

[综合评述]

计算化学在手性化合物结构分析中的应用

任洁, 朱华结

(中国科学院昆明植物研究所有机合成与天然产物实验室,
植物化学与西部资源国家重点实验室, 昆明 650204)

摘要 对有机化学研究中的手性化合物, 尤其是天然产物分子的立体构型的鉴定, 日益受到研究人员的重视。然而, 在化合物不能结晶或其它条件影响到不能用实验来直接解析其立体构型的情况下, 计算化学是一个比较有效的手段。目前可供利用的计算方法有旋光计算, 如利用量子力学方法或矩阵模型及¹³C NMR 计算等。本文对这些不同的计算方法进行介绍。

关键词 手性分子; 旋光计算; 碳谱计算; 矩阵; 构型鉴定

中图分类号 O621.1; O6-04

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2009)10-1907-12

手性现象始于旋光现象的发现。在发现有机化合物的旋光现象后, 研究人员借助放大镜手工将酒石酸钠铵拆分为左旋体与右旋体, 其间经历了漫长的40年。1874年, 相关研究人员提出四价碳的正四面体构型, 得出不对称碳原子的概念, 从而奠定了立体化学的基础。但立体化学的真正发展还是在20世纪30~40年代以后。如今, 随着有机化学的发展, 分子中的不对称中心(有机立体化学内容)的鉴定已成为有机化学中的一个极为重要的研究内容。目前可用于结构鉴定的计算方法很多, 如旋光计算等。本文对于利用量子力学方法或矩阵模型及¹³C NMR 计算等进行旋光计算作了介绍。

1 旋光计算

自从旋光现象被发现以后, 不同时期里出现了不少相关的理论与模型。Fresnel^[1]将旋光与绝对构型联系起来并建立了最初的旋光理论。一个多世纪以来, 这些理论方法都取得了巨大的发展。所有的螺旋都遵守左手螺旋旋光左旋、右手螺旋旋光右旋的规律。最近也有一些这方面的相关报道^[2-4]。另一个在早期旋光计算中比较有影响的代表性理论是20世纪50年代美国Brewster等^[5-8]发展的经验公式。即在手性分子中, 基团的电子极化率(Polarizability)的螺旋方式决定了手性分子的旋光值。摩尔旋光值 $[M]_D$ 与决定螺旋方式的原子折射(率)有关。通过简单的构象分析和一个经验常数可以达到计算其摩尔旋光值 $[M]_D$ 的目的。随着量子化学的发展, 经验和半经验法^[9-11]、量子力学从头算法(*ab initio* Quantum-mechanical calculations)也被应用于预测化合物的旋光值和化合物结构之间的关系中, 并已发展成为研究手性化合物构型和构象的重要手段。

量子力学方法在旋光计算中的应用可以追溯到1982年。Amos^[12]在CADPAC程序中引入了Rosenfeld理论^[13], Polavarapu^[14]将基于此理论的Hartree-Fock(HF)算法应用在旋光计算上。1999年, Yabana^[15]将密度泛函理论(Density-function theory, DFT)应用于旋光计算中。Cheeseman^[16]在2000年报道了静态限制旋光算法(Static-limit calculations), 并将该法应用于大量化合物的旋光计算^[17-20]。2002年, Ruud和Helgaker^[21,22]提出了旋光的偶合簇(Coupled-Cluster, CC)算法, 后来, Tam等^[23,24]报道了偶合簇的单双层次(Coupled-cluster single doubles, CCSD)算法。此外, 其他一些理论化学家也提出了不同的处理方法^[25-31]。量子力学理论在旋光领域广泛应用的同时, 各种计算软件, 如Dalton,

收稿日期: 2008-11-17。

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 30770235, 30873141), 中国科学院院地合作基金(批准号: YZ-06-01)和部分“九七三”计划项目(批准号: 2009CB522304)资助。

联系人简介: 朱华结, 男, 博士, 研究员, 从事天然有机化学和理论有机化学方面的研究。E-mail: hjzhu@mail.kib.ac.cn

Gaussian, Turbomole 和 PSI 等也应运而生^[32-35]. 对于非刚性分子, 由于链的柔性相对增加, 分子的构象相对刚性分子来说多了很多, 使用这些方法会使计算量成百上千倍地增加.

由于手性化合物的主要特性之一是其旋光特性, 所以通过测试得到其旋光值, 在与计算得到的结果进行比较后, 理论上就能对该手性化合物进行立体构型的鉴定. 目前, 利用量子计算化学的方法来计算分子的旋光值比较普遍, 对于刚性手性分子而言, 这个计算方法比较可靠. 对于具体的一个分子构象, 旋光的计算公式为

$$[\alpha] = \frac{28800\pi^2 N_A \nu^2}{c^2 M} \gamma_{s,v} [\beta(\nu)]_0 \quad (1)$$

式中, N_A 为阿弗加德罗 (Avogadro) 常数, M 为分子量, c 为真空中的光速, γ 为溶剂校正系数 (多数情况下认为是 1), $\beta(\nu)$ 是分子中与频率有关的电子偶极磁性-偶极极化 (Electric-dipole-magnetic dipole polarizability) 参数, $[\beta(\nu)]_0$ 是气相条件下的 $\beta(\nu)$ 值, ν 为频率.

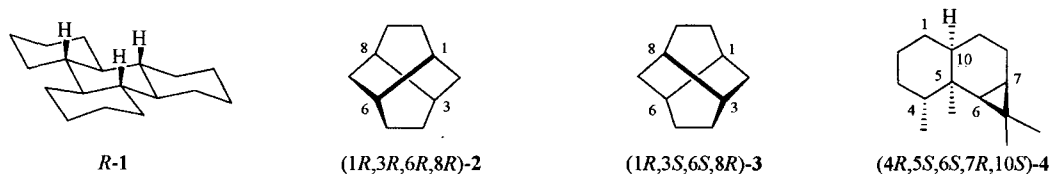
当手性分子的构象比较多时, 需要利用 Boltzmann 公式对不同构象对旋光的贡献进行求和以得到低能量构象对旋光的贡献, 即

$$\overline{[\alpha]} = \frac{\sum [\exp(-\Delta G_i)/RT][\alpha]_i}{\sum \exp(-\Delta G_i)/RT} \quad (2)$$

式中, ΔG_i 是第 i 个构象相对于最稳态构象的能量差, $[\alpha]_i$ 是第 i 个构象的旋光值.

利用相关的计算软件, 如 Gaussian 03, 我们可以很方便地得到不同分子结构的旋光值, 最后通过 Boltzmann 公式来得到大部分低能量构象对旋光的贡献.

通过计算 [B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d)] 得到手性小分子 1~4 (见 Scheme 1) 的旋光值与实验值非常接近^[36]. 计算得到的旋光值列于表 1 中.



Scheme 1 Structures of compounds 1—4

Table 1 Calculated optical rotations and the experimental results

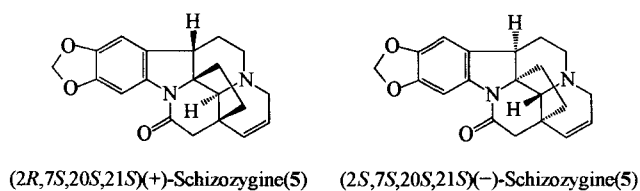
Molecular	$[\alpha]_D, \text{exp.}/(^{\circ})$	<i>e. e.</i> (%)	$[\alpha]_D(100\% \text{ e. e. })/(^{\circ})$	$[\alpha]_D, \text{Calcd.}/(^{\circ})$
1 ^[37,38]	-93	100	-93	-119.8
2 ^[39,40]	414	94	440	360.4
3 ^[39,40]	-235	83	-284	-246.7
4 ^[41,42]	-53	82	-65	-42.8

从表 1 可以看到, 在将分子的旋光值转化为 100% *e. e.* 的旋光值后发现, 计算得到的旋光值与实验值吻合得很好. 这样就可以确定这些结构的立体构型.

但在很多情况下, 计算得到的旋光值与实验得到的旋光值差别比较大. 但旋光值的符号相同. 在这种情况下, 通常认为其实际的立体构型与理论计算的分子构型一致, 除非有其它影响因素. 如化合物 5 (结构见 Scheme 2), 其计算值与实验值几乎相差 1 倍^[43].

通过构象分析发现, 该分子有 4 个稳定的构象. 其旋光值计算可在 B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3PW91/TZ2P 条件下得到, 结果列于表 2.

虽然在不同波长下的计算值与实验值相差较大, 但如果是另外的异构体, 那么这种误差将会更大. 因此, 依然认为计算得到的构型代表了真实的分子构型.



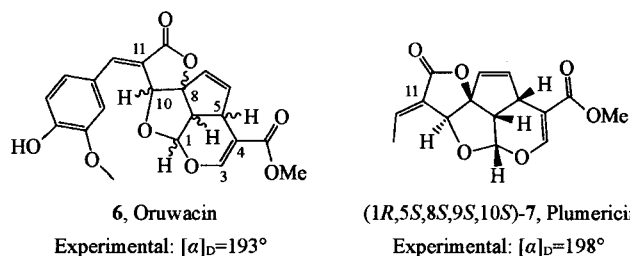
Scheme 2 Structures of compounds 5

Table 2 Calculated optical rotations for (2*R*,7*S*,20*S*,21*S*)-**5** at different wavelength and its experimental data

Conformation	$[\alpha]_D/(\circ)$	$[\alpha]_{578\text{ nm}}/(\circ)$	$[\alpha]_{546\text{ nm}}/(\circ)$	$[\alpha]_{436\text{ nm}}/(\circ)$
5a	34.01	36.40	44.79	118.53
5b	51.36	54.50	65.28	150.66
5c	46.13	49.22	59.92	147.47
5d	38.92	41.79	51.88	140.09
Averaged*	+42.75	+45.58	+55.41	+137.33
Experimental	+21.63	+23.95	+28.33	+73.40

* Averaged *via* weight.

通常, 如果两个手性分子的立体构型一致, 那么根据经验, 这两个手性化合物的旋光值大小会有差别, 但其旋光符号应该不变. 反过来, 也可根据旋光符号和大小来推断同系列化合物的立体构型. 但这种经验可能在不太注意的情况下给出错误的结论. 例如, 化合物 **6** 与 **7** 的旋光值几乎一致. 如果按照上述经验, 可能认为化合物 **6** 的构型与 **7** 一致(结构见 Scheme 3), 即(1*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-**6**^[44-46]. 然而, 理论计算得到的(1*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-**6** 的旋光值为 -193° . 而实验值为 $+193^\circ$. 同时发现, 如果化合物 **6** 的构型为(1*S*,5*R*,8*R*,9*R*,10*R*), 其旋光值则为 $+193^\circ$. 因此, 该化合物的绝对构型应为(1*S*,5*R*,8*R*,9*R*,10*R*). 相对而言, (1*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*S*)-**7** 与(1*S*,5*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-**6** 具有相同的旋光值($+198^\circ$), 但构型完全相反. 因此, 即使分子的立体构型完全相同, 如果取代基有较大差别, 也可能会导致完全不同的旋光值. 这一点应该引起高度注意.



Scheme 3 Structures of compounds **6** and **7**

对于非环手性小分子, 使用 DFT 方法来计算其旋光值时有比较大的误差. 在这种情况下, 利用几种不同的 DFT 方法来计算, 进行相互印证, 也可以使用矩阵模型^[47,48]这一相对计算方法.

$$F_{\text{con}} = [f(v) + f(s) + f(t) + \dots] \begin{bmatrix} m_1 & r_1 & \chi_1 & s_1 \\ m_2 & r_2 & \chi_2 & s_2 \\ m_3 & r_3 & \chi_3 & s_3 \\ m_4 & r_4 & \chi_4 & s_4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ a_3 \\ a_4 \end{bmatrix} \quad (3)$$

式中, $f(v)$ 是光源的频率对旋光的贡献函数; $f(s)$ 是溶剂对旋光的贡献函数; $f(t)$ 是温度对旋光的贡献函数. 如果固定光源及溶剂和温度等外部影响(矩阵的第一部分的因素), 则分子中 4 个取代基对旋光贡献 F 为

$$F = k \begin{bmatrix} m_1 & r_1 & \chi_1 & s_1 \\ m_2 & r_2 & \chi_2 & s_2 \\ m_3 & r_3 & \chi_3 & s_3 \\ m_4 & r_4 & \chi_4 & s_4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ a_3 \\ a_4 \end{bmatrix} \quad (4)$$

其中 k 为常数.

对旋光的贡献包含 3 个部分: (1) 频率和溶剂等的贡献, 这包含在式(4)的左侧矩阵中; (2) 分子本身固有的特征矩阵, 这部分包含在式(4)的中间矩阵; (3) 权重系数矩阵, 见式(4)的右侧内. 通过定义 $[\alpha] = |F|$, 得到:

$$[\alpha] = k \times a_1 \times a_2 \times a_3 \times a_4 \times \det(D) = k_0 \times \det(D) \quad (5)$$

式中, k_0 是常数, $\det(D)$ 是从上述分子本身固有的特征矩阵演化而来的四阶行列式:

$$\det(D) = \begin{bmatrix} m_1 & r_1 & \chi_1 & s_1 \\ m_2 & r_2 & \chi_2 & s_2 \\ m_3 & r_3 & \chi_3 & s_3 \\ m_4 & r_4 & \chi_4 & s_4 \end{bmatrix} \quad (6)$$

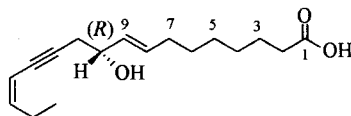
由此可见, 手性分子的旋光值与该手性分子的特征矩阵的四阶行列式的值成正比。

利用矩阵模型对同系列的 8 个手性醇的旋光值进行了计算, 得到它们的 $\det(D)$ 值和 k_0 值(表 3)。结果表明, 在这些同系列的手性醇中, 其 k_0 值趋向于 0.64, $\det(D)$ 值比较好地表征了这些手性醇的旋光值。在这些手性醇的旋光计算中, 我们也使用了 B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(d) 计算方法, 计算结果列在表 3 中。但在 DFT 方法中, 在处理分子 11 时, 由于计算得到的低能量构象太多, 使用 DFT 方法非常费时费力, 因此未做计算。在这 8 个手性醇的旋光计算中, 符号与实验值不一致的有分子 10 和 12。实验得到化合物 10 的旋光值为 -4.9° , 但 DFT 得到的却是 $+44.5^\circ$ 。对于分子 12 而言, 实验得到的旋光值为 -5.6° , 但 DFT 得到的却是 $+55.8^\circ$ 。这种计算错误的原因很多。其中之一可能就是通过该计算方法得到的低能量构象的结构不符合实际情况; 另外一个可能原因是在计算旋光时, 计算方法本身也存在一定的误差; 还有一个可能原因是我们的计算是在气相条件下得到的, 没有进行溶液条件下的能量修正。但由于这些样品的旋光测试来自不同的实验小组, 且全部使用液态手性醇直接测试, 无溶剂, 这些也为更精确的 DFT 方法计算带来一定的困难。

Table 3 Computed $\det(D)$ and optical rotations using two methods

Compound	Structure	$\det(D)$	$[\alpha]_D, \text{exp.}/(^\circ)$	k_0	$[\alpha]_D(\text{DFT method})/(^\circ)$
8		+14.6	+9.57(neat)	0.65	+53.1
9		+13.51	+13(neat)	0.96	+70.5
10		-12.10	-4.9(neat)	0.40	+44.5
11		-25.71	-9.5(neat)	0.37	—
12		-11.57	-5.6(neat)	0.48	+55.8
13		-31.43	-24.6(neat)	0.78	-11.7
14		+30.30	+20(neat)	0.66	+77.9
15		-13.21	-11(neat)	0.83	-9.03

在对一些天然的手性中心的天然产物的结构分析中, 尤其是长链分子的立体构型的鉴定中, 矩阵方法有其独到的优势^[49]。例如, 在真菌中分离得到化合物 16^[50]。由于化合物 16 具有非常多的稳定低能量构象, 因此, 使用 DFT 方法非常困难。而如果利用矩阵方法, 则可以比较好地解决其立体构型问题。计算得到的 $\det(D)$ 值为 $+5.3^\circ$, 而实验得到的旋光值为 $+25.2^\circ$ 。这样, 其 k_0 值为 4.8, 在醇类化合物的正常范围内。因此, 确认其 C10 位的立体构型为 *R*, 结构见 Scheme 4。



Scheme 4 Structures of compound 16
 $[\alpha]_D = +25.2^\circ$, $\det(D) = 5.3$, $k_0 = 4.8$.

正如前面提到的, 矩阵模型法是一个相对方法, 需要使用 $\det(D)$ 和 k_0 两个数值来对手性分子的旋光值进行表征, 然后确立分子的立体构型. 在目前条件下, 我们无法知道函数 $f(v)$, $f(s)$ 以及 $f(t)$ 的表达式以及 $a_1 \sim a_4$ 的值, 但这并不妨碍使用这个相对方法来解决所面临的一些实际困难.

2 ^{13}C NMR 计算

目前国际上比较流行的 NMR 计算方法很多. 计算的元素也多种多样, 如 ^1H ^[51], ^3He ^[52], ^{15}N ^[21] 等的化学位移. 但对有机化学研究而言, 最有吸引力的是 ^{13}C NMR 方法. 计算理论可以参考相关的资料^[53~60]. 在天然有机化学的研究中, 由于天然产物结构的复杂性, 许多结构的立体构型, 无论是相对构型还是绝对构型, 其鉴定均比较困难. 因此, 计算方法就显得尤为重要.

^{13}C NMR 计算的发展较快. 在常用的一些计算方法[如 Continuous Set of Gauge Transformation (CS-GT) 和 Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) 等]中, 应用较多的是 GIAO 方法. 通常的计算方法是在得到能量低的分子结构后, 利用 DFT 理论在基组 6-311 + +G(2d,p) 的层次上进行计算. 所使用的 GIAO 计算方法能够为常见的分子结构提供较好的计算精度.

在计算前, 需进行低能量构象分析. 先利用分子力场(如 MM2 和 MCMM)来进行构象搜索, 将得到的构象能量在 0 ~ 20.935 kJ/mol 范围内的所有构象在 B3LYP/6-31G(d,p) 条件下再次优化, 然后利用 B3LYP/6-311 + G(2d,p) 方法计算 ^{13}C NMR 谱. 通过理论计算, 首先得到 NMR 的屏蔽常数, 可利用 Boltzmann 平均求出相关的屏蔽常数. 计算公式如下:

$$\bar{\sigma}_j = \frac{\sum_{\text{confSi}} \sigma_i g_i \exp(-\Delta E_i/RT)}{\sum_{\text{confSi}} g_i \exp(-\Delta E_i/RT)} \quad (7)$$

式中, σ 为第 i 个构象的第 j 个碳原子的屏蔽常数 (Shielding constant), 上面的一横表示为所有构象在 C- j 原子的平均值. g_i 为第 i 个构象的简并度 (Degeneracy); ΔE_i 为第 i 个构象的相对能量; R 为气体常数 [8.314 J/(K · mol)], T 为温度 (298 K).

由于得到的屏蔽常数与常用的化学位移概念不一致, 而且更多习惯于使用化学位移概念. 因此, 用下式计算相关的化学位移:

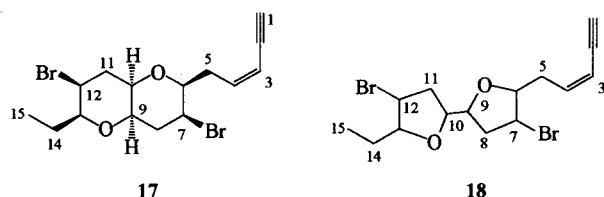
$$\delta_j = \frac{\sigma_{\text{ref}} - \bar{\sigma}_j}{1 - 10^{-6} \sigma_{\text{ref}}} \quad (8)$$

式中, δ_j 为计算得到的第 j 个碳原子的化学位移值, σ_{ref} 为参考物质的屏蔽常数, 通常为 TMS, 其值可在相同条件下得到. 在得到实验值后, 可以对计算值进行校正, 计算公式为

$$\delta_{j, \text{cor.}} = \frac{\delta_j - \text{Intercepe}}{\text{Slope}} \quad (9)$$

式中的截距 (Intercepe) 和斜率 (Slope) 是计算得到的 δ_j 对 δ_{exp} 所作直线的截距和斜率.

在利用 Gaussian 03 软件得到的 ^{13}C NMR 谱中, 其化学位移可以直接从图中读出来. 例如, 化合物 17 是早期分离得到的一个天然产物^[61]. 但随后的合成实验表明该化合物的平面结构应为化合物 18^[62]. 二者结构 (Scheme 5) 差别极大. 但该化合物有 6 个手性中心, 理论上共有 32 个异构体, 因此其立体构型的确立十分困难.



Scheme 5 Structures of compounds 17 and 18

在该例中, 对每一个构型异构体, 从 18-1 到 18-32 (见 Scheme 6), 计算中均利用 MCMM 来进行构象搜索, 由于得到的构象太多, 因此将所得到的构象能量在 0 ~ 10 kJ/mol 范围内的所有构象在 B3LYP/6-31G(d,p) 条件下再次优化. 后再利用 B3LYP/6-31G(d,p) 方法计算 ^{13}C NMR 谱. 在得到这些基本数据后, 再根据式 (8) 和式 (9) 得到这些不同立体异构体的碳化学位移值. 利用相关性分析和误差值分析等来进行综合性研究, 并判断这些计算得到的化学位移值的可靠性, 结果见图 1.

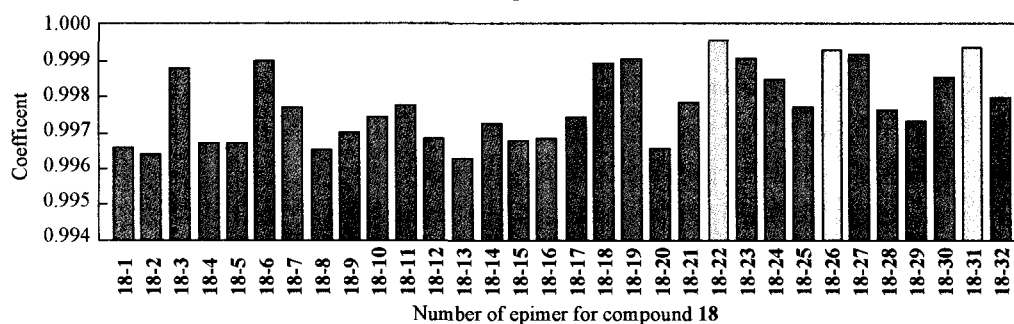
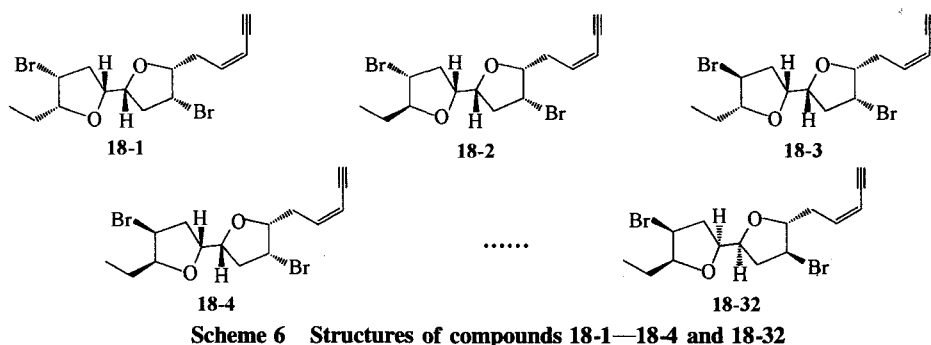


Fig. 1 Coefficient of ¹³C NMR among 32 epimers for compound 18

Shifts for C2, C7 and C12 were corrected.

从图 1 可见, 最理想的立体异构体是 18-22, 18-26 和 18-31.

将计算得到的化学位移值与实验值进行比较, 得到其差值, 平均后得到平均差值(图 2). 可以看到, 在这些平均差值的比较中, 18-19, 18-22 和 18-31 的立体异构体具有最小的差值平均值. 结合相关系数数据可见, 18-22 和 18-31 这两个立体异构体的可能性非常大.

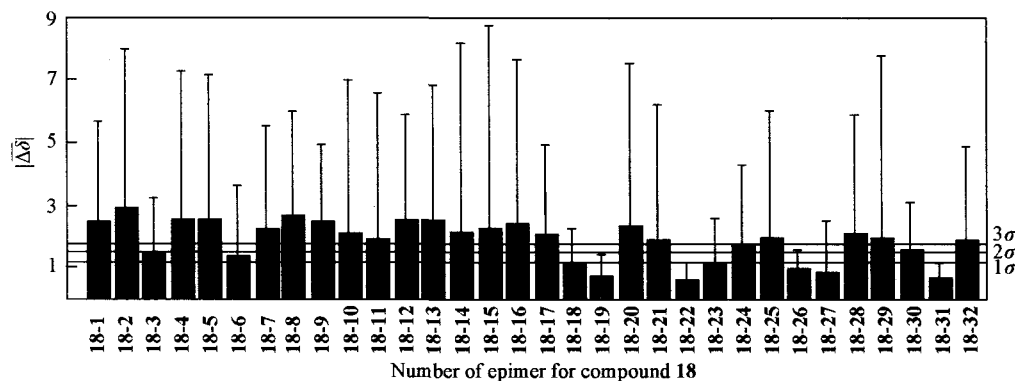
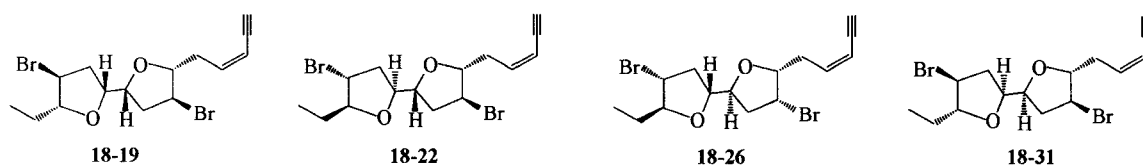


Fig. 2 Chemical shift differences of ¹³C among the 32 epimers for compound 18

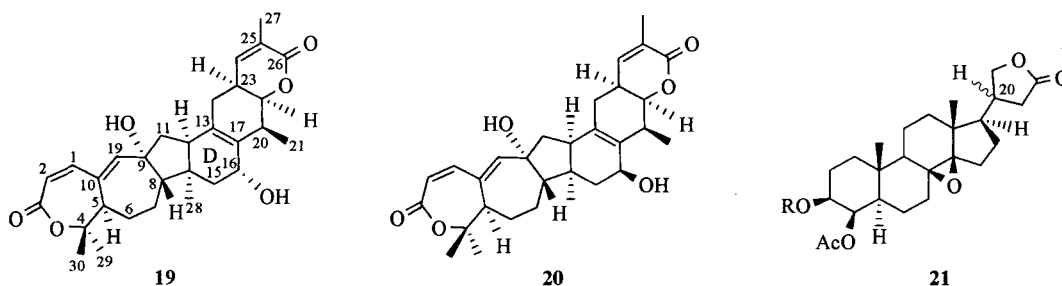
Averaged: column, linear: maximum.

在 32 个立体异构体中, 18-22 的可能性比较大, 但不能排除其它 3 个可能结构. 这几个可能的分子结构见 Scheme 7.

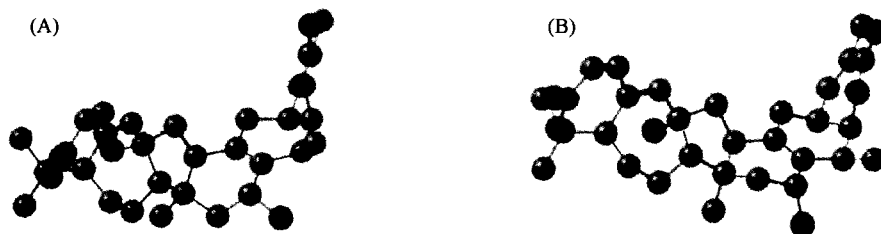


一个成功利用 ¹³C NMR 来分析天然产物结构的例子是化合物 19 和 20(结构见 Scheme 8). 这两个异构体是从五味子中分离得到的. 二者的差异在于 C16 位上的—OH 构型不同. 但二者 ¹³C NMR 的化学位移差值非常大. 在这两个异构体的 ¹³C NMR 中, 由一个手性中心导致其它相关的 ¹³C NMR 的化学

位移有如此大的差值还很少见. 如在化合物 **21** 中, 由于 C20 的不同, 造成 C20 附近的 ^{13}C 最大的位移差值不到 2.0^[63]. 而在这个例子中, 位移差值在 2.0 以上的就有 5 个(见表 4 中黑体数字), 这表明其中可能存在一些新的现象. 为此, 在 B3LYP6-31G(*d*) 的条件下计算分析了化合物 **19** 和 **20** 的稳定优势构象, 结果发现, 化合物 **19** 存在两个稳定的构象, 而化合物 **20** 却只有 1 个. 化合物 **19** 的两个构象(其结构见图 3)能量非常接近, 二者的比例在气态时为 46% 和 54%, 几乎是 1:1. 二者互相转化的过渡态能量仅为 25.122 kJ/mol. 因此, 二者之间的转化在室温(^{13}C NMR 的测试温度)下非常快, 一次记录的 ^{13}C NMR 将是二者的混合信号. 为此需要进一步在 B3LYP/6-311 ++ G(2*d*,*p*) 条件下计算 ^{13}C NMR 位移值.

Scheme 8 Structures of compounds **19**, **20** and **21**Table 4 Experimental ^{13}C NMR for compounds **19** and **20**

No.	Experimental data			No.	Experimental data		
	δ_{19}	δ_{20}	$\Delta\delta$		δ_{19}	δ_{20}	$\Delta\delta$
C1	144.2	144.3	-0.1	C16	64.1	67.0	-2.9
C2	119.2	119.0	+0.2	C17	131.3	130.2	1.1
C3	166.5	166.6	-0.1	C18	32.1	32.9	-0.8
C4	80.3	80.2	0.1	C19	148.2	148.4	-0.2
C5	48.5	48.7	-0.2	C20	34.4	37.3	-2.9
C6	28.4	28.5	-0.1	C21	14.7	14.6	+0.1
C7	27.8	27.4	+0.4	C22	80.1	79.8	+0.3
C8	56.0	54.5	+1.5	C23	33.3	33.3	0
C9	79.1	79.7	-0.6	C24	146.1	146.0	+0.1
C10	145.6	145.3	+0.3	C25	127.9	127.8	+0.1
C11	49.2	51.9	-2.7	C26	166.7	166.6	+0.1
C12	51.0	51.1	-0.1	C27	17.2	17.2	0
C13	133.2	136.4	-3.2	C28	27.4	30.0	-2.6
C14	40.9	42.5	-1.6	C29	25.8	25.7	+0.1
C15	45.7	44.0	1.7	C30	29.4	29.3	+0.1

Fig. 3 Structures of compounds **19a**(A) and **19b**(B)

Saturated H atoms are omitted.

通过 3 种不同的计算方法得到 3 组不同的 ^{13}C NMR 值. 方法 A: B3LYP/6-311 + G(2*d*,*p*)//B3LYP/6-31G^{*}; 方法 B: B3LYP/6-311 + G(2*d*,*p*)//HF/6-31G^{*}; 方法 C: HF/6-31G^{*}//HF/6-31G^{*}. 所得到的化学位移的差值与实际情况非常一致. 为方便起见, 将位移差值在 0.4 以上的列于表 5.

由表 5 可以看到, 计算结果与实验的位移差值的分布一致, 结果吻合得很好. 至此完全确定了化合物 **19** 和 **20** 在 C16 位上的立体构型. 二者的 ^{13}C NMR 位移差值如此之大的原因在于, 测得化合物 **19**

的 ^{13}C NMR 谱为两个构象的混合谱, 而化合物 **20** 却是一个构象的 ^{13}C NMR 谱.

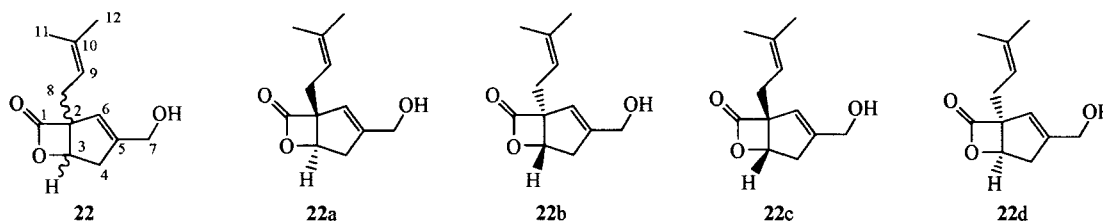
Table 5 Shift differences between the calculated and experimental ^{13}C NMR via three methods*

No.	$\Delta\delta_{(19-20)}$ (Experimental)	$\Delta\delta_{(19a-20)}/\Delta\delta_{(19b-20)}$			$\Delta\delta_{[(19a+19b)/2-20]}$
		Method A	Method B	Method C	
C7	+0.4	+0.4/+0.6	+0.3/+0.8	0/-0.2	+0.3
C8	+1.5	-2.7/+4.7	-1.7/+4.5	-0.7/+5.1	+1.5
C9	-0.6	-0.3/-0.4	-0.4/-0.4	-0.5/-0.4	-0.4
C11	-2.7	+1.3/-6.6	+1.2/-6.0	+1.4/-5.3	-2.3
C13	-3.2	-4.5/-7.1	-4.1/-7.2	-5.0/-8.0	-6.0
C14	-1.6	-0.8/-3.4	-0.9/-3.3	-0.9/-1.7	-1.9
C15	1.7	+5.0/+2.9	+5.6/+2.6	+4.2/+1.8	+3.7
C16	-2.9	-3.6/-4.5	-3.7/-4.7	-3.0/-2.8	-3.7
C17	1.1	-2.7/+0.4	-2.0/-0.1	+3.5/+0.5	-0.1
C18	-0.8	-0.8/-0.4	-0.5/-0.4	-0.6/-0.3	-0.5
C20	-2.9	-0.2/-1.2	-2.4/-1.4	-2.6/-2.1	-1.7
C28	-2.6	-0.5/-3.3	+0.1/-3.8	-0.4/-3.9	-2.0

* Determined in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ [Bruker DRX(^{13}C NMR, 125 MHz)]. The value of δ 149.9 of $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ was used as reference.

3 多种方法联合运用

由于天然产物结构的十分复杂, 利用一个计算方法不一定能解决实际问题. 如对于化合物 **22**, 在早期的二维 NMR 研究中, 没有发现 H3 与 H8 的关联信号. 因此, 可能的立体异构体应为 **22a** 或 **22b**^[64] (结构见 Scheme 9).



Scheme 9 Structures of compounds **22**

为此, 通过量子化学方法计算得到化合物 **22a** 和 **22b** 的 ^{13}C NMR, 计算是在 B3LYP/6-311 + G(2d, p)//B3LYP/6-31G(d) 条件下进行的, 得到的 ^{13}C NMR 经过相关的数据处理后的结果列在表 6. 可见, C6 与 C8 的实验值与计算值相差很大(表 6 中黑体数字). 前者为 -9.1(**22a**)和 -10.2(**22b**), 后者为 -11.2(**22a**)和 -11.4(**22b**), 表明这两个可能的结构是错的. 因此, 剩下的可能结构为 **22c** 或 **22d**. 利用同样的方法对 **22c** 和 **22d** 的 ^{13}C NMR 也进行了计算, 结果发现, 二者的 ^{13}C NMR 数据均在误差范围之内, 没有办法来排除其中的任何一个结构(表 7).

Table 6 Calculated and experimental ^{13}C NMR for compounds **22a** and **22b**

No.	$\delta_{(22a)}$	$\delta_{(22b)}$	$\delta_{(22, \text{Exp.})}$	$\Delta\delta_{(22a)}$	$\Delta\delta_{(22b)}$
C1	165.7	165.1	173.0	7.3	7.9
C2	69.9	69.6	75.1	5.2	5.5
C3	78.8	79.1	78.5	-0.3	-0.6
C4	31.8	31.6	37.3	5.5	5.7
C5	147.3	147.8	146.6	-0.7	-1.2
C6	131.5	132.6	122.4	-9.1	-10.2
C7	61.5	61.2	61.3	-0.2	0.1
C8	38.8	39.0	27.6	-11.2	-11.4
C9	117.4	116.8	117.2	-0.2	0.4
C10	135.9	135.7	136	0.1	0.3
C11	24.4	24.5	25.8	1.4	1.3
C12	15.6	15.8	18	2.4	2.2

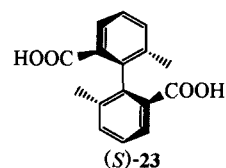
Table 7 Calculated and experimental ^{13}C NMR for compounds **22c** and **22d**

No.	$\Delta\delta_{(22c)}$	$\Delta\delta_{(22d)}$	$\delta_{(22, \text{Exp.})}$	$\Delta\delta_{(22c)}$	$\Delta\delta_{(22d)}$
C1	170.7	170.6	173.0	2.3	2.4
C2	77.9	77.3	75.1	-2.8	-2.2
C3	76.4	76.4	78.5	2.1	2.1
C4	37.5	37.5	37.3	-0.2	-0.2
C5	144.4	144.3	146.6	2.2	2.3
C6	123.1	123.1	122.4	-0.7	-0.7
C7	62.0	61.9	61.3	-0.7	-0.6
C8	29.3	29.3	27.6	-1.7	-1.7
C9	119.4	119.4	117.2	-2.2	-2.2
C10	138.3	138.2	136	-2.3	-2.2
C11	24.8	24.8	25.8	1.0	1.0
C12	15.8	15.8	18.0	2.2	2.2

显然, 在这种情况下只能利用计算得到的旋光来进行分析 [B3LYP/aug-cc-pVDZ//B3LYP/6-31G(*d*)]. 计算得到化合物 **22a** 的旋光值为 $+110.5^\circ$, **22b** 的旋光值为 -110.5° , **22c** 的旋光值为 -127.4° , **22d** 的旋光值为 $+127.4^\circ$. 实验测得的旋光值为 -135.1° . 综合 ^{13}C NMR 与旋光数据, 最终确定其结构为 **22c**. 在早期测量得到的二维 NMR 中没有发现 H3 与 H8 上的相关信号, 原因在于该化合物含有 2 个张力很大的四元环和五元环, 在稳定的低能量构象中, 这 2 个质子之间的距离在 0.28 到 0.31 nm 之间. 这种偶合信号不强. 当在截取二维 NMR 的位置较高信号时, 这种偶合信号被截掉了. 当进一步降低截取位置的高度时, 才发现了这个偶合信号.

4 其它方法介绍

除利用 ^{13}C NMR 和旋光计算的方法以外, 还可以通过计算手性分子的 CD 谱、Vibrational Circular Dichroism (VCD) 谱以及 IR 谱等来鉴定手性化合物. 目前人们除解决立体构型外, 也把目光放到了分子间的相互作用上. 例如, 对于手性分子 **23** (见 Scheme 10), 在溶液中因能产生氢键而相互作用^[65]. 在晶体结构的研究中, 该化合物的另外一个异构体 (*R*)-**23** 能通过氢键生成一个四聚体, 且这 4 个构象的结构相同. 那么, 在溶液中 (*S*)-**23** 是否也存在这个结构呢? 因此, 相关的研究人员开展了 (*S*)-**23** 在溶液状态下的 IR 与 VCD 波谱学等研究. 由于轴手性而引起化合物的羧基是不等位的. 因此, 由 4 个分子组成的四聚体也就有不同的排列方式. 如果把其中一个记为 a, 另一个记为 b, 那么理论上可以有 6 种排列方式, 即: aaaa, aaab, aabb, abab, abbb 和 bbbb. 计算得到的结果与实际测量得到的 IR 与 VCD 谱的精细结构如图 4 和图 5 所示.



Scheme 10 Structure of compound (*S*)-**23**

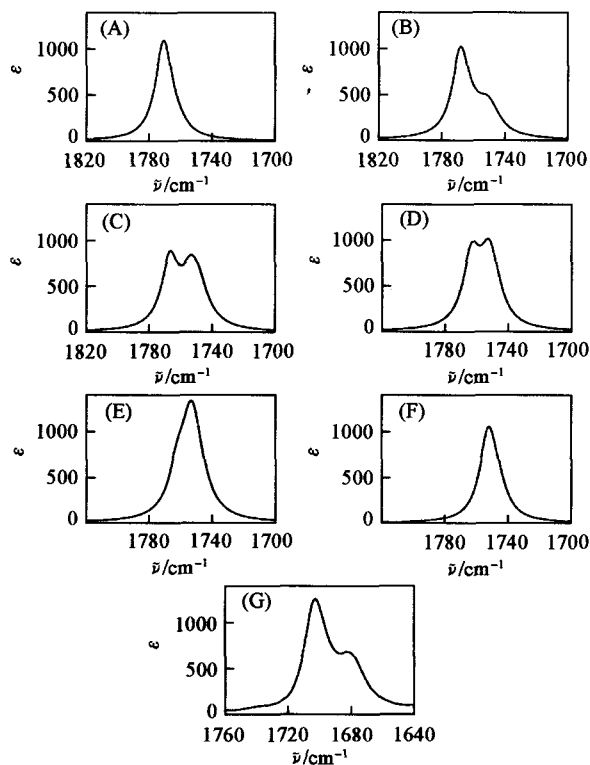


Fig. 4 IR of >C=O calculated at the B3LYP/6-31G* level

(*S*-**23**)₄ was used in calculation; experimental IR condition: CDCl_3 , 0.16 mol/L. (A) aaaa; (B) aaab; (C) aabb; (D) abab; (E) abbb; (F) bbbb; (G) Expt.

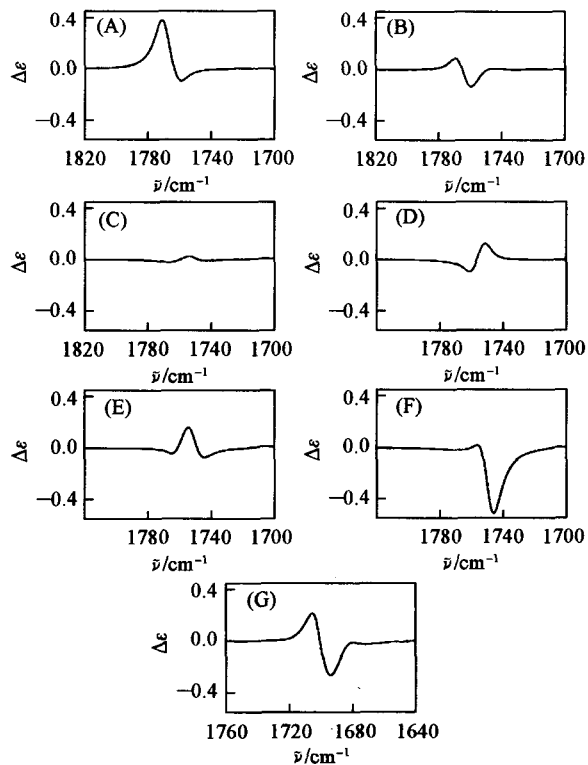


Fig. 5 VCD computed at the B3LYP/6-31G* level

(*S*-**23**)₄ was used in calculation; experimental VCD condition: CDCl_3 , 0.16 mol/L. (A) aaaa; (B) aaab; (C) aabb; (D) abab; (E) abbb; (F) bbbb; (G) Expt.

从上述结果可以看出,在排列方式为 *aaab* 的 IR 与 VCD 的精细谱结构中,实验结果与理论结果均比较接近.

另一方面,实验与计算得到的全部 IR 与 VCD 光谱结构列在图 6 中.通过比较全部的光谱结构可以看出,理论研究的分子排列方式为 *aaab* 的结果与实验得到的结果十分相近.具体的分子构象的排列方式列于图 7.

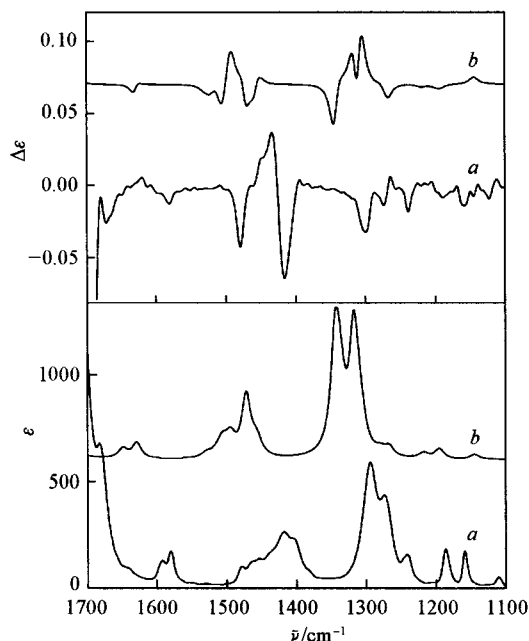


Fig. 6 IR and VCD in range of $1100\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ obtained at the B3LYP/6-31G(d) level (CDCl_3 , 0.16 mol/L)

a. Expt.; b. calcd.

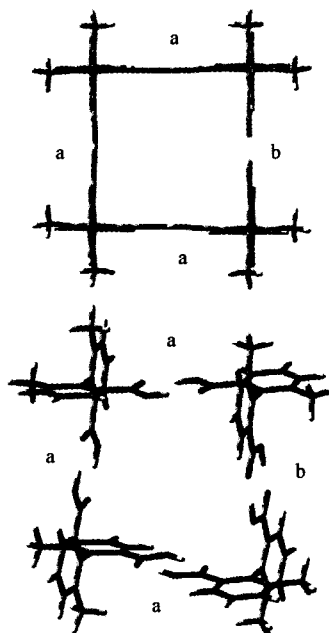


Fig. 7 *aaab* Arrangement obtained at the B3LYP/6-31G(d) level

5 展 望

正如互联网已巨大地改变了我们的生活一样,计算技术的发展也将深刻地改变我们的研究方式和习惯.掌握现代计算技术对实际研究工作非常有帮助.目前,随着计算机技术的飞速发展,将会越来越多地利用计算技术来解决现实中的实际科学问题^[47,48,66].它将改变的不仅仅是某一个单一的学科,而将是整个大的学科.可以相信,在不久的将来,随着超级计算机的发展,计算能力将得到极大的提高,在计算软件日益完善的情况下,在整个自然科学研究中,研究人员将会用更具体和更可靠的科学数据来表征所研究的科学体系,而不再满足于概括性的定性描述.

参 考 文 献

- [1] Fresnel A. . Bull. Soc. Philomat. [J], 1824: 147
- [2] YIN Yu-Ying(尹玉英), LIU Chun-Yun(刘春蕴), CHENG Ji-Yuan(程纪原). Journal of the Graduate School of the Chinese Academy of Sciences(中国科学院研究生院学报)[J], 1995, 12: 165—170
- [3] Newman M. S., Lednicer D. L. . J. Am. Chem. Chem. Soc. [J], 1956, 78: 4765—4770
- [4] NIE Ai-Hua(聂爱华), DENG Bing(邓并), YE Xiu-Lin(叶秀林), *et al.* . Science in China, Series B[J], 1998, 41: 225—238
- [5] Brewster J. H. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1959, 81: 5483—5493
- [6] Brewster J. H. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1959, 81: 5475—5483
- [7] Brewster J. H. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1959, 81: 5493—5500
- [8] Lowry T. M. . Optical Rotatory Power[M], New York: Dover, 1964: 1—25
- [9] Brewster J. H. . Tetrahedron[J], 1961, 13: 106—122
- [10] Applequist J. . J. Chem. Phys. [J], 1973, 58: 4251—4259
- [11] Caldwell D. J., Eyring H. . The Theory of Optical Activity[M], New York: Wiley Interscience, 1971: 1—110

- [12] Amos R. D. . Chem. Phys. Lett. [J], 1982, **87**: 23—26
- [13] Rosenfeld L. Z. . Phys. [J], 1928, **52**: 161
- [14] Polavarapu P. L. . Mol. Phys. [J], 1997, **91**: 551—554
- [15] Yabana K. , Bertsch G. F. . Phys. Rev. A[J], 1999, **60**: 1271—1279
- [16] Cheeseman J. R. , Frisch M. J. , Devlin F. J. , *et al.* . J. Phys. Chem. A[J], 2000, **104**: 1039—1046
- [17] Wiberg K. B. , Wang Y. G. , Vaccaro P. H. , *et al.* . J. Phys. Chem. A[J], 2004, **108**: 32—38
- [18] Stephens P. J. , McCann D. M. , Devlin F. J. , *et al.* . J. Org. Chem. [J], 2005, **70**: 3903—3913
- [19] Stephens P. J. , McCann D. M. . J. Org. Chem. [J], 2003, **69**: 1948—1958
- [20] Müller T. , Wiberg K. B. , Vaccaro P. H. , *et al.* . J. Opt. Soc. Am. B[J], 2002, **19**: 125—141
- [21] Ruud K. , Helgaker T. . Chem. Phys. Lett. [J], 2002, **352**: 533—539
- [22] Pecul M. , Ruud K. , Rizzo A. , *et al.* . J. Phys. Chem. A[J], 2004, **108**: 4269—4276
- [23] Tam M. C. , Russ N. J. , Crawford T. D. . J. Chem. Phys. [J], 2004, **121**: 3550—3557
- [24] Crawford T. D. , Owens L. S. , Tam M. C. , *et al.* . J. Am. Chem. Soc. [J], 2005, **127**(5): 1368—1369
- [25] Kondru R. K. , Wipf P. , Beratan D. N. . Science[J], 1998, **282**: 2247—2250
- [26] Grimme S. . Chem. Phys. Lett. [J], 1996, **259**: 128—137
- [27] Koch H. , Meras A. M. J. S. , Pedersen T. B. . J. Chem. Phys. [J], 2003, **118**: 9481—9484
- [28] Giorgio E. , Rosini C. , Viglione R. G. , *et al.* . Chem. Phys. Lett. [J], 2003, **376**: 452—456
- [29] Freedman T. B. , Cao X. , Dukor R. K. , *et al.* . Chirality[J], 2003, **15**: 743—758
- [30] Wiberg K. B. , Vaccaro P. H. , Cheeseman J. R. . J. Am. Chem. Soc. [J], 2003, **125**: 1888—1896
- [31] Helgaker T. , Jørgensen P. . J. Chem. Phys. [J], 1991, **95**: 2595—2601
- [32] Dalton. <http://www.kjemi.uio.no/software/dalton/dalton.html> [DB/OL]
- [33] Gaussian. <http://www.gaussian.com> [DB/OL]
- [34] Turbomole. <http://www.turbomole.com> [DB/OL]
- [35] PSI. <http://www.psicode.org> [DB/OL]
- [36] McCann D. M. , Stephens P. J. , Cheeseman J. R. . J. Org. Chem. [J], 2004, **69**: 8709—8717
- [37] Farina M. , Audisio G. . Tetrahedron Lett. [J], 1967, **14**: 1285—1288
- [38] Farina M. , Audisio G. . Tetrahedron [J], 1970, **26**: 1839—1844
- [39] Adachi K. , Naemura K. , Nakazaki M. . Tetrahedron Lett. [J], 1968, **9**: 5467—5470
- [40] Nakazaki M. , Naemura K. , Nakahara S. . J. Org. Chem. [J], 1978, **43**: 4745—4750
- [41] Naemura K. , Nakazaki M. . Bull. Chem. Soc. Jpn. [J], 1973, **46**: 888—892
- [42] Buchi G. , Greuter F. , Tokoroyama T. . Tetrahedron Lett. [J], 1962, **18**: 827—833
- [43] Stephens P. J. , Pan J. J. , Devlin F. J. . J. Org. Chem. [J], 2007, **72**: 2508—2524
- [44] Adesogan E. K. . Phytochem. [J], 1979, **18**: 175—176
- [45] Albers-Schönberg G. , Schmid H. . Chimia[J], 1960, **14**: 127—128
- [46] Stephens P. J. , Pan J. J. , Devlin F. J. , *et al.* . J. Org. Chem. [J], 2007, **72**: 3521—3536
- [47] Zhu H. J. , Ren J. , Pittman C. U. Jr. . Tetrahedron [J], 2007, **63**: 2292—2314
- [48] ZHU Hua-Jie(朱华结). Modern Organic Stereochemistry(现代有机立体化学)[M], Beijing: Science Press, 2009
- [49] Liao T. G. , Ren J. , Fan H. F. , *et al.* . Tetrahedron: Asymm. [J], 2008, **19**: 808—815
- [50] JIANG Meng-Yuan(蒋孟园), WANG Fang(王方), DONG Ze-Jun(董泽君), *et al.* . Acta Botanica Yunnanica(云南植物研究)[J], 2008, **30**: 614—616
- [51] Wang G. W. , Zhang X. H. , Zhan H. , *et al.* . J. Org. Chem. [J], 2003, **68**: 6732—6738
- [52] Ramalho T. C. , Buehl M. . Magn. Reson. Chem. [J], 2005, **43**: 139—146
- [53] Lee T. J. , Scuseria G. E. . Quantum Mechanical Electronic Structure Calculations with Chemical Accuracy[M], Dordrecht: S. R. Langhoff, Kluwer Academic Publishers, 1995
- [54] Helgaker T. , Jørgensen P. , Olsen J. . Molecular Electronic Structure Theory[M], New York: John Wiley and Sons, 2000
- [55] Helgaker T. , Jaszunski M. , Ruud K. . Chem. Rev. [J], 1999, **99**: 293—352
- [56] London F. . J. Phys. Radium [J], 1937, **8**: 397—409
- [57] McWeeny R. . Phys. Rev. [J], 1962, **126**: 1028—1034
- [58] Ditchfield R. . Mol. Phys. [J], 1974, **27**: 789—807
- [59] Dodds J. L. , Mcweeny R. , Sadlej A. . J. Mol. Phys. [J], 1980, **41**: 1419—1430
- [60] Wolinski K. , Hilton J. F. , Pulay P. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1990, **112**: 8251—8260
- [61] Hall J. G. , Reiss J. A. . Aust. J. Chem. [J], 1986, **39**: 1401—1409

- [62] Sheldrake H. M., Jamieson C., Burton J. W.. *Angew. Chem., Int. Ed. [J]*, 2006, **45**: 7199—7202
- [63] HUA Yan, REN Jie, CHEN Chang-xiang, *et al.*. *Chem. Res. Chinese Universities [J]*, 2007, **23**(5): 592—596
- [64] Liu D. Z., Wang F., Tang T. G., *et al.*. *Org. Lett. [J]*, 2006, **8**: 5749—5752
- [65] Urbanová M., Setnička V., Devlin F. J., *et al.*. *Am. Chem. Soc. [J]*, 2005, **127**: 6700—6711
- [66] HUANG Rong-Yi(黄荣谊), CHEN Hong(陈宏), YAN Juan(严娟), *et al.*. *Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J]*, 2009, **30**(4): 655—660

Application of Computational Chemistry in Identification for Chiral Compounds

REN Jie, ZHU Hua-Jie*

(*State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China,
Organic Synthesis and Natural Product Chemistry Laboratory,
Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China*)

Abstract Study on chiral compounds, especially in natural chemistry, becomes more and more important. One of the major problems that are met in the study is configuration identification. When no crystalline is obtained, or in other case, such as that too much complex correlations in 2D NMR are recorded, computational methods provide a useful tool in the study. Currently, the widely used methods include calculation of optical rotations, or determinant of matrix. By comparing these data with the experimental results, the absolute configuration can be assigned. ^{13}C NMR computation is an important method. This review will give introduction about uses of these methods in the configuration determination for compounds with different stereogenic centers.

Keywords Chiral compounds; Optical rotation calculation; ^{13}C NMR calculation; Matrix; Configuration determination

(Ed. : H, J, Z)