究，以期揭示该反应的化学选择性和立体选择性的根源问题。

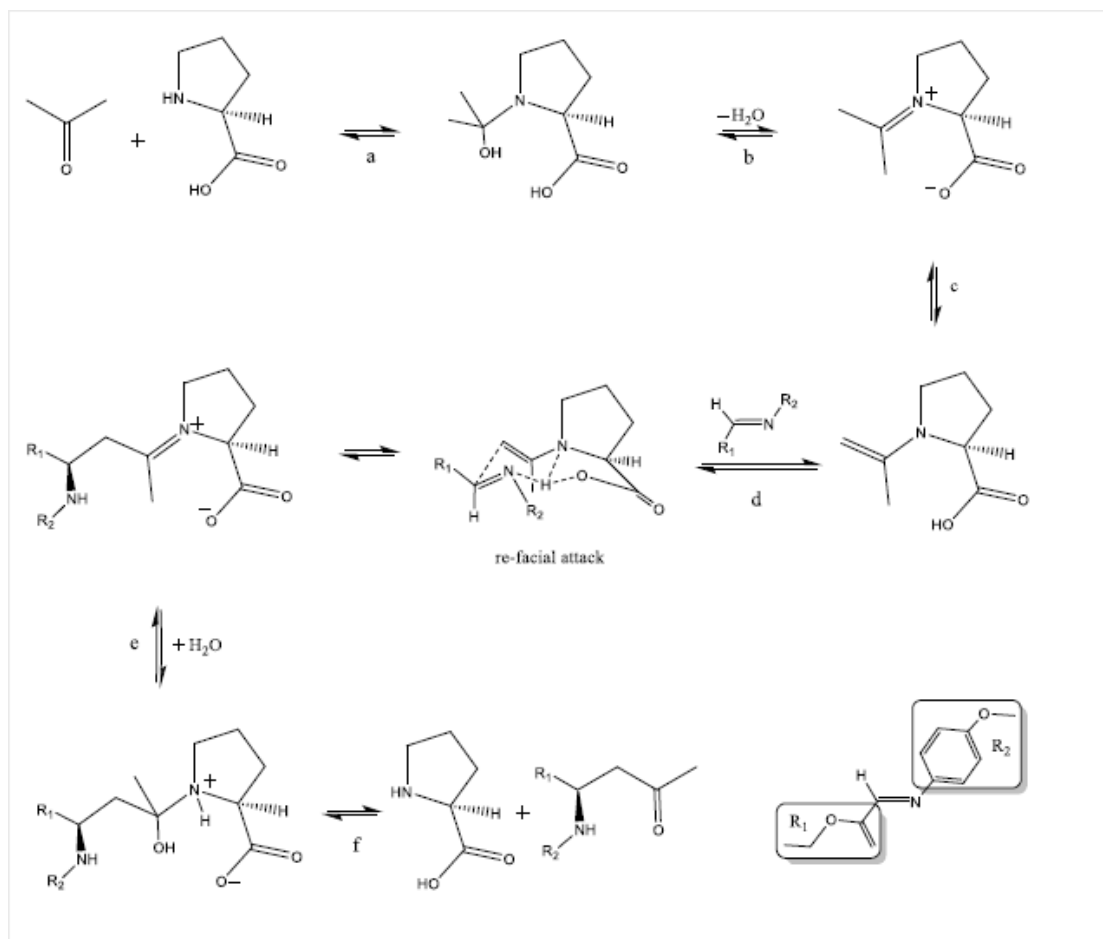
二、实验原理

本实验用对甲氧基苯胺与乙醛酸乙酯发生缩合反应，生成 α -亚氨基乙酸酯， α -亚氨基乙酸酯再与酮和脯氨酸形成的烯胺发生不对称 Mannich 反应，生成具有立体选择性的 α -氨基酸酯，反应路线如图所示。



脯氨酸作为一种催化剂，以羧酸盐的形式提供亲核氨基和酸/碱催化剂。该催化剂可促进该机理的每个单独步骤，包括：氨基的亲核进攻 (a)、醇胺的分子内脱水 (b)、亚

胺鎓衍生物的脱质子化 (c)、碳-碳键的形成 (d) 以及中间体水解的两个步骤 (e 和 f) [7], 最后生成手性 α -氨基酸酯化合物。而同时水解出的脯氨酸催化剂又可以重新与丙酮反应继续催化反应。小分子催化原理如图所示。



三、 计算软件与方法

使用 Gaussian, GaussView 软件。使用的长度单位为埃 (\AA), $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$; 能量单位为 Hartree, $1 \text{ Hartree} = 2 \text{ Ry} = 27.21 \text{ eV} = 4.360 \times 10^{-18} \text{ J} = 2625 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。本实验在计算反应路径中, 所有涉及到的理论计算均采用密度泛函的理论计算方法, 并在 B3LYP/6-31G(d,p) 的理论水平上, 在气相 (Gas) 环境中进行了几何构型的全优化和能量计算, 通过对振动频率的计算, 得到了振动频率, 并且得到的所有结构的频率均无虚频; 因为该反应是在 DSMO 溶液中进行, 所以要考虑到溶剂效应的影响, 在 B3LYP/6-311++G(d,p) 方法 PCM 溶剂模型上进行了溶剂化效应的计算。

四、 实验步骤

(1) 用 chemdraw 和 GaussView 对亚胺鎓衍生物建模 (M-1), 在此基础上构建立

体异构体。

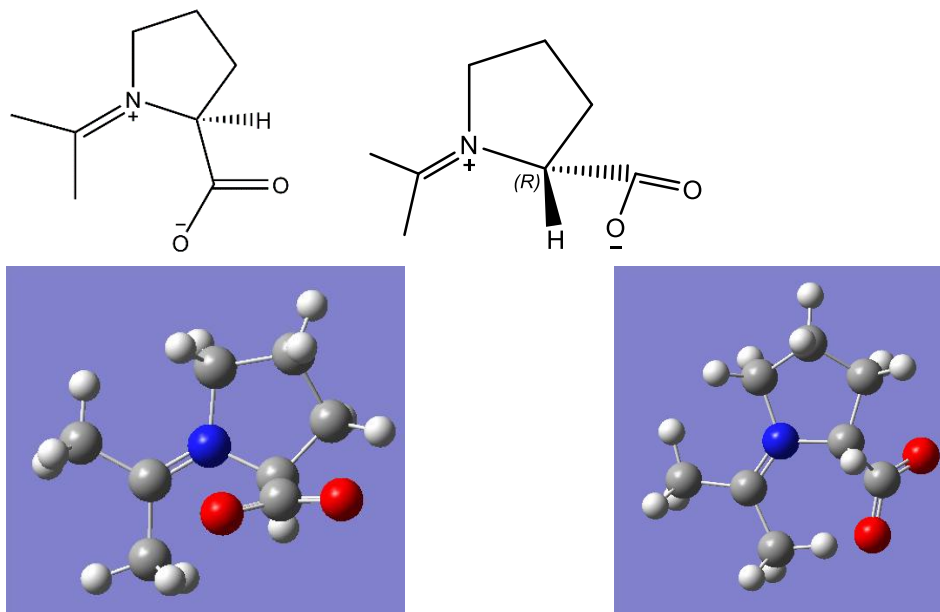


图1. 亚胺鎓衍生物及其立体异构体

将此分子结构提交Gaussian 程序计算分子能量+优化。单击

Calculate|Gaussian Calculation Setup..., 弹出Gaussian 计算对话框

实验记录: B3LYP/6-31G(d,p) 理论水平上, 计算亚胺鎓衍生物的气相的优化几何数据和能量数据。依据电子能量数值, 指出气相中哪种结构更稳定?

isomers	B3LYP	
	Gas	
1	-517.710090	更稳定
2	-517.708496	

(2) 烯胺

亚胺鎓衍生物的脱质子化生成烯胺, 如下图所示。

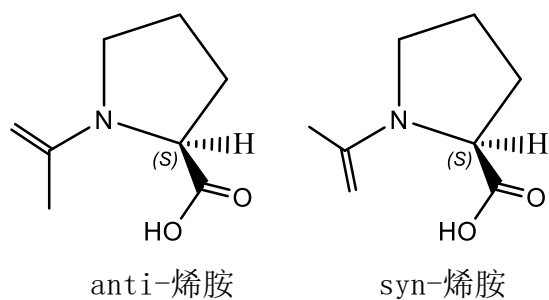
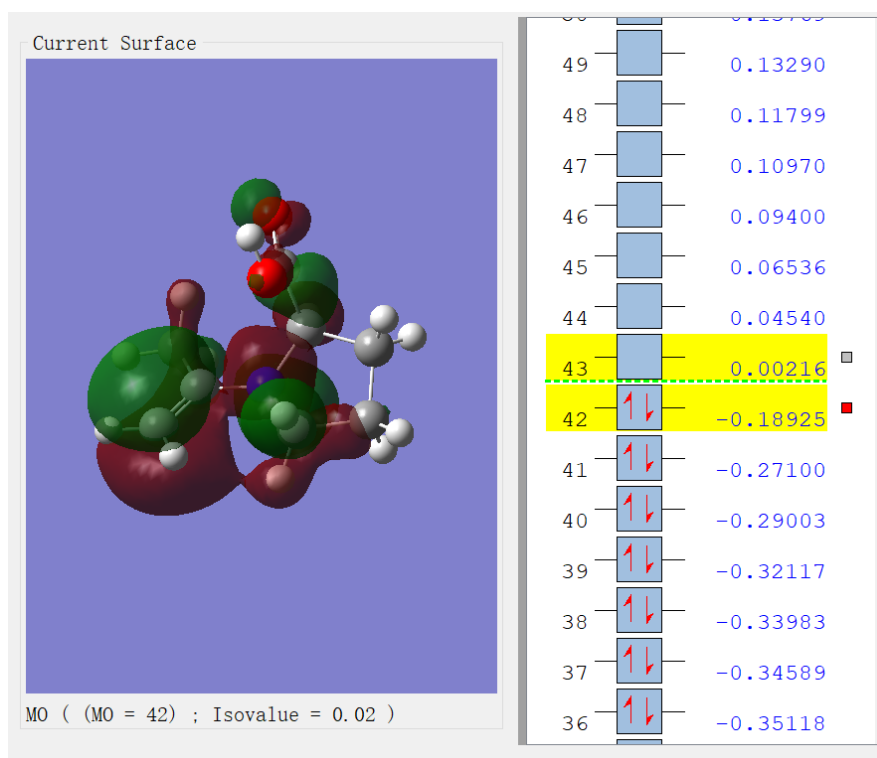


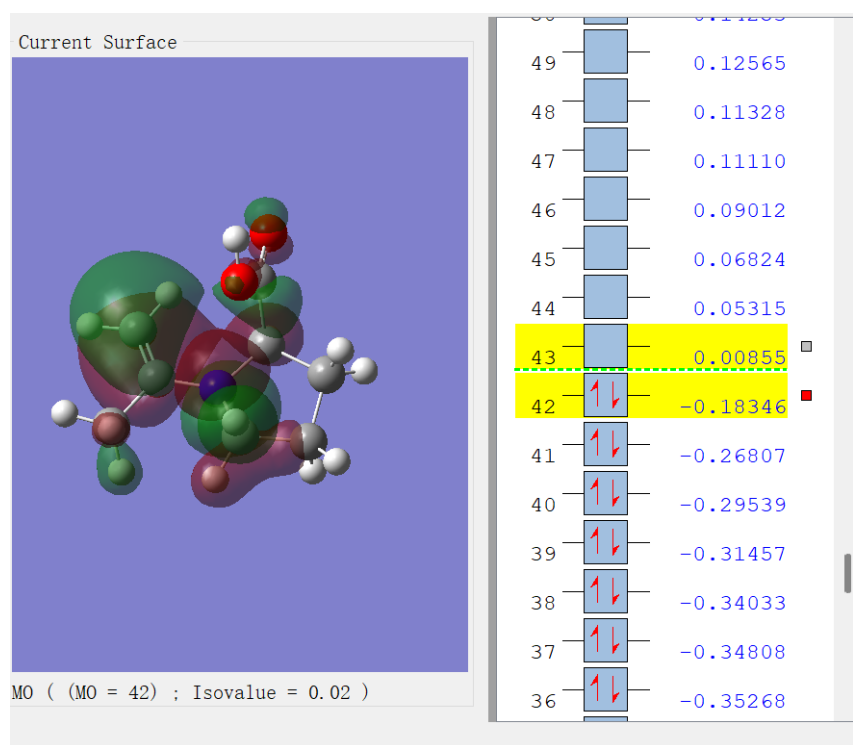
表1: anti-烯胺和syn-烯胺分别在 B3LYP 方法下计算的自由能 (单位: Hartree)

isomers	B3LYP		
	Gas		DMSO
1 anti-烯胺	-517.719968		-517.729040
2 syn-烯胺	-517.720035	气相与DMSO中均更稳定	-517.729327

绘制它们前线分子轨道。



anti-烯胺



syn-烯胺

(3)C-C键形成

烯胺可以有anti和syn两种取向, 亚胺也可以采取 (Z) 或 (E) 构型。因此亚胺的加入会形成两个手性中心。

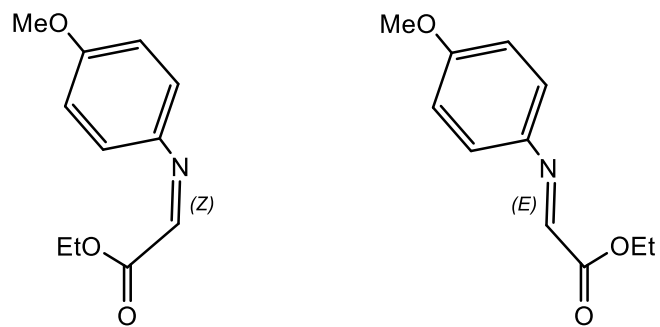
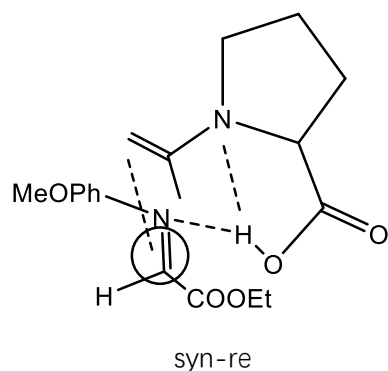


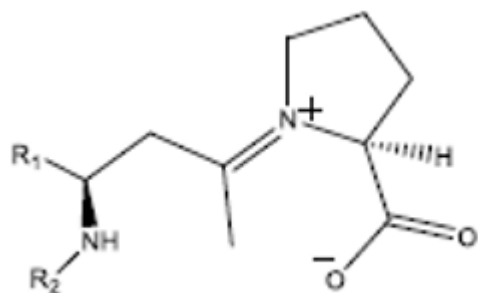
表2: E-亚胺和Z-亚胺在 B3LYP方法下计算的自由能 (单位: Hartree)

isomers	B3LYP		
	Gas		DMSO
E-亚胺	-592.741615	能量低	-592.750181
Z-亚胺	-592.734961		-592.742883

经过比较亚胺立体异构体能量，我们选择能量低的参与反应，这样反应通道要考虑到：烯胺正面和背面均可参与反应，可以进攻亚胺的si面和re面。每一种取向产生不同的立体异构体。即anti-si, anti-re, syn-re, syn-si



所对应的产物为：



五．实验结果讨论

在氨基酸作催化剂催化不对称Mannich反应中羧酸部分所在的位置在反应的立体选择性中起着什么样作用？试用计算结果进行分析。

氢键稳定过渡态

如果将L-脯氨酸替换为轴手性磺酰胺，最后产物是否一样？

可能不一样