

中華民國第 63 屆中小學科學展覽會
作品說明書

高中組 化學科

佳作

050207

吡啶衍生物的合成及阻轉異構物的探討

學校名稱：臺中市立臺中第一高級中等學校

作者： 高二 周首安 高二 陳鵬翔	指導老師： 蘇泳霖
---------------------------------	------------------

關鍵詞：阻轉異構物、旋轉能量障礙、吡啶衍生物

摘要

阻轉異構現象是一個經常被忽略的手性來源，是軸(axial)受空間中的立體阻礙而緩慢旋轉，導致不同手性的構形產生。這種隨時間變化的手性對藥物格外重要，因為在生物系統中，雙分子的作用深受配體和受體影響，其手性差異可能導致截然不同的結果。因此，我們決定設計一系列實驗探討阻轉異構物，以兩種方法測量構形轉換的能量障礙。

首先，我們合成了擁有不同大小基團的吡啶衍生物，接著藉由 ^1H NMR 判斷是否有阻轉異構物產生，再以變溫 NMR 分析阻轉異構物，並利用公式計算軸(C-N 鍵)旋轉的能量障礙。另一方面，我們透過 QM Torsion Profile Calculations 模擬目標物旋轉的能量變化，求出其旋轉的能量障礙理論值，最後再配合文獻中的相關數據，得到阻轉異構物之間相互轉換的週期。

壹、前言

從有機化學這門學問發展以來，立體異構物一直是有機化學中重要的一環，而在我們學習到立體異構物和掌性碳等觀念之後，不免好奇生活中使用的各種藥物是否也具有相同特性。查詢相關知識才發現，廣泛的科技和工業應用都需要考慮到它們的影響；比如沙利度胺的著名案例，便是因為該藥物具有兩種光學異構體，其中 R 構形是安全的，而 S 構形卻有導致胎兒畸形的作用，且兩種構形能在人體中轉換，因此造成大量使用該藥物的孕婦流產或產出畸形的胎兒。

在廣泛閱讀文獻後，我們發現最常被觀察到的是手性原子中心造成的影響，但還有另一個經常被忽略的手性來源:阻轉異構物。阻轉異構物是由於軸緩慢的旋轉而產生的鏡像異構物(enantiomer)或非鏡像異構物(diastereomer)，我們當即對此產生了興趣，便決定以此為研究主題，最後選擇以吡啶衍生物來探討旋轉障礙(rotation barrier)造成的立體化學的差異。

為了研究軸的立體化學(axial chirality)，我們決定合成擁有不同大小基團的吡啶衍生物，定性和定量地分析吡啶和配基間的 C-N 鍵的旋轉障礙造成的影響。過程中，以 ^1H NMR 和變溫 NMR 分析其特定的氫的化學位移(chemical shift)、分裂(splits)和積分值(integral heights)以確認是否有阻轉異構物的產生，再計算旋轉能量障礙的理論值和實際值。最後，配合文獻(參考資料二)提及的相關數據，預測出阻轉異構物之間相互轉換的週期。

貳、研究設備及器材

一、設備

- (一) 反應設備: 電磁加熱攪拌器
- (二) 處理設備: 旋轉減壓濃縮儀、熱風機、電子秤、真空幫浦系統
- (三) 鑑定設備: 薄層層析片、超導核磁共振光譜儀 (NMR)

二、藥品

- (一) 液體反應藥品: 2-Iodoanisole、1-Iodo-2-methylbenzene、Iodobenzene
- (二) 固體反應藥品: 3-Methylindole、1H-indole、Benzimidazole
- (三) 催化劑: CuI、K₂CO₃、1,10-phenanthroline、I₂、tert-Butyl Hydroperoxide(TBHP)
- (四) 溶劑: Dimethyl sulfoxide(DMSO)、Acetonitrile (CH₃CN)、Toluene
- (五) 處理產物藥品: 硫酸鎂 (MgSO₄)、硫代硫酸鈉 (Na₂S₂O₃)

三、溶液

- (一) 有機溶液: 乙酸乙酯 (Ethyl acetate)、正己烷 (Hexane)、二氯甲烷(Dichloromethane)
- (二) 水溶液: 蒸餾水 (H₂O)、飽和食鹽水 (NaCl)、氫氧化鈉水溶液 (NaOH)

參、研究過程或方法

一、研究主題介紹

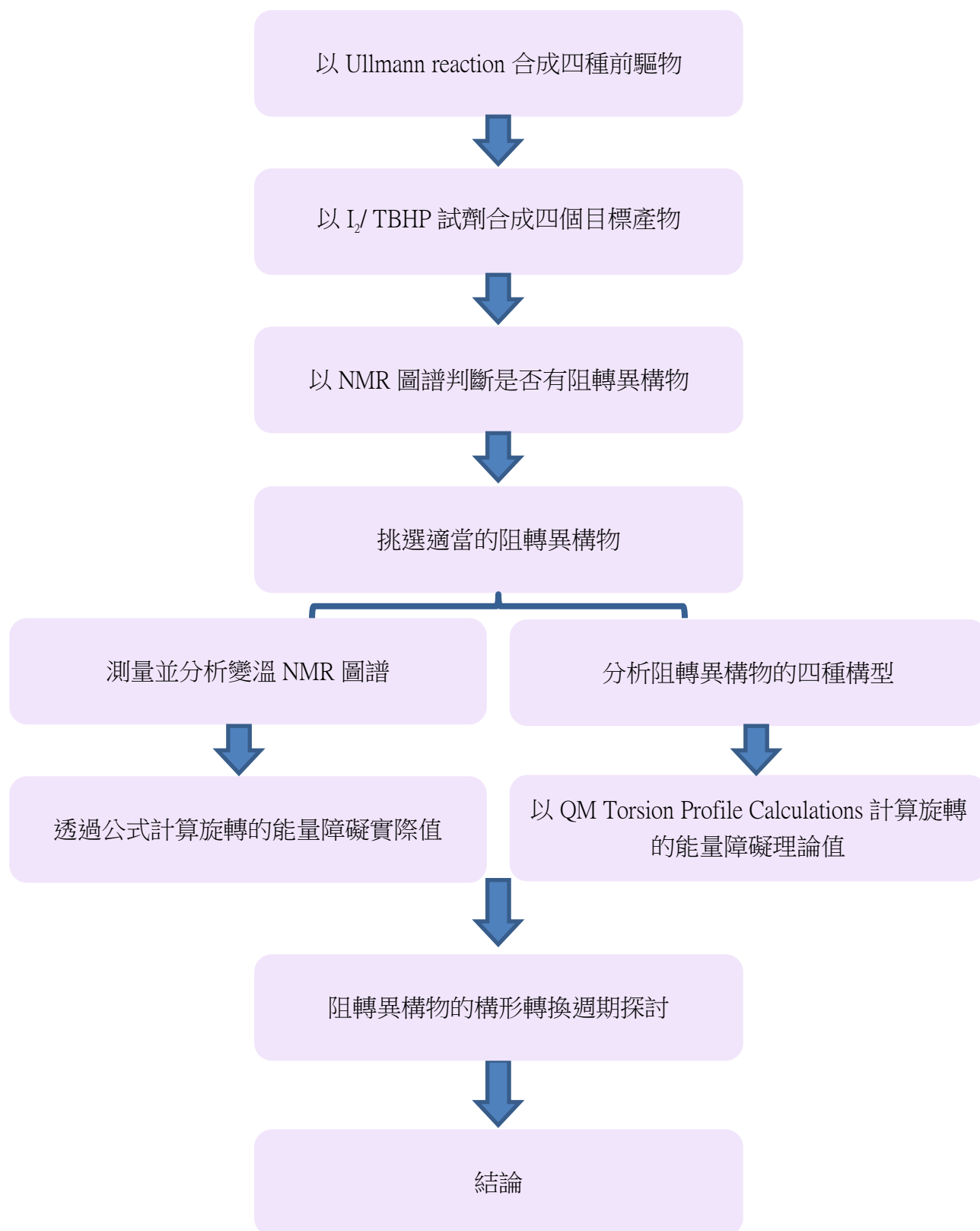
在我們最後合成出的四個產物中，Indole 1、2 號位接的兩個軸 (C-N 鍵) 都有明顯的旋轉障礙，受其所接的基團大小和電子斥力影響。若兩個基團太靠近，旋轉障礙會大幅上升，導致兩個軸因無法快速地 360° 旋轉而產生阻轉異構物，進一步改變軸的立體化學。為了克服旋轉障礙，要透過提高溫度使兩個軸的旋轉速度上升而提高其旋轉的動能，直到動能大於旋轉的能量障礙時便能快速地旋轉，消除阻轉異構物和軸的手性。

二、實驗流程

利用 Indole 及 Iodobenzene 之衍生物合成四個產物後，首先以 ¹H NMR 圖譜判斷產物是否有產生阻轉異構物，再挑選成功產生阻轉異構物的產物進行旋轉能量障礙 (ΔG) 之實際、理論值計算。其中實際值是利用變溫 NMR 搭配動力學相關公式求得；理論值是以 QM Torsion Profile

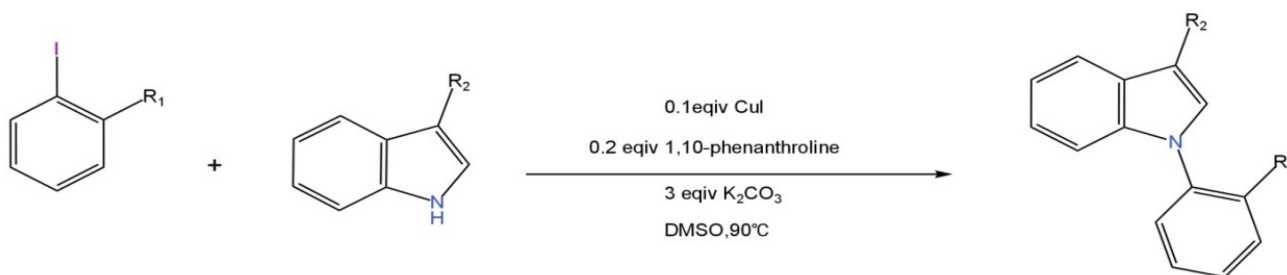
Calculations 計算化合物於空間中不同構形的能量相對值，藉此求出軸旋轉的能量障礙。最後比較理論、實際值，判斷此系列的化合物旋轉障礙能量的大小。

實驗流程如下圖所示



三、實驗原理和步驟

(一)第一部分:以 Ullmann reaction 合成前驅物



將兩芳香化合物進行偶合，以產生兩芳香環之間的單鍵，得到前驅物 1a、1b、1c、1d。其中:

	1a	1b	1c	1d
R1	OMe	Me	H	OMe
R2	Me	Me	Me	H

實驗一:合成 1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indole，即 1a

1.將 3-Methylindole 接上 2-Iodoanisole:

- (1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石
- (2)加入反應物 2-Iodoanisole 與 3-Methylindole 於反應瓶中
- (3)取催化劑 CuI、K₂CO₃ 與 1,10-phenanthroline 加入反應瓶
- (4)連續抽灌氮氣三次並加入溶劑 DMSO
- (5)在攝氏 150 度之油浴中反應 75 小時

2.濃縮產物:

- (1)加入 EA 以及水，反覆萃取 3 次
- (2)過程中加入飽和食鹽水去除乳化層
- (3)將有機層收集至一錐形瓶中，並加入無水硫酸鈉，避免水分殘留
- (4)取一玻璃抽濾漏斗，塞入棉花並鋪上均勻的 celite
- (5)插上真空裝置，進行抽濾
- (6)將抽濾過後之濾液，移至真空迴旋濃縮儀進行濃縮

3. TLC 點片，進行產物追蹤:

- (1)取一張 TLC 片，以鉛筆輕輕畫上起始線、終止線與標記點
- (2)以不同比例之正己烷與 EA，配置展開液
- (3)以毛細管插入含有產物之 tips 中，於標記點上輕點三下
- (4)將 TLC 片置入展開液槽中，待展開液移至終止線，將 TLC 片夾出
- (5)將 TLC 片置於紫外光燈管下觀察，以鉛筆畫記
- (6)使用染劑將 TLC 片染色，並以熱風機燒乾，紀錄並觀察

4.純化:

- (1)取前次濃縮完之產物置入超音波震盪器中，震落附著於瓶壁之產物
- (2)加入少量 DCM，使產物完全溶解
- (3)取一層析玻璃管，塞入棉花於層析管口
- (4)以 silica gel 填充層析管
- (5)拍打層析管柱，使 silica gel 堆積緊實，並確認其沒有氣泡
- (6)確認 silica gel 無裂後，將多餘之正己烷漏出
- (7)先蓋上蓋子，避免 silica gel 裂開，並配置展開液
- (8)以不同比例之正己烷與 EA，配置管柱層析之展開液
- (9)比例以先前點片時，產物各點分離效果最佳者為主
- (10)拿開蓋子，以滴管將產物緩緩滴在 silica gel 面上
- (11)將配置好的展開液緩慢倒入層析管
- (12)打開層析管閥門，並用試管接取通過層析管的溶液
- (13)待試管滿後便換下一個試管，並適時補充展開液
- (14)取毛細管，插入裝有溶液之試管，並在標記點上輕點三下
- (15)將 TLC 片放入展開液槽中，待混合溶液吸附至上方直線後取出 TLC 片
- (16)將 TLC 片放置紫外線照射器下觀察結果，並以鉛筆標記

實驗二:合成前驅物 3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indole，即 1b

1.將 3-Methylindole 接上 1-Iodo-2-methylbenzene

- (1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石
- (2)加入反應物 1-Iodo-2-methylbenzene 與 3-Methylindole 於反應瓶中
- (3)取催化劑 CuI、K₂CO₃ 與 1,10-phenanthroline 加入反應瓶
- (4)連續抽灌氮氣三次並加入溶劑 DMSO
- (5)在攝氏 150 度之油浴中，反應 72 小時
- (6)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

實驗三:合成前驅物 3-methyl-1-phenyl-1H-indole，即 1c

1.將 3-Methylindole 接上 Iodobenzene

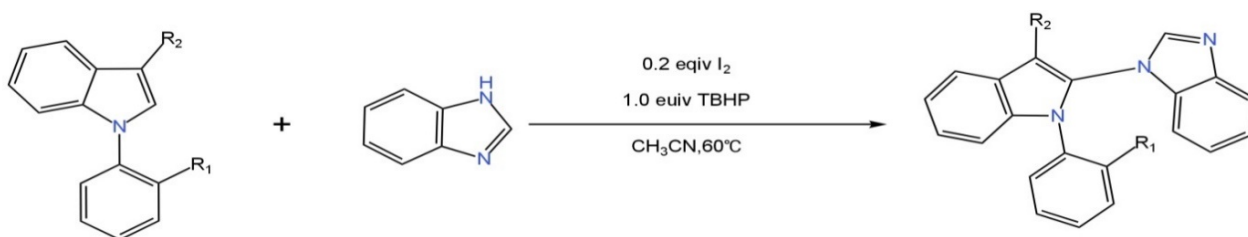
- (1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石
- (2)加入反應物 Iodobenzene 與 3-Methylindole 於反應瓶中
- (3)取催化劑 CuI、K₂CO₃ 與 1,10-phenanthroline 加入反應瓶
- (4)連續抽灌氮氣三次並加入溶劑 DMSO
- (5)在攝氏 120 度之油浴中，反應 72 小時
- (6)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

實驗四:合成前驅物 1-(2-methoxyphenyl)-1H-indole，即 1d

1.將 2-Iodoanisole 接上 1H-indole

- (1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石
- (2)加入反應物 2-Iodoanisole 與 1H-indole 於反應瓶中
- (3)取催化劑 CuI、K₂CO₃ 與 1,10-phenanthroline 加入反應瓶
- (4)連續抽灌氮氣三次並加入溶劑 DMSO
- (5)在攝氏 120 度之油浴中，反應 96 小時
- (6)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

(二)第二部分:以 I₂/TBHP 試劑催化合成阻轉異構物

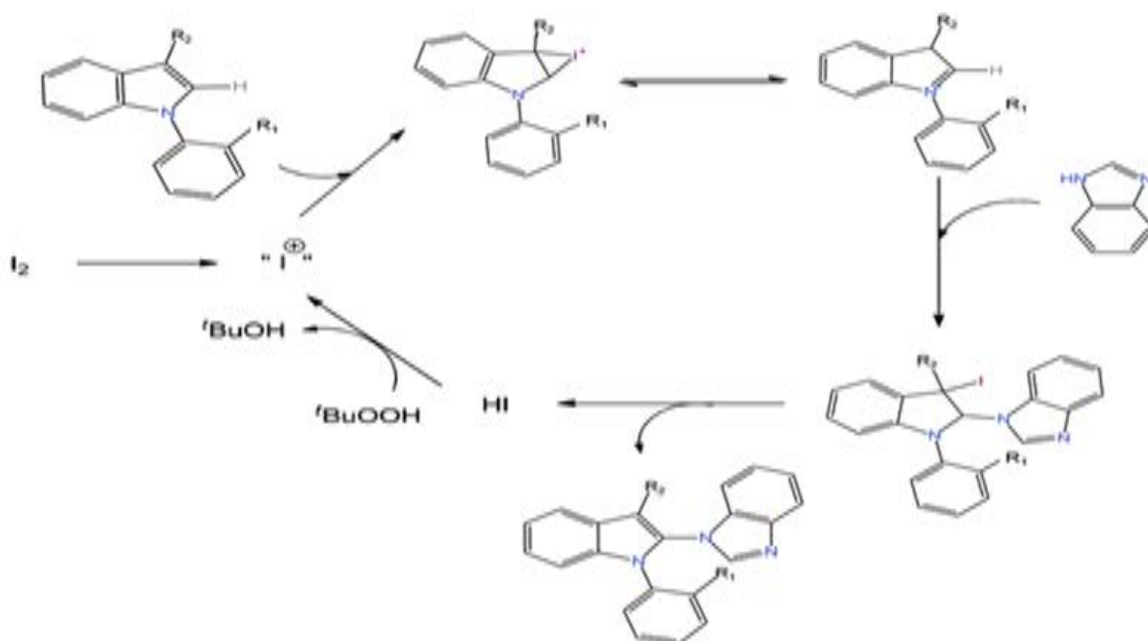


透過 Iodine-catalyzed oxidative cross-coupling of indoles and benzimidazoles(註:參考資料

三), 將前驅物接上 Benzimidazole, 合成阻轉異構物。其中:

	2a	2b	2c	2d
R1	OMe	Me	H	OMe
R2	Me	Me	Me	H

以下為此反應之反應機理:



實驗五:合成 1-(1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole, 即 2a

1.將前一步合成之 1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indole 接上 Benzimidazole

- (1)取一個 50mL 的圓底反應瓶, 並加入適當大小之磁石
- (2)加入反應物 1a、Benzimidazole 於反應瓶中
- (3)取催化劑 I₂與 Acetonitrile 與 TBHP 加入反應瓶
- (4)在攝氏 60 度之油浴中, 反應 72 小時

(5)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

實驗六:合成 1-(3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2b

1.將前一步合成之 3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indole 接上 Benzimidazole

(1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石

(2)加入反應物 1b 與 Benzimidazole 於反應瓶中

(3)取催化劑 I₂、TBHP 與 Acetonitrile 加入反應瓶

(4)加在攝氏 60 度之油浴中，反應 69 小時

(5)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

實驗七:合成 1-(3-methyl-1-phenyl-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2c

1.將前一步合成之 3-methyl-1-phenyl-1H-indole 接上 Benzimidazole

(1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石

(2)加入反應物 1c 與 Benzimidazole 於反應瓶中

(3)取催化劑 I₂、TBHP 與 acetonitrile 加入反應瓶

(4)在攝氏 60 度之油浴中，反應 70 小時

(5)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

實驗八:合成 1-(1-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2d

1.將前一步合成之 1-(2-methoxyphenyl)-1H-indole 接上 Benzimidazole

(1)取一個 50mL 的圓底反應瓶，並加入適當大小之磁石

(2)加入反應物 1d 與 Benzimidazole 於反應瓶中

(3)取催化劑 I₂、TBHP 與 toluene 加入反應瓶

(4)先在攝氏 60 度之油浴反應 2 小時，再轉至攝氏 110 度之油浴中反應 24 小時

(5)其餘第 2.3.4 步驟皆與實驗一相同

(三)第三部分: ¹HNMR-判斷阻轉異構物的產生

1.原理:

雖然 ¹HNMR 無法分辨鏡像異構物，但可以判斷是否有非鏡像異構物。阻轉異構物會在空間中形成鏡像異構物和非鏡像異構物，且不同基團的氫可能受其環境、磁

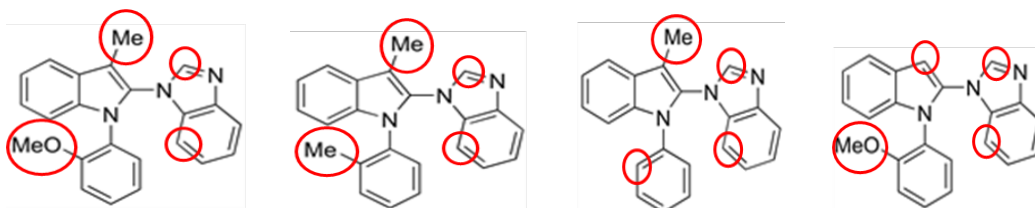
場影響而分裂。比如 Benzimidazole 基團，會隨 C-N 鍵的旋轉而改變位置，使其芳香環上的磁場對鄰近的氫產生不同影響，更造成不同分裂情形。因此，我們只要挑選訊號容易判斷的氫並觀察其是否有在 $^1\text{H NMR}$ 中分裂，即可確認是否有產生阻轉異構物。

2. 氫的挑選:

以 2b 為例，兩個甲基上的氫在 $^1\text{H NMR}$ 的化學位移大約落在 2~3 δ 之間，周圍訊號較少，容易判斷；而 Benzimidazole 基團上的氫大約落在 7~8 δ 之間，周圍有許多芳香環的多重峰，較難判斷。

3. 預測:

Indole 3 號位、Indole 1 號位 N 上苯環之鄰位取代基，很可能與右側 Benzimidazole 基團的 2 號及 7 號位形成立體障礙，因此我們藉由比較不同基團的位置和大小關係，推測出旋轉障礙大小為 2a 最大，2b 次之，而 2c 與 2d 皆較小。



以上由左至右，依序為 2a、2b、2c、2d

(四) 第四部分: 計算旋轉能量障礙實際值

1. 原理:

透過變溫 NMR 對於分裂的氫的峰在不同溫度的變化，求得相關數據後代入論文(註:參考資料一)提及的兩個公式中，即可算出實際值。

$$2. \text{公式一: } k_c = \frac{1}{t} = \frac{\pi \times \Delta\nu}{\sqrt{2}}$$

(1) k_c 定義為構形轉換的速率常數，單位為 s^{-1}

(2) ΔV 定義為位移差 $\Delta \delta \times \text{NMR}$ 脈衝的頻率 $\div 10^6$ ，單位為 s^{-1}

$$3. \text{公式二: Eyring equation } \Delta G = 4.57 \times T_c \times [10.32 + \log \left(\frac{T_c}{k_c} \right)]$$

(1) ΔG 定義為旋轉的能量障礙，單位為 kcal/mol

(2) T_c 定義為分裂的峰完全重合時的溫度(K)

(3)k_c 定義為構形轉換的速率常數，由公式一得到

4.方法:

變溫 NMR 可測量不同溫度的氫譜，而我們選用的溶劑是 D-toluene，可測量的溫度範圍在正負 90°C 之間。為了算出實際值必須觀察兩組個別分裂成兩個峰的氫的訊號，並測量兩個數據。第一個數據是分裂的峰的位移差($\Delta \delta$)；第二個數據是分裂的峰完全重合變回一個峰的溫度(T_c)。

(1)位移差($\Delta \delta$): 從不同溫度的 ¹HNMR 譜中，挑選分裂的峰訊號最清晰且互不干擾時的位移差。

(2)臨界溫度(T_c): 從不同溫度的 ¹HNMR 譜中，挑選分裂的峰完全重合的溫度。

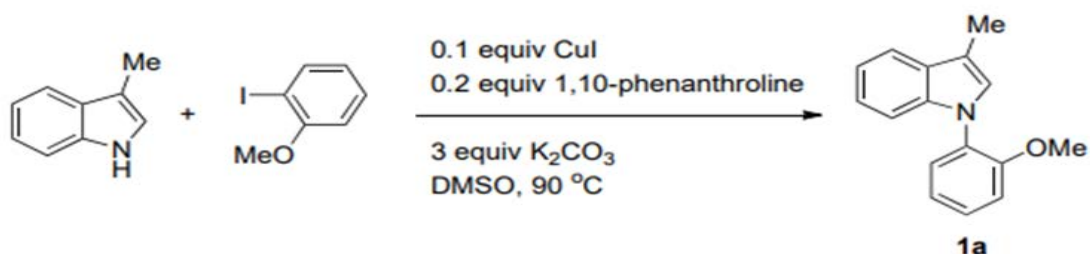
(五)第五部分:計算旋轉能量障礙理論值

論文(註:參考資料二)中提及的軟體 QM Torsion Profile Calculations，可以運用資料庫內有機分子在不同構形和位置的相對能量值，並考慮真實情況的種種因素(e.g.電子雲的斥力、分子大小)，模擬化合物的軸旋轉時的能量變化，有效地計算出阻轉異構物的構形改變時的能量變化，再藉此算出軸旋轉的能量障礙。

肆、研究成果

一、第一部分:以 Ullmann reaction 合成前驅物:

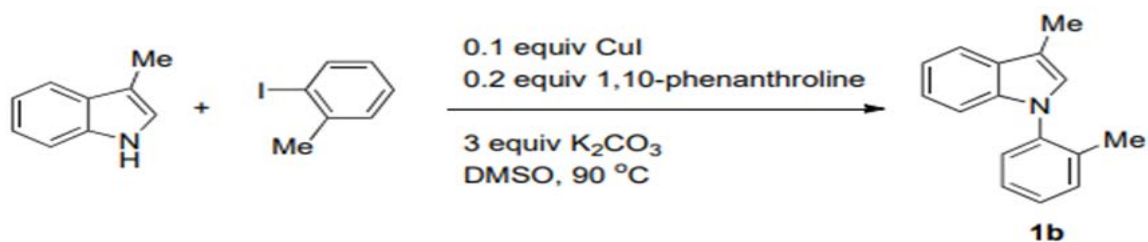
(一)合成前驅物 1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indole，即 1a



1. 實驗數據:

	2-Iodoanisole (g/eq.)	3-Methylindole (g/eq.)	CuI (g/eq.)	K ₂ CO ₃ (g/eq.)	Ligand (g/eq.)	DMSO (mL/M)	Time (hr)	Isolated Yield(%)
一	1.0/1	1.01/1.8	0.83	1.77/3.0	0.156/0.2	5.60/0.76	120°C 7h	55.33
二	0.5/1	0.50/1.79	0.40	0.88/3.0	0.08/0.2	2.78/0.76	150°C 75h	73.87

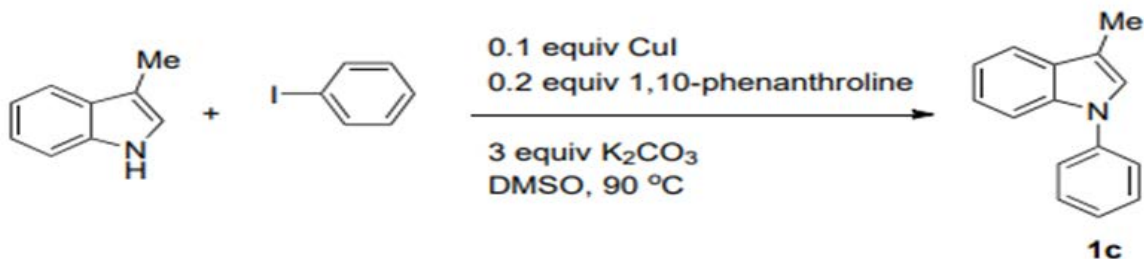
(二)合成前驅物 3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indole，即 1b



1. 實驗數據:

	1-iodo-2-methyl benzene (g/eq.)	3-Methyl indole(g/eq.)	CuI (g/eq.)	K ₂ CO ₃ (g/eq.)	Ligand (g/eq.)	DMSO (mL/M)	Time (hr)	Isolated Yield(%)
一	0.5/1	0.541/1.8	0.0435 /0.1	0.9496 /3.0	0.0825/0.2	3.0/0.76	120°C 72h	19.84
二	1.0/1	1.082/1.8	0.0865 /0.1	1.8999 /3.0	0.1659/0.2	5.8/0.79	150°C 72h	44.29

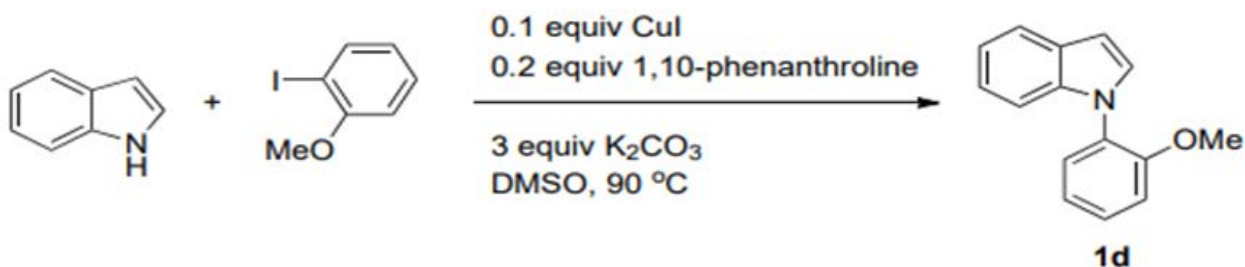
(三)合成前驅物 3-methyl-1-phenyl-1H-indole，即 1c



1. 實驗數據:

	Iodobenzene (g/eq.)	3-Methylindole(g/eq.)	CuI (g/eq.)	K ₂ CO ₃ (g/eq.)	Ligand (g/eq.)	DMSO (mL/M)	Time (hr)	Isolated Yield(%)
一	0.2/1	0.2319 /1.8	0.0189 /0.1	0.4066 /3.0	0.0354 /0.2	1.1 /0.891	120°C :72h	68.65
二	1.0/1	1.156 /1.79	0.0943 /0.1	2.0318 /2.99	0.1765 /0.2	5.5 /0.891	120°C :26h	68.07

(四)合成前驅物 1-(2-methoxyphenyl)-1H-indole，即 1d

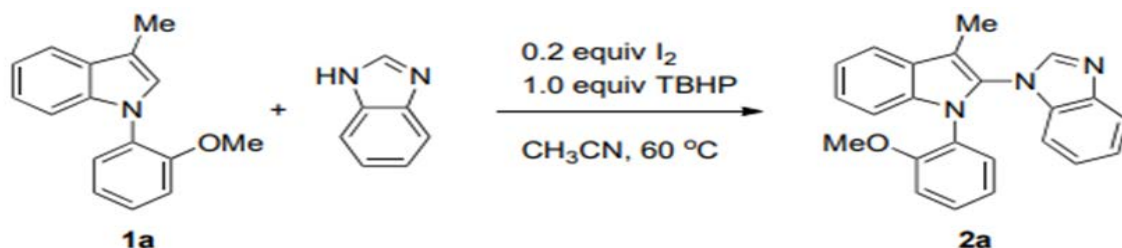


1. 實驗數據:

	2-Iodo anisole (g/eq.)	1H-indole (g/eq.)	CuI (g/eq.)	K ₂ CO ₃ (g/eq.)	Ligand (g/eq.)	DMSO (mL/M)	Time (hr)	Isolated Yield(%)
一	1.0/1.0	0.90 /1.8	0.081 /0.1	1.77 /3.0	0.154 /0.2	5.56 /0.76	120°C :96h	46.60
二	1.0/1.0	0.89 /1.8	0.081 /0.1	1.78 /3.0	0.153 /0.2	5.56 /0.76	150°C :70h	22.51
三	1.0/1.0	0.90 /1.8	0.081 /0.1	1.78 /3.0	0.154 /0.2	5.56 /0.76	150°C :66h	28.96

二、第二部分:以 I₂/TBHP 試劑催化合成阻轉異構物

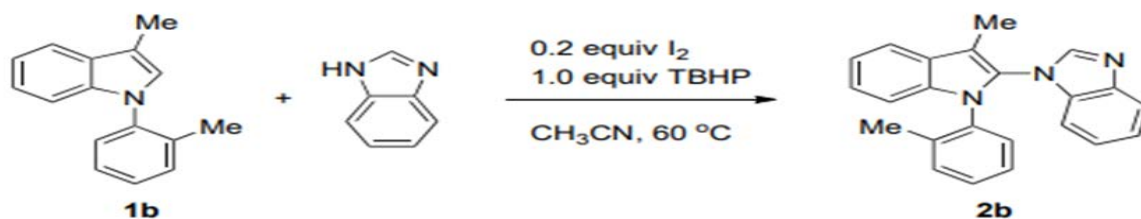
(一) 合成 1-(1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-2-yl)-1H-benzimidazole, 即 2a



1. 實驗數據:

	1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indole (g/eq.)	Benzimidazole (g/eq.)	Iodine (g/eq.)	TBHP (mL/eq)	acetonitrile (mL/M)	Time(h)	Isolated Yield (%)
2a	0.51/1	0.33/1.3	0.11/0.2	0.3/1.0	8.6/0.25	60°C:72h+24h	65.54

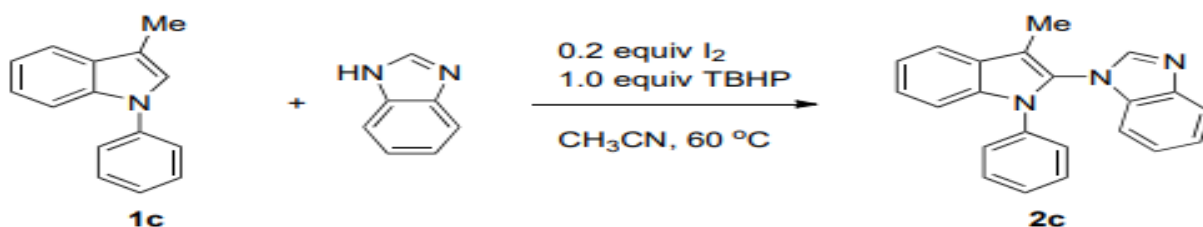
(二) 合成 1-(3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole, 即 2b



1. 實驗數據:

	3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indole(g/eq.)	Benzimidazole (g/eq.)	Iodine (g/eq.)	TBHP (mL/eq)	acetonitrile (mL/M)	Time (h)	Isolated Yield(%)
2b	0.43/1.0	0.30/1.3	0.1/0.2	0.27/1.0	7.6/0.25	60°C:69hr	53.05

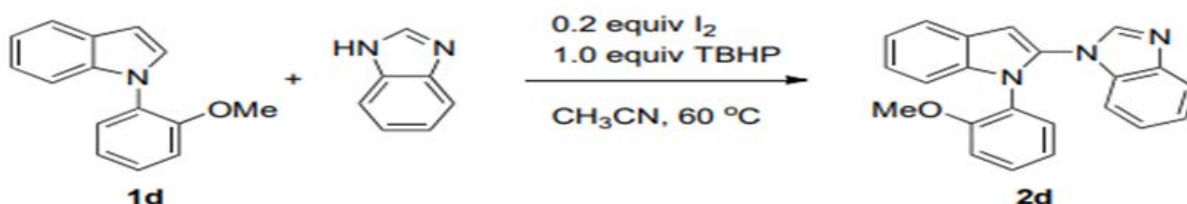
(三) 合成 1-(3-methyl-1-phenyl-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole, 即 2c



1. 實驗數據:

	3-methyl-1-phenyl-1H-indole(g/eq.)	Benzimidazole(g/eq.)	Iodine(g/eq.)	TBHP(mL/eq)	acetonitrile(mL/M)	Time(hr)	Isolated Yield(%)
2c	0.69/1	0.5117/1.3	0.1713/0.2	0.46/1.0	13.5/0.25	60°C:70hr	90.77

(四) 合成 1-(1-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2d

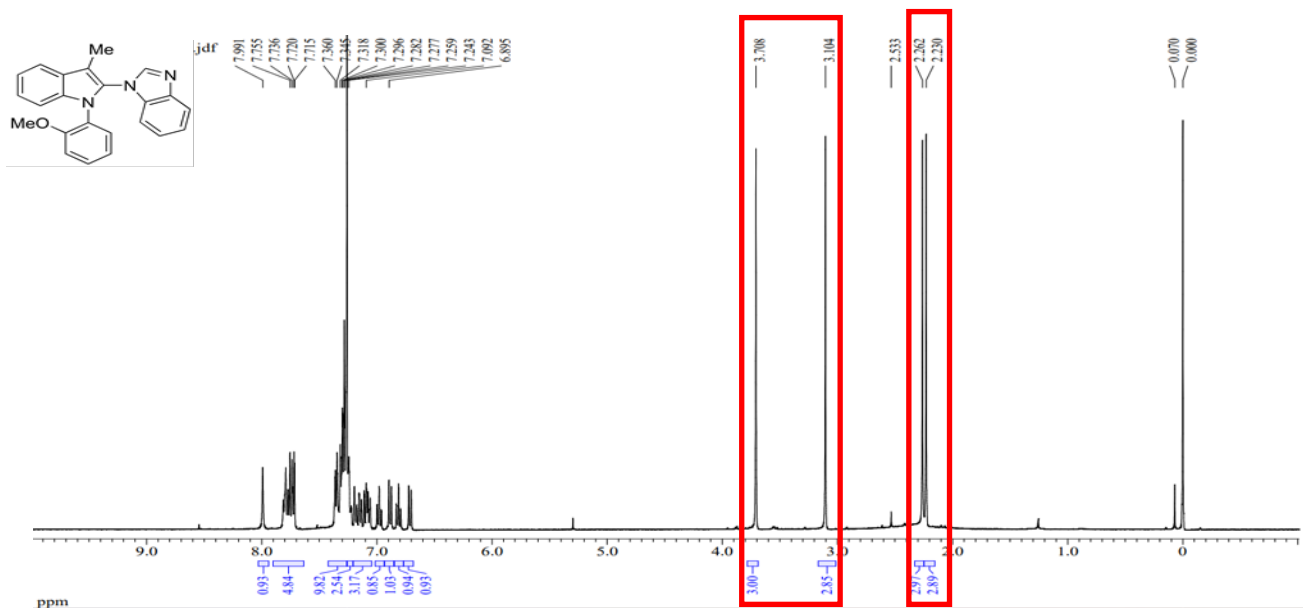


1. 實驗數據:

	1-(2-methoxyphenyl)-1H-indole(g/eq.)	Benzimidazole(g/eq.)	Iodine(g/eq.)	TBHP(mL/eq)	Toluene(mL/M)	Time(hr)	Isolated Yield(%)
2d	0.21/1	0.15/1.3	0.05/0.2	0.14/1.0	3.8/0.25	60°C:2h+ 110°C:24h	47.9

三、第三部分: ¹HNMR-判斷阻轉異構物的產生

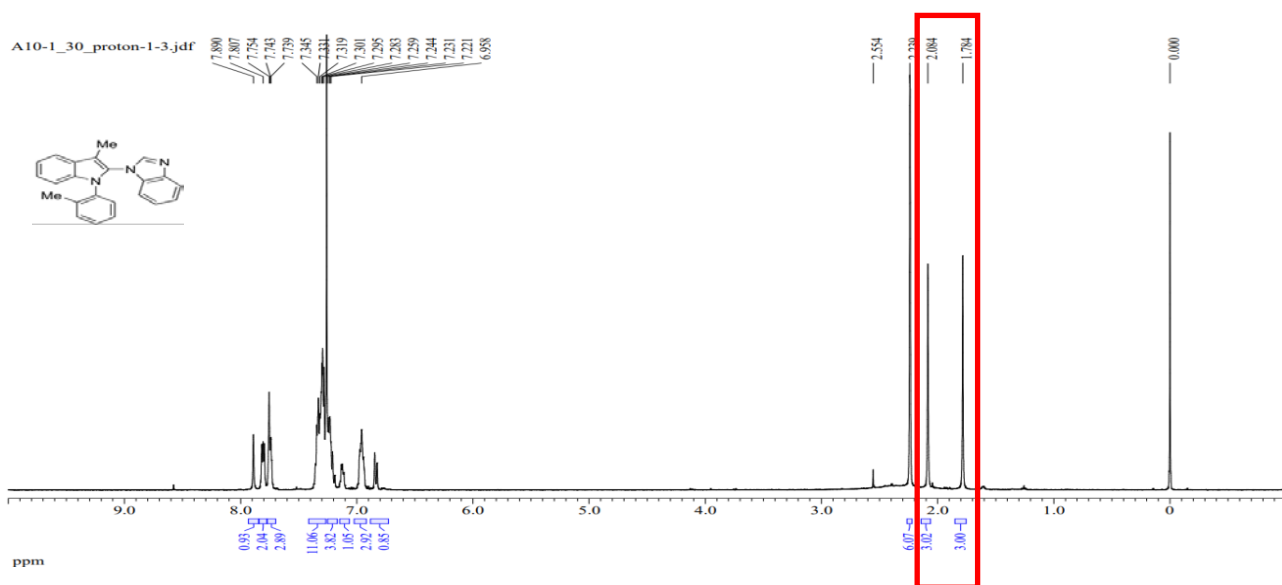
(一)1-(1-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-2-yl)-1H-benzoimidazole，即 2a



位移(δ)在 2.230 和 2.262 的二重峰(doublet)是 Indole 3 號位甲基的氫；位移在 3.104

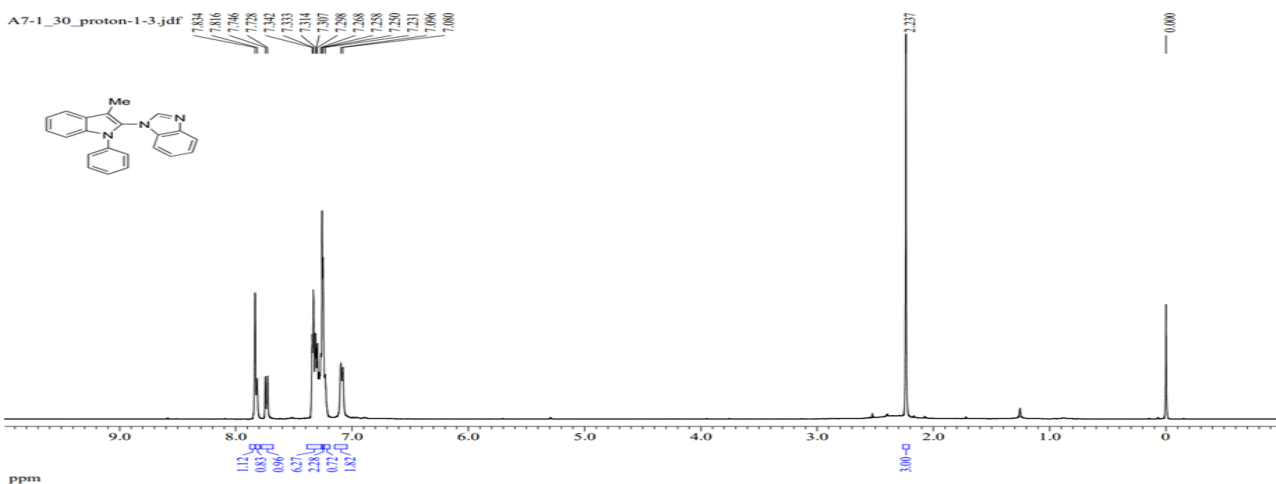
和 3.708 的兩個單重峰(singlet)是 2-anisole 基團上甲氧基的氫。這兩組氫都沒有鄰近(adjacent)的氫，理論上都是一個單重峰，實際卻產生分裂；因此可以確定有非鏡像異構物存在，不同構形使上述兩個氫受不同的環境和磁場影響，使訊號分裂成兩組。我們判斷 2a 旋轉障礙夠大，有產生阻轉異構物。

(二)1-(3-methyl-1-(o-tolyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2b



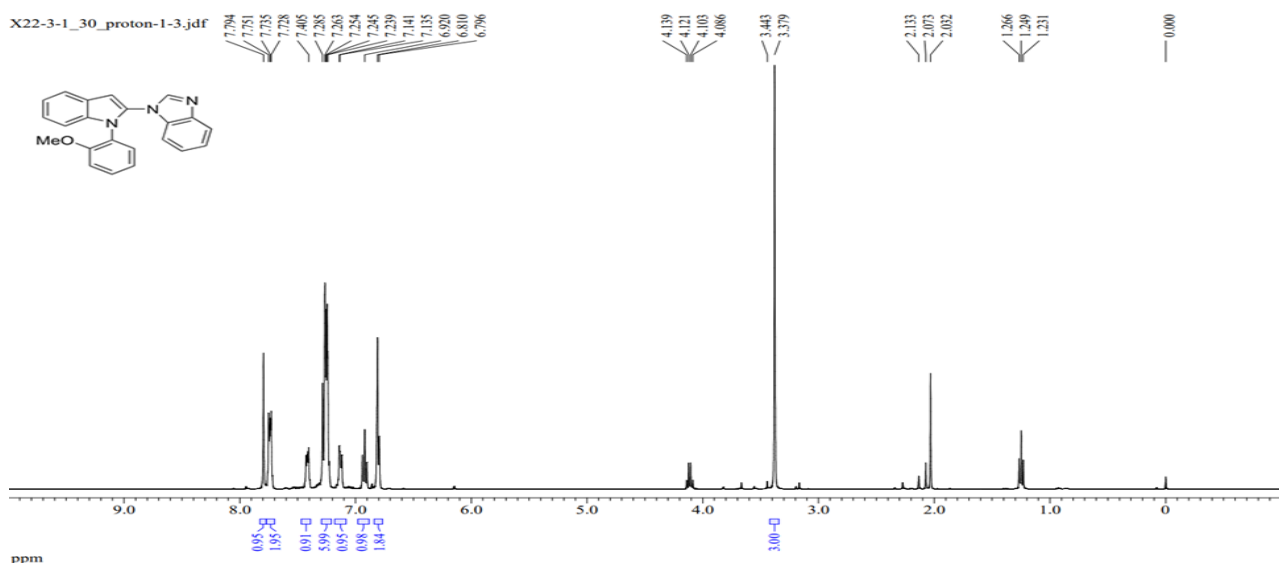
位移在 1.784 和 2.084 的兩個單重峰是 2-toluene 基團上甲基的氫；位移在 2.239 的單重峰是 Indole 3 號位甲基的氫。由於 2-toluene 基團上甲基的氫分裂成兩個單重峰，理論上有非鏡像異構物的存在，也就是有產生阻轉異構物；但正常情況下，Indole 3 號位甲基的氫也要分裂卻沒有。無法得知真實原因是什麼，只能判斷 2b 的 Indole 3 號位甲基的氫受周圍環境和 Benzimidazole 基團的芳香環磁場的影響較小。

(三)1-(3-methyl-1-phenyl-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2c



位移在 2.237 的單重峰是 Indole 3 號位上甲基的氫。此峰沒有分裂成兩個單重峰，代表空間中沒有非鏡像異構物。我們判斷 2c 旋轉障礙不足，沒有產生阻轉異構物。

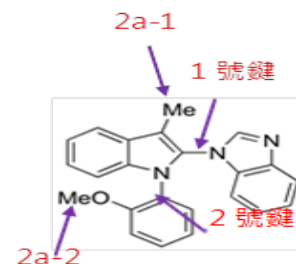
(四)1-(1-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole，即 2d



位移在 3.379 的單重峰是 2-anisole 基團上甲氧基的氫；範圍在 1~4 的其他位移是管柱層析時沒有通乾淨的化合物和溶劑的訊號。此峰沒有分裂成兩個單重峰，代表空間中沒有非鏡像異構物。我們判斷 2d 旋轉障礙不足，沒有產生阻轉異構物。

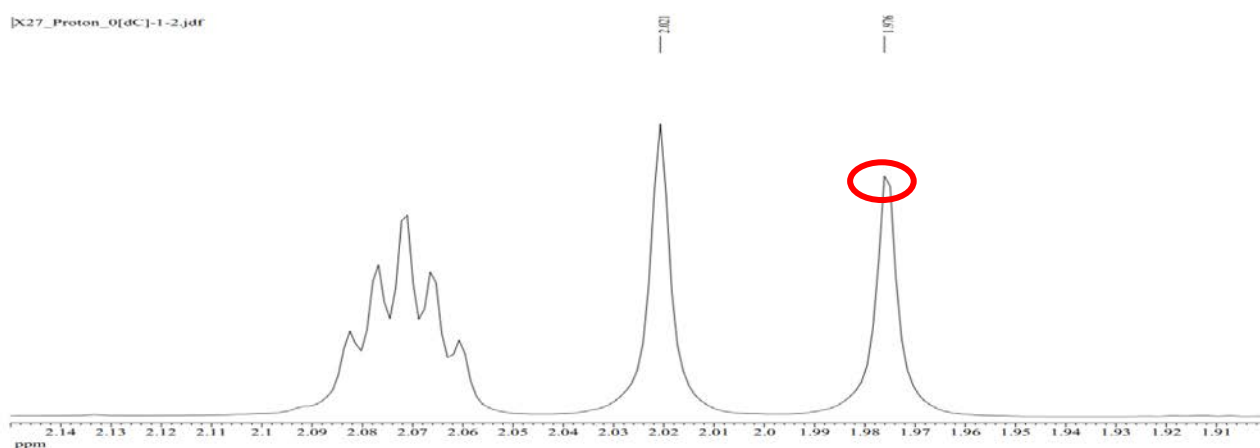
四、第四部分:計算旋轉的能量障礙實際值

我們簡稱 Indole 3 號位上甲基的氫為 2a-1；2-anisole 基團上甲氧基的氫為 2a-2；Indole 2 號位接 Benzimidazole 基團的軸為 1 號 C-N 鍵；Indole 3 號位接 2-anisole 基團的軸為 2 號 C-N 鍵，以便討論。而 2a-1 的分裂主要是受 1 號 C-N 鍵旋轉時的影響，因此計算其旋轉的能量障礙是代入 2a-1 的相關數據；反之，計算 2 號 C-N 鍵的則代入 2a-2 的數據。



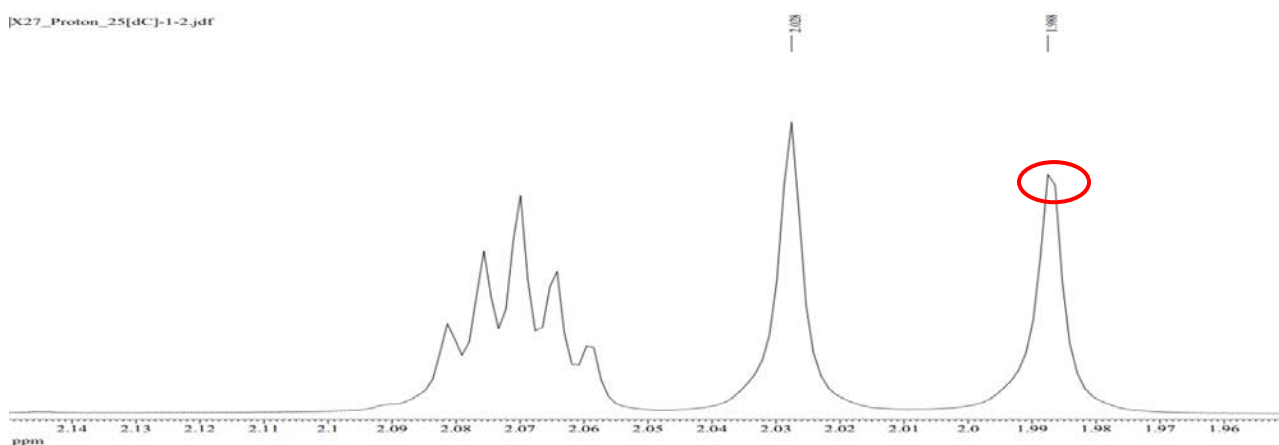
(一)2a-1 的 ΔV 和 k_c :

1. 0 °C 放大範圍譜



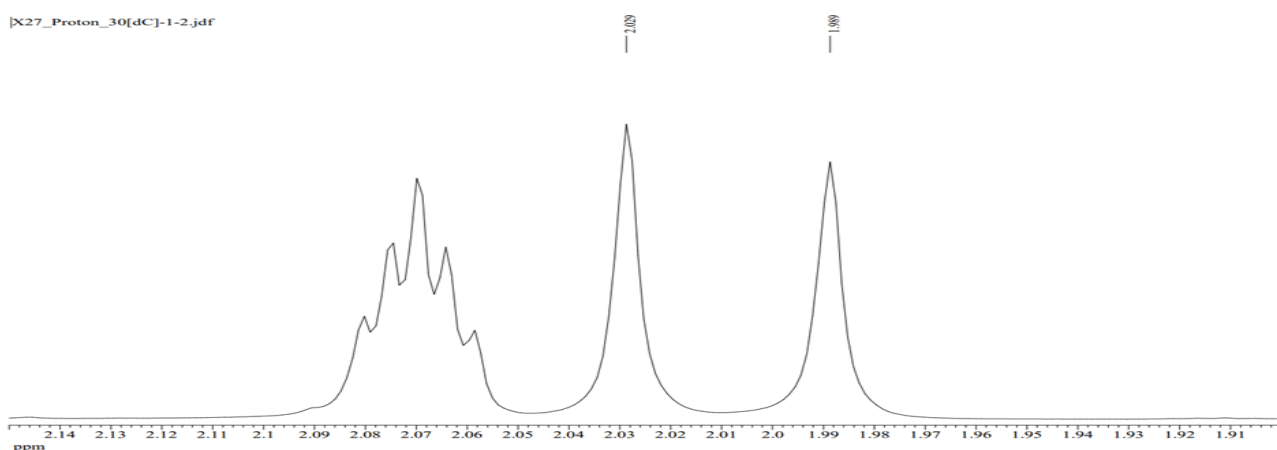
左側五重峰為溶劑 D-toluene 中殘留甲苯的訊號。位移在 1.976 的單重峰的缺口，有可能是 NMR 中的雜訊；也可能是 2a-1 受到周圍環境和磁場影響，但無法確定原因是何者。我們因此判斷 2a-1 在 0 °C 的分裂有瑕疵，其位移差不適合帶入公式一計算。

2. 25 °C 放大範圍譜



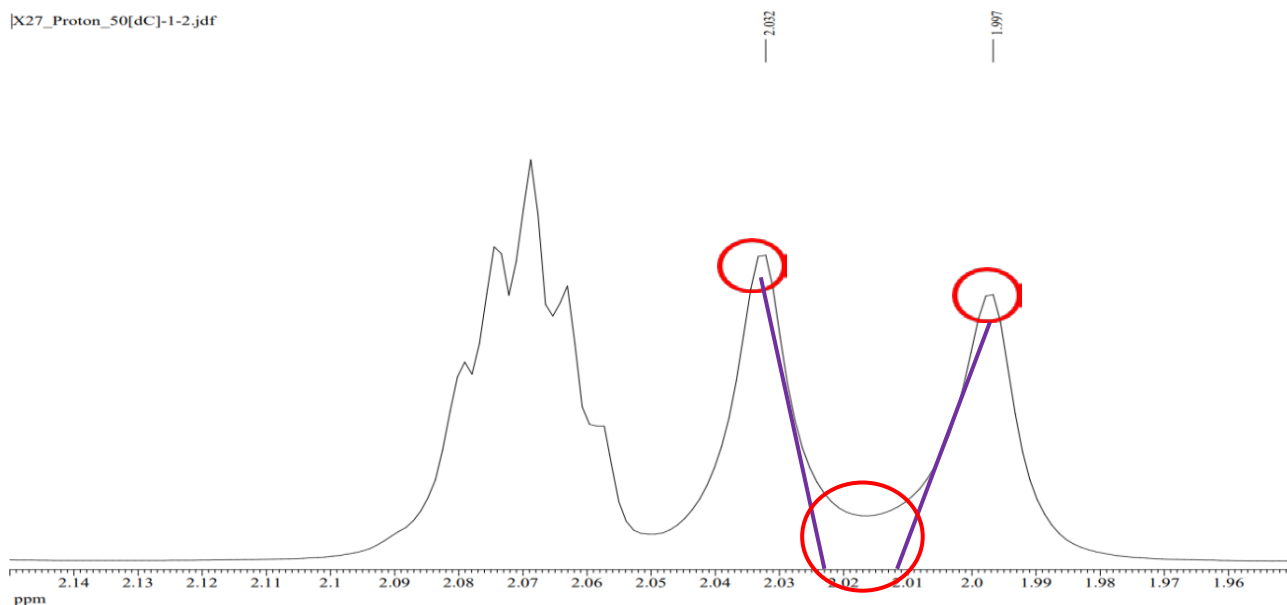
位移在 1.976 的單重峰的小缺口；同 0 °C 的分析，我們判斷 2a-1 在 25 °C 的分裂有瑕疵，其位移差不適合帶入公式一計算。

3.30 °C 放大範圍譜



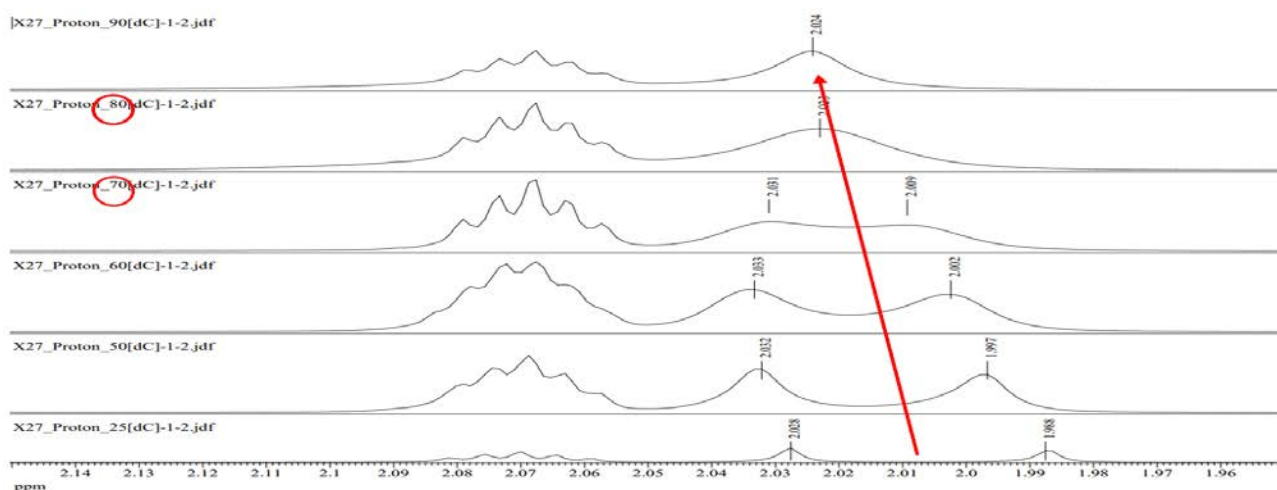
此溫度下，兩個峰都沒有缺口，也沒有重疊的部分；可以確定不僅沒有 NMR 的雜訊，還擁有清晰的分裂訊號。因此我們判斷 2a-1 在 30 °C 的分裂效果好，其位移差可以帶入公式一計算。位移差($\Delta \delta$)為 0.04(2.029-1.989)； $\Delta V(\text{s}^{-1})$ 是 16.00 (0.04×400)；將 $\Delta V=16.00$ 代入公式一可算出 $k_c(\text{s}^{-1})$ 是 35.54。

4. 50 °C 放大範圍譜



此溫度下，兩個峰皆有缺口；且沿著兩峰的切線觀察，有明顯的重疊部分。我們判斷 2a-1 在 50 °C 所受周圍環境和磁場的干擾比 0、25 °C 大出許多，並推論溫度再升高會使干擾程度越大，分裂越不明顯，其位移差皆不適合帶入公式一計算。

(二) 2a-1 的 T_c :



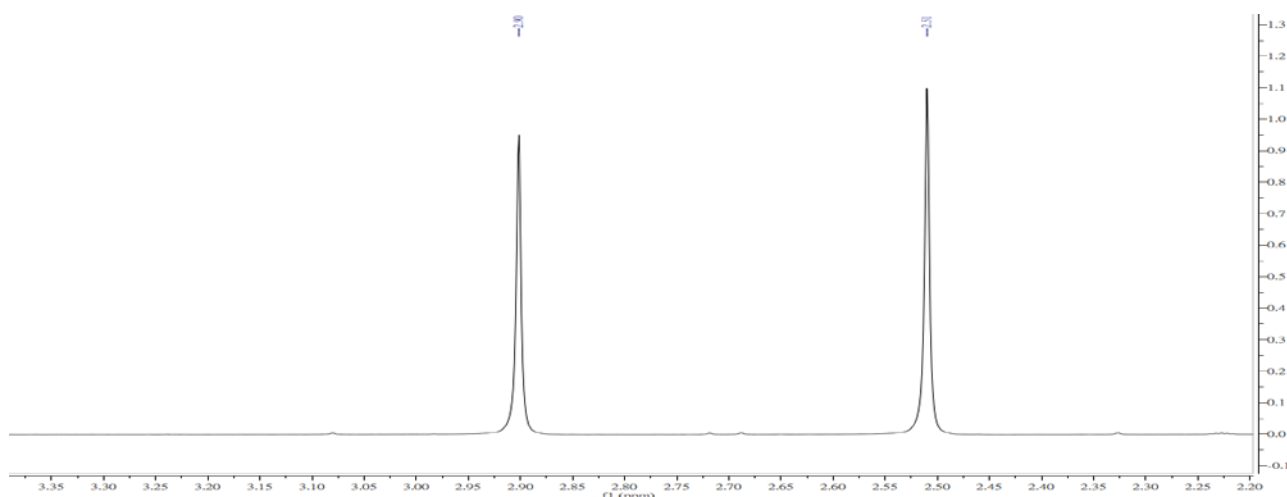
此圖將所有變溫 ^1H NMR 譜合成一張，其左方皆有標示溫度，較方便比較。2a-1 分裂的兩個峰隨溫度升高彼此逐漸靠近，如箭頭所示。在 70°C 時可見兩峰之間有平面，代表尚未完全重合；直到 80°C 才完全變成一個峰。因此我們判斷 T_c 為 353K ($273+80$)。

(三) 1 號 C-N 鍵的 ΔG :

將 k_c 的數值 35.54 s^{-1} 和 T_c 的數值 353K 代入公式二，算出 1 號 C-N 鍵的旋轉障礙能量 ΔG 是 18.30 kcal/mol 。

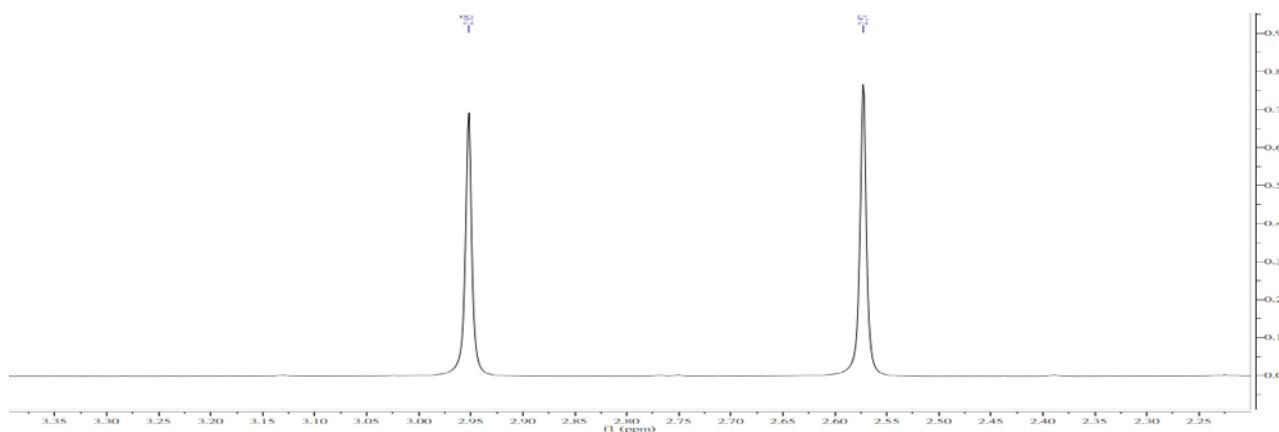
(四) 2a-2 的 ΔV 、 k_c 、 T_c :

1.0°C 放大範圍譜:



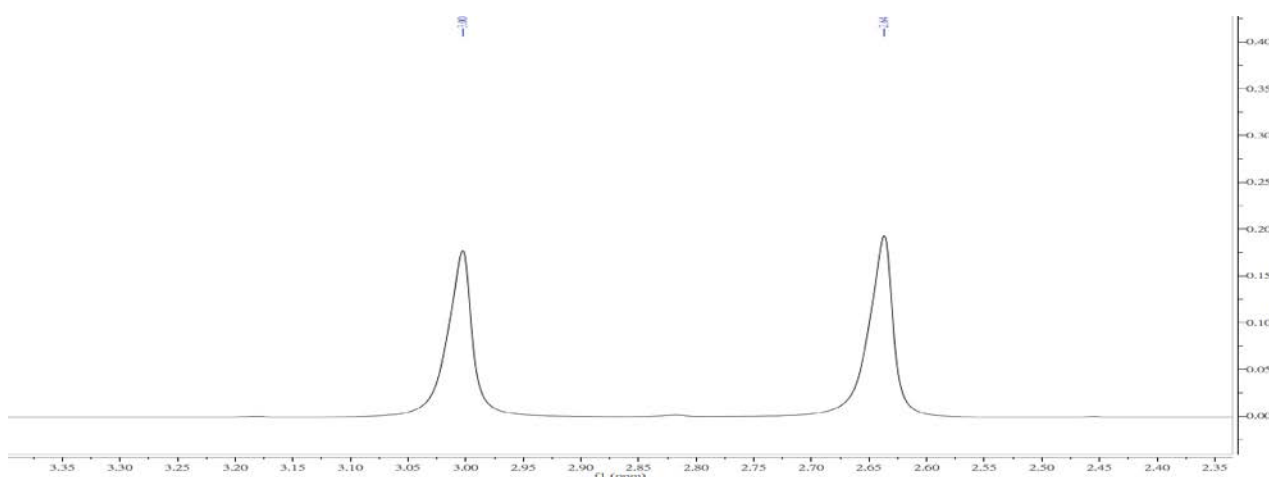
此溫度下，兩個分裂的峰都沒有缺口，也沒有重疊的部分。同 30°C 2a-1 的原因，我們判斷 2a-2 在 0°C 分裂效果好，其位移差可帶入公式一計算。位移差 ($\Delta\delta$) 是 $0.39(2.90-2.51)$ ； ΔV 是 $156.00(0.39 \times 400)$ 。

2. 30 °C 放大範圍譜



此溫度下，兩個分裂的峰都沒有缺口，也沒有重疊的部分。同 30 °C 2a-1 的原因，我們判斷 2a-2 在 30 °C 分裂效果好，其位移差可帶入公式一計算。位移差($\Delta \delta$)是 0.38(2.95-2.57)； ΔV 是 152.00 (0.38 \times 400)。

3. 60 °C 放大範圍譜



此溫度下，兩個分裂的峰都沒有缺口，也沒有重疊的部分。同 30 °C 2a-1 的原因，我們判斷 2a-2 在 30 °C 分裂效果好，其位移差可帶入公式一計算。位移差($\Delta \delta$)是 0.36(3.00-2.64)； ΔV 是 144.00 (0.36 \times 400)。

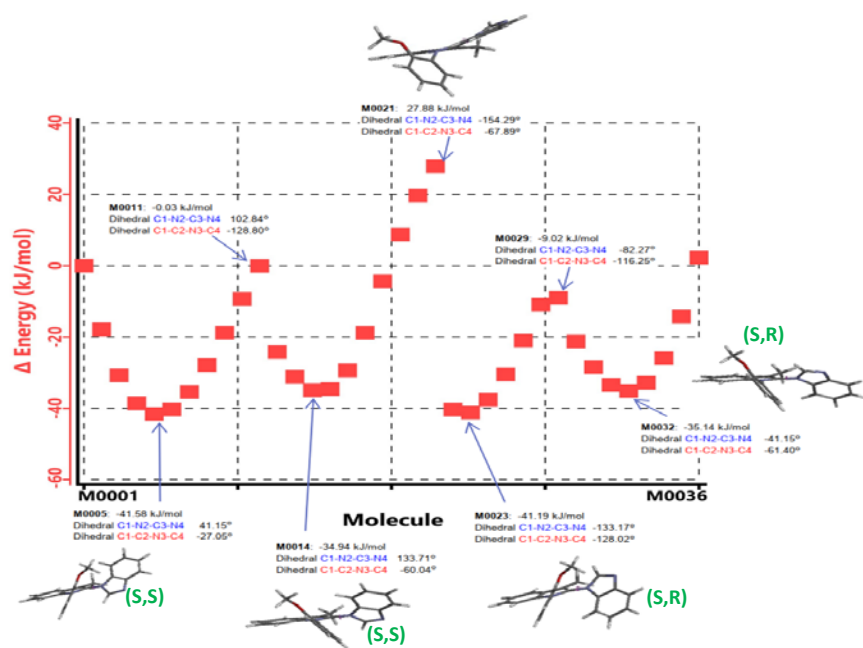
(五)2 號 C-N 鍵的 ΔG :

2a-2 在 0、30、60 °C 分裂的兩個峰都沒有互相干擾，無法確認何者有最適合的 ΔV ；因此決定參考 2a-1，將 30 °C 的 $\Delta V = 152.00$ 帶入公式一，算出 $k_c = 337.7 \text{ s}^{-1}$ 。T_c 的部分由於分裂的兩個峰即使加熱到 90 °C 也沒有重合，無法求出正確值。(溶劑 D-toluene 的沸點是 110 °C，不可使溫度過高)我們只能推測 2 號 C-N 鍵的旋轉障礙能量 ΔG 較大，大於 1 號

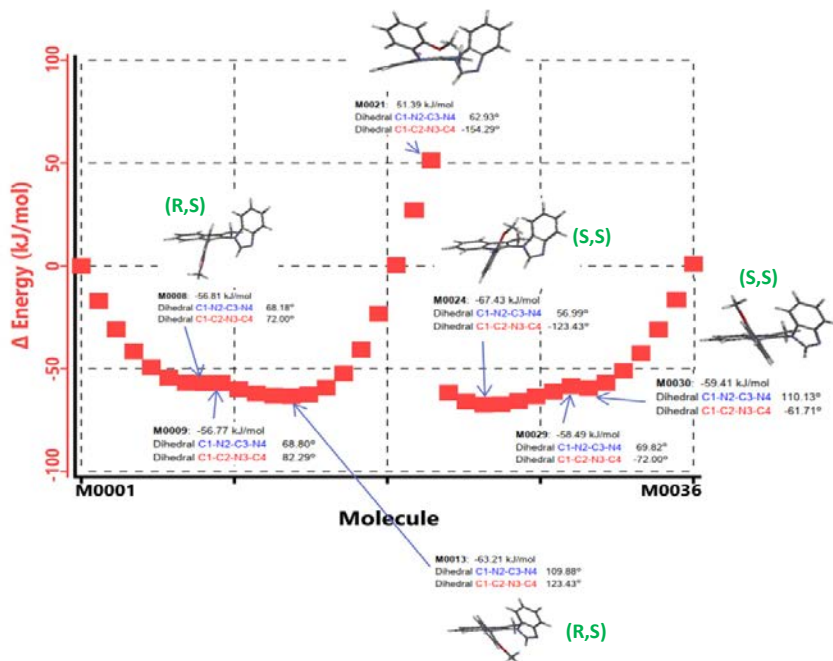
C-N 鍵的旋轉障礙能量 18.30 kcal/mol。

五、第五部分:計算旋轉的能量障礙理論值

以 QM Torsion Profile Calculations 計算 1 號和 2 號 C-N 鍵其中一個旋轉而另一個固定時的相對能量變化。兩者的能量上升到臨界點就產生不連續也不收斂的區間，代表軟體認為該區間的構形不存在於現實中，無法計算其能量。因此我們只能推論 1 號 C-N 鍵旋轉的能量障礙理論值 >16.53(kcal/mol)；2 號 C-N 鍵旋轉的能量障礙理論值>28.43(kcal/mol)。



左圖為 1 號 C-N 鍵旋轉能量圖



左圖為 2 號 C-N 鍵旋轉能量圖

伍、討論

一、第一部分:以 Ullmann reaction 合成前驅物

	1a	1b	1c	1d
平均產率(%)	64.6	32.00	68.36	32.69

由於此反應涉及 Indole 1 號位與鄰位取代苯環之偶合，立體阻礙較大，反應不易進行，因此產率略低。我們猜測有可能是因為提供的能量過低，使得超越低限能之分子較少，透過調升反應溫度，可見到產率有顯著提升，也印證了我們的猜想。

二、第二部分:以 I_2 /TBHP 試劑催化合成阻轉異構物

	2a	2b	2c	2d
產率(%)	65.54	53.05	90.77	47.9

此反應涉及前驅物的 Indole 2 號位與 Benzimidazole 之偶合；與前驅物的產率相比，此四個產物的產率皆較高。因此我們推測此反應在合成時受到的立體阻礙相對小，反應較容易進行。

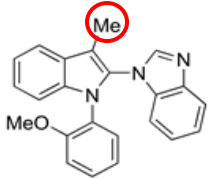
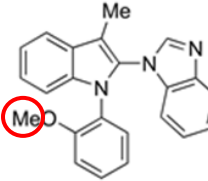
三、第三部分: 變溫 NMR-判斷阻轉異構物的產生

四個產物中，我們判斷 2a 的旋轉障礙夠大，成功產生阻轉異構物；2b 無法判定；而 2c 和 2d 的旋轉障礙不夠大，無法產生阻轉異構物。統整如下表:

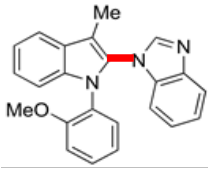
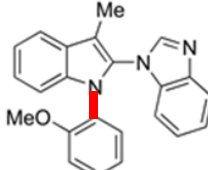
	2a	2b	2c	2d
NMR 的峰	兩個分裂	一個分裂	無分裂	無分裂
旋轉障礙	最大	第二	較小	較小
阻轉異構物	有	無法判定	無	無

四、第四部分:計算旋轉能量障礙實際值

(一) 公式一 $k_c = \frac{1}{t} = \frac{\pi \times \Delta\nu}{\sqrt{2}}$

氫	位置	$\Delta \delta$ (ppm)	ΔV (s ⁻¹)	k_c (s ⁻¹)
2a-1		0.04	16.00	35.54
2a-2		0.38	152.00	337.7

(二) 公式二: Eyring equation $\Delta G = 4.57 \times T_c \times [10.32 + \log \left(\frac{T_c}{k_c} \right)]$

C-N 鍵	位置	k_c (s ⁻¹)	T_c (K)	ΔG (kcal/mol)
1 號		35.54	353	18.30
2 號		337.7	>363	>18.30

(三) 分析:

1. T_c 的溫度越高代表需要更高溫使 C-N 鍵的旋轉速度更快，達到更高的動能使其克服旋轉的能量障礙；此情況下，阻轉異構物便會消失，不再有非鏡像異構物，¹HNMR 圖譜上也不會有分裂的兩個峰。
2. 2 號 C-N 鍵的旋轉的能量障礙量值受限於設備和溶劑的因素，無法繼續提高溫度求出真正的 T_c ，因此只能推論出 $\Delta G > 18.30$ (kcal/mol)。

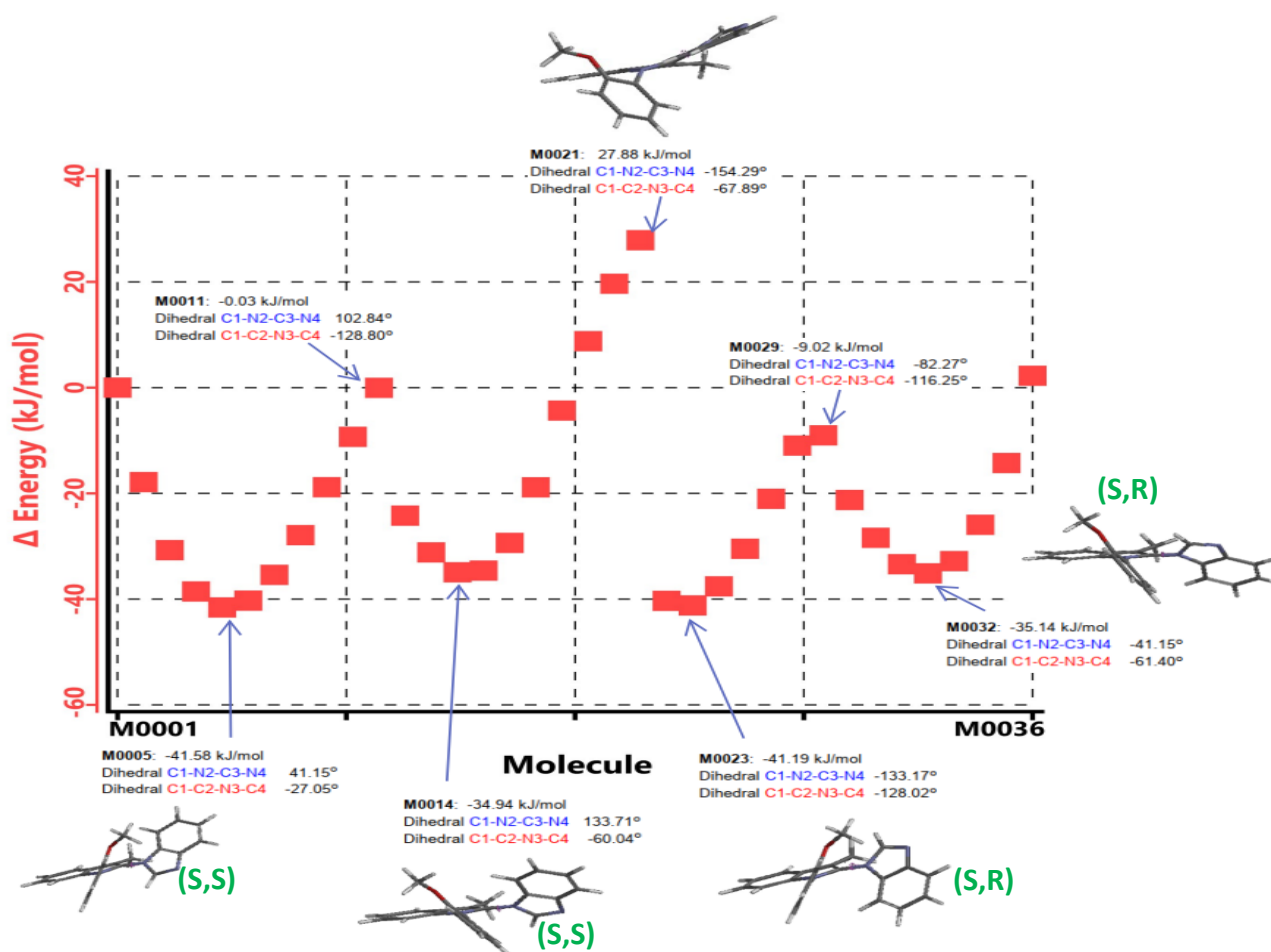
五、第五部分:計算旋轉能量障礙理論值

(一)手性分析:

將 C-N 鍵的碳和氮兩原子視為一體，再搭配 Cahn - Ingold - Prelog priority rules 即可判斷阻轉異構物的不同手性。結果記錄於下表:

2-anisole 基團 的甲氧基	Benzimidazole 基團的六元環	手性
上	上	(S,S)
上	下	(S,R)
下	上	(R,S)
下	下	(R,R)

(二) 1 號 C-N 鍵旋轉的相對能量圖

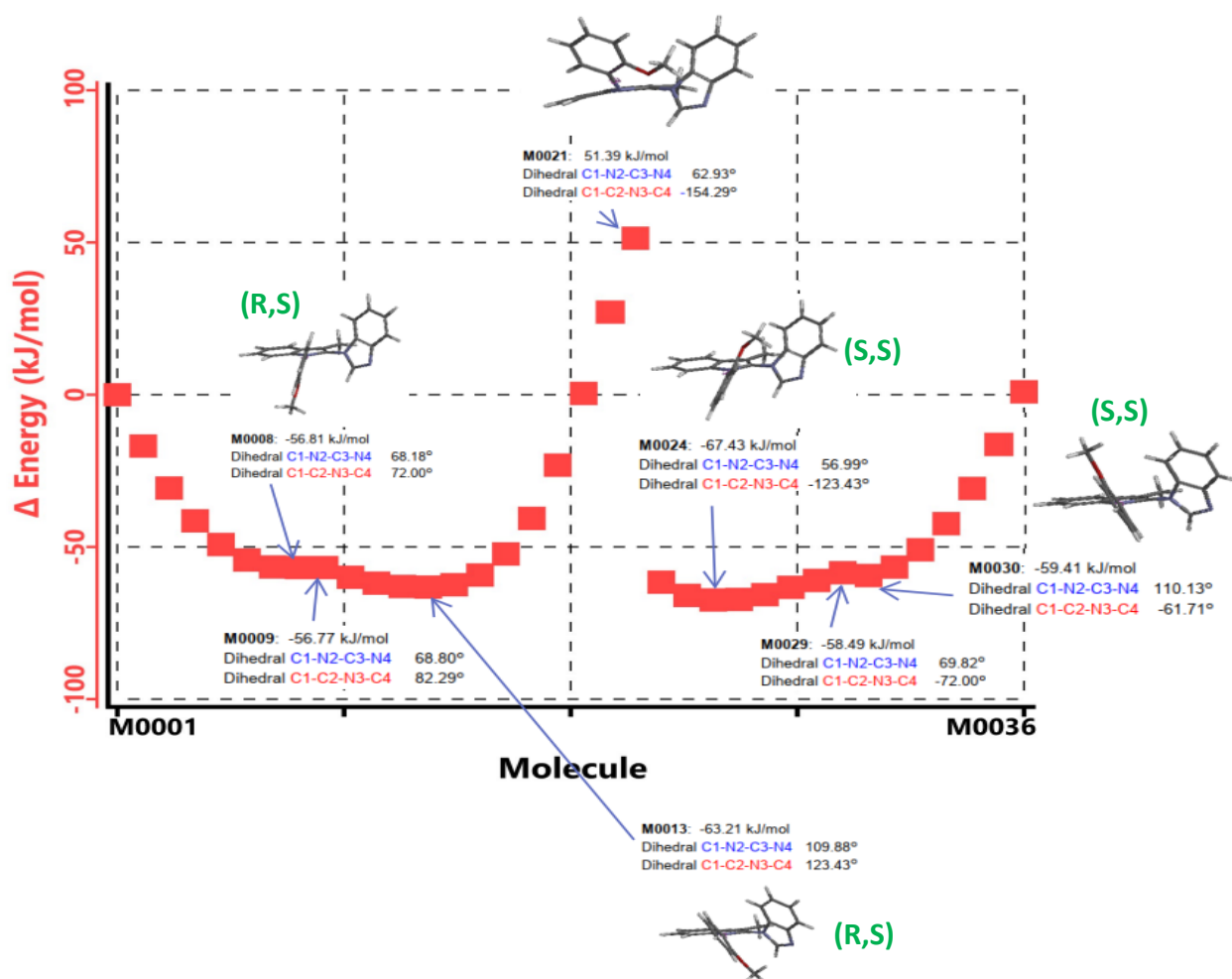


1.操作 QM Torsion Profile Calculations 時,首先使 2-anisole 基團垂直 indole 且方向朝上; Benzimidazole 基團平行 Indole 且其六元環的方向朝右,定此時的能量為 0,再設定 2 號 C-N 鍵無法轉超過 $\pm 90^\circ$ 。接下來設定 1 號 C-N 鍵逆時針方向轉動,每 10° 記錄一次相對能量值,理論上會有 36 個數據。若軟體經計算後認為該構形在現實中無法存在便無法計算其能量值,會出現不連續且不收斂的能量區間,無法有效的測量軸旋轉的能量變化。最後是取手性改變時能量的最高點、能量圖的最低點的差值作為軸旋轉的能量障礙 ΔG ,

原因是因為只有手性改變且變成非鏡像異構物時，才能顯示出 1 號 C-N 鍵克服了最大的旋轉障礙，也就是 Benzimidazole 的六元環由朝上轉成換朝下時的能量，與最穩定構形間的能量差。

2. 隨著旋轉的過程，手性會從(S,S)變成(S,R)，互為非鏡像異構物，而在最後變回(S,S)。所有構形的相對能量最低點在第 5 個點(M0005)，能量為-41.58kJ/mol=-9.95 kcal/mol。在第 14 個點(M0014)時，1 號 C-N 鍵面臨最大的旋轉障礙 (Benzimidazole 的六元環從朝上轉成朝下，導致手性改變)。再旋轉約 70° 後到達第 21 個點(M0021)，雖然是能量的高峰 27.88kJ/mol= 6.67 kcal/mol，但與第 22 個點(M0022)的能量之間有明顯的不連續也不收斂的區間。這代表兩點間有某個構形有最高能量值，卻因其無法在現實中穩定存在而無法計算其能量。因此只能確定 1 號 C-N 鍵旋轉的能量障礙至少是 69.46 kJ/mol =16.62 kcal/mol (取第 21 個點的能量 27.88 kJ/mol 減第 5 個點的能量-41.58 kJ/mol)。

(三) 2 號 C-N 鍵旋轉的相對能量圖



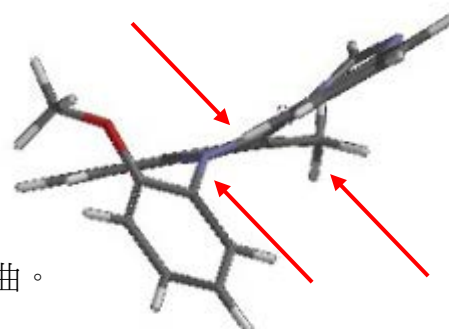
1.與 1 號 C-N 鍵類似，差別在於 Benzimidazole 基團垂直 Indole 且六元環方向朝上;2-anisole 基團平行 Indole 且甲氧基方向朝左。定此時的能量定為 0，再設定 1 號 C-N 鍵無法轉超過 $\pm 90^\circ$ 。

2.隨著旋轉的過程，手性會從(R,S)變成(S,S)，互為非鏡像異構物，而最後變回(R,S)。2 號 C-N 鍵旋轉時的能量圖中，與 1 號的最大差別是出現了兩段能量變化幅度不大的區間。此外，2 號 C-N 鍵的圖中的最大能量差距比 1 號圖中的大出許多，主要原因與空間中的構形有關。首先，2 號 C-N 鍵連接的 2-anisole 基團會先朝下轉而 1 號 C-N 鍵連接的 Benzimidazole 六元環始終朝上。在第四個點(M0004)到第 10 個點(M0010)時，2-anisole 基團左下方的甲氧基距離右上方的 Benzimidazole 基團較遠而使旋轉障礙較小，因此能量變化不大。在第 22 個點(M0021)到第 30 個點(M0030)亦是如此，2-anisole 基團左上方的甲氧基距離右上方的 Benzimidazole 基團較遠而使旋轉障礙較小，因此能量變化不大。至於旋轉過程中 2-anisole 基團的甲氧基最靠近 Benzimidazole 基團而面臨最大旋轉障礙的區間是第 13 個點(M0013)到第 24 個點(M0024)。第 21 個點到達能量的高峰 $51.39\text{kJ/mol} = 12.29\text{ kcal/mol}$ ，卻依舊與第 22 個點(M0022)的能量間有明顯的不連續也不收斂的區間，而第 24 個點(M0024)有所有構形中的能量最低值 $-67.43\text{ kJ/mol} = -16.13\text{ kcal/mol}$ 。因此只能確定 2 號 C-N 鍵旋轉的能量障礙至少是 $118.82\text{kJ/mol} = 28.43\text{ kcal/mol}$ (取第 21 個點的能量: 51.39kJ/mol 減第 24 個點的能量: -67.43kJ/mol)。

(四)能量臨界點的結構分析

1. 1 號 C-N 鍵旋轉的第 21 個點(M0021)結構:

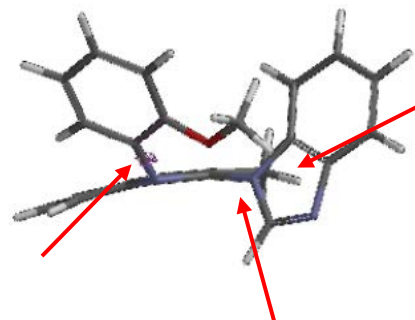
如右圖所示，三個箭頭指出了 1 號和 2 號 C-N 鍵以及 Indole 三號位的甲基，而理論上此三個鍵會平行 Indole 的環，實際卻發生了明顯的彎曲。



此狀況代表 1 號 C-N 鍵在旋轉時受到了周圍基團的旋轉障礙，同時對它們造成結構上的壓迫，驅使此三個鍵彎曲並造成該構形能量的上升，到達 $27.88\text{kJ/mol} = 6.67\text{ kcal/mol}$ 。若 1 號 C-N 鍵繼續旋轉，可能使結構發生更大的彎曲而大幅提升能量，導致軟體無法測量並產生不連續也不收斂的能量區間。

2. 2 號 C-N 鍵旋轉的第 21 個點(M0021)結構:

如右圖所示，三個箭頭指出了 1 號和 2 號 C-N 鍵以及 Indole 三號位的甲基，此結構的彎曲程度比上述的結構更明顯，不只三個鍵都不是平面的，甚至 Indole 的環都彎曲成弧形。因此，我們可以推論 2 號 C-N 鍵旋轉時受到的旋轉障礙較大，使其結構受壓迫而彎曲，造成該構形的能量上升較多，到達 51.39kJ/mol= 12.29 kcal/ mol。



(五)數據與構形轉換週期(interconversion rates : $t_{1/2}$)分析

1.數據分析:

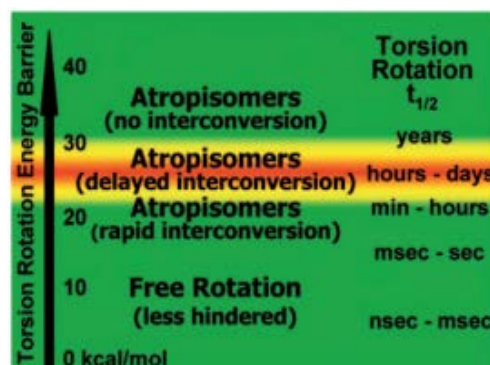
(1)由於上述提及的不連續也不收斂的區間，我們只能推論其理論值大於最大能量差。而 2 號 C-N 鍵的旋轉的能量障礙理論值比 1 號 C-N 鍵的值大，符合實際值的結果。

C-N 鍵	能量最高值 (kJ/mol)	能量最低值 (kJ/mol)	能量差 (kJ/mol)	旋轉障礙理論值 (kcal/mol)	旋轉障礙實際值 (kcal/mol)
1 號	27.88	-41.58	69.46	>16.62	18.30
2 號	51.39	-67.43	118.82	>28.43	>18.30

(2)若將此方法應用到其他三個產物，我們預測旋轉障礙大小是 2b>2d>2c，原因是 2b 在 NMR 譜上有一組分裂的氫的峰，可能有產生阻轉異構物而 2c 和 2d 沒有。由 2a 的兩個 C-N 鍵旋轉的能量障礙大小可知，2d 的 Indole 1 號位接 2-anisole 基團上的甲氧基受 Benzimidazole 基團影響較大；2c 的 Indole 3 號位接的甲基受 Benzimidazole 基團影響較小。

2.構形轉換週期分析:

(1)右圖為論文(註:參考資料二)提及的阻轉異構物常溫時的構形轉換週期參考表，其旋轉的能量障礙是由 QM Torsion Profile Calculations 計算出的理論值。



(2)固定其中一個 C-N 鍵，只旋轉另一個時，1 號 C-N 鍵旋轉的能量障礙理論值 >16.62 kcal/mol。常溫下的構形轉換週期可能是快速(rapid interconversion)或延遲(delayed interconversion)，分別費時數毫秒(msec)至數秒(sec)，和數分鐘(min)至數小時(hours)，甚至數小時(hours)至數天(days)。

(3)同理，2 號 C-N 鍵旋轉的能量障礙理論值 >28.43 kcal/mol。其構形改變週期可能是延遲或無法轉換(no interconversion)，分別費時數小時至數天和數年(years)。

(4)若兩個鍵同時旋轉，旋轉的能量障礙必定會提升而導致其構形互換的速率下降。根據(3)的結果，我們猜測 2a 的構形轉換週期約為數小時到數天，必須透過增溫使其克服旋轉的能量障礙，加速構形轉換速率。

陸、結論

從一開始的四個產物旋轉障礙的比較和預測，接著判斷有無阻轉異構物和軸(C-N 鍵)的手性產生，到最後對 2a 旋轉障礙能量的動力學與量子模型計算，我們順利使用變溫 NMR 判斷阻轉異構物的產生，並且成功地計算出其旋轉能量障礙的理論與實際值。透過本次研究與參考文獻中提及的資料，我們可以得知其構形轉換週期約為數小時到數天。此外，將文獻與我們提出的流程相結合，可以應用於藥物的早期開發，識別並幫助消除由立體異構物所引起的風險。利用我們的實驗可以得知四個產物中旋轉障礙最大的是 2a，而其餘三個我們透過 2a 算出的結果來預測是 2b>2d>2c。若要實際求證尚須以 QM Torsion Profile Calculations 的計算搭配變溫 NMR 的分析，有待未來研究，也期待我們提出之流程的未來應用。

柒、參考資料

一、Susana S. Ramos, Sandra S. Almeida, Paula M. Leite, Renato E.F. Boto, Samuel Silvestre, Paulo Almeida, VT-NMR and cytotoxic evaluation of some new ortho-(alkylchalcogen)acetanilides, Tetrahedron, Volume 70, Issue 46, 2014, Pages 8930-8937, ISSN 0040-4020, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.055>.

二、LAPLANTE, Steven R., et al. Revealing atropisomer axial chirality in drug

discovery. *ChemMedChem*, 2011, 6.3: 505-513.

三、Beukeaw, Danupat, Kwanchanok Udomsasporn, and Sirilata Yotphan. "Iodine-catalyzed oxidative cross-coupling of indoles and azoles: regioselective synthesis of N-linked 2-(azol-1-yl) indole derivatives." *The Journal of Organic Chemistry* 80.7 (2015): 3447-3454.

【評語】 050207

本研究合成了擁有不同大小基團的吡啶衍生物，接著藉由核磁共振判斷是否有阻轉異構物產生，再以變溫光譜分析阻轉異構物，並利用公式計算軸旋轉的能量障礙。研究的主題有趣，但內容稍嫌簡單，對於資料的詮釋用心，並且得到重要的化合物的資訊。

作品海報

壹、摘要

阻轉異構現象是一個經常被忽略的手性來源，是軸(axial)受空間中的立體阻礙而緩慢旋轉，導致不同手性的構形產生。這種隨時間變化的手性對藥物格外重要，因為在生物系統中，雙分子的作用深受配體和受體影響，其手性差異可能導致截然不同的結果。因此，我們決定設計一系列實驗探討阻轉異構物，以兩種方法測量構形轉換的能量障礙。

首先，我們合成了擁有不同大小基團的吲哚衍生物，接著藉由¹H NMR判斷是否有阻轉異構物產生，再以變溫NMR分析阻轉異構物，並利用動力學計算軸(C-N鍵)旋轉的能量障礙。另一方面，我們透過QM Torsion Profile Calculations 模擬目標物旋轉的能量變化，求出其旋轉的能量障礙理論值，最後再配合文獻中的相關數據，得到阻轉異構物之間相互轉換的週期。

貳、研究動機

從有機化學這門學問發展以來，立體異構物一直是有機化學中重要的一環，而在我們學習到立體異構物和掌性碳等觀念之後，不免好奇生活中使用的各種藥物是否也具有相同特性。查詢相關知識才發現，廣泛的科技和工業應用都需要考慮到它們的影響；比如沙利度胺的著名案例，便是因為該藥物具有兩種光學異構體，其中R構形是安全的，而S構形卻有導致胎兒畸形的作用，且兩種構形能在人體中轉換，因此造成大量使用該藥物的孕婦流產或產出畸形的胎兒。

在廣泛閱讀文獻後，我們發現最常被觀察到的是手性原子中心造成的影響，但還有另一個經常被忽略的手性來源：阻轉異構物。阻轉異構物是由於軸緩慢的旋轉而產生的鏡像異構物或非鏡像異構物，我們當即對此產生了興趣，便決定以此為研究主題，最後選擇以吲哚衍生物來探討旋轉障礙造成的立體化學的差異。

參、研究目的

- 一、以Ullmann reaction和I₂ / TBHP 試劑合成四個目標產物，藉此探討軸的立體化學
- 二、利用¹H NMR判斷產物是否產生阻轉異構物
- 三、利用變溫NMR分析阻轉異構物，計算其旋轉能量障礙(ΔG)實際值
- 四、利用QM Torsion Profile Calculations 計算其旋轉能量障礙(ΔG)理論值
- 五、參考文獻，以旋轉能量障礙量值估計此阻轉異構物的構形轉換週期

肆、研究設備及器材

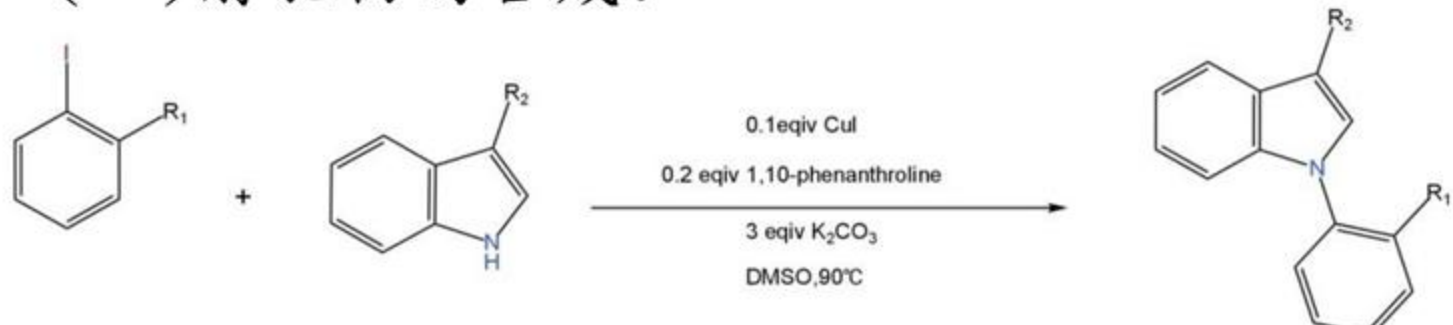
- 一、反應和處理設備：電磁加熱攪拌器、旋轉減壓濃縮儀、熱風機、電子秤、真空幫浦系統
- 二、鑑定設備：薄層層析片(TLC)、超導核磁共振光譜儀(NMR)
- 三、反應藥品：2-Iodoanisole、1-Iodo-2-methylbenzene、Iodobenzene、3-Methylindole、1H-indole、Benzimidazole
- 四、催化劑：CuI、K₂CO₃、1,10-phenanthroline、I₂、tert-Butyl Hydroperoxide(TBHP)
- 五、溶劑：Dimethyl sulfoxide (DMSO)、Acetonitrile (CH₃CN)、Toluene

伍、研究過程及方法

一、阻轉異構物的合成：

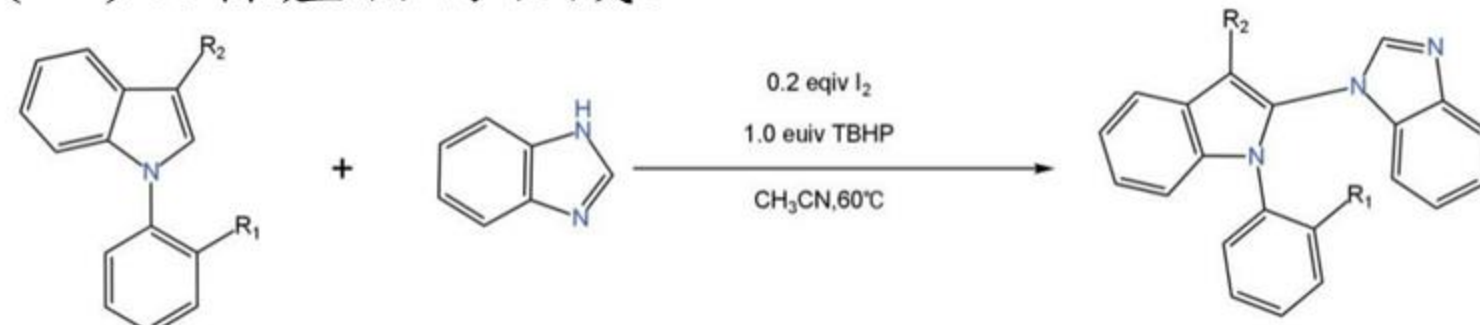
以Ullmann reaction偶合兩芳香化合物，得到前驅物1a、1b、1c、1d。再透過I₂ / TBHP 試劑將前驅物接上Benzimidazole (註：參考資料三)，合成產物2a、2b、2c、2d。

(一)前驅物的合成：



	1a	1b	1c	1d
R1	OMe	Me	H	OMe
R2	Me	Me	Me	H

(二)目標產物的合成：



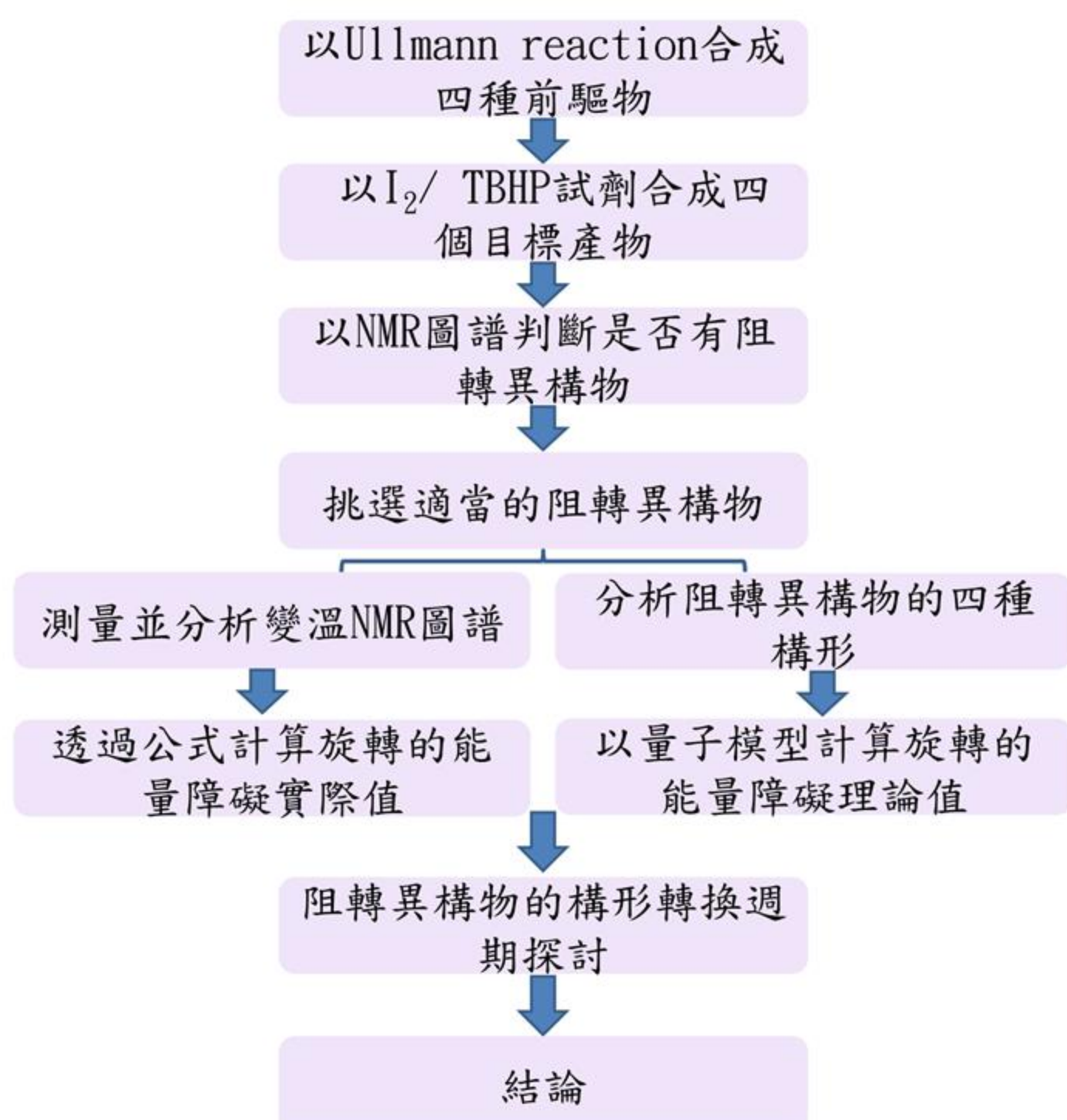
	2a	2b	2c	2d
R1	OMe	Me	H	OMe
R2	Me	Me	Me	H

二、阻轉異構物的判斷：

阻轉異構物在空間中擁有不同構形，將導致氫譜中特定氫的峰分裂。因此，我們利用¹H NMR判斷產物中是否有理論上為單重峰的氫分裂成雙重峰；若有便能推論其軸的旋轉障礙大，產生阻轉異構物。

三、軸旋轉能量障礙計算：

流程如下圖所示：



(一)旋轉能量障礙實際值ΔG的計算：

1. 對產生阻轉異構物的產物進行變溫NMR的分析
2. 改變溫度，紀錄以下數據：
 - (1)位移差(Δδ): 氫分裂的峰最清晰且互不干擾時的Δδ
 - (2)臨界溫度(Tc): 氫分裂的峰完全重合時的溫度。
3. 數據代入Eyring Equation求實際值(註：參考資料一)

(1)Eyring Equation 公式一： $kc = \frac{1}{t} = \frac{\pi \times \Delta \nu}{\sqrt{2}}$

a. kc定義為構形轉換的速率常數，單位為s⁻¹

b. Δν定義為位移差Δδ×NMR脈衝的頻率÷10⁶，單位為s⁻¹

(2)Eyring Equation 公式二： $\Delta G = 4.57 \times Tc \times [10.32 + \log(\frac{Tc}{kc})]$

a. ΔG定義為旋轉能量障礙，單位為kcal/mol

b. Tc定義為分裂的峰完全重合時的溫度(K)

(二)旋轉能量障礙理論值ΔG的計算：

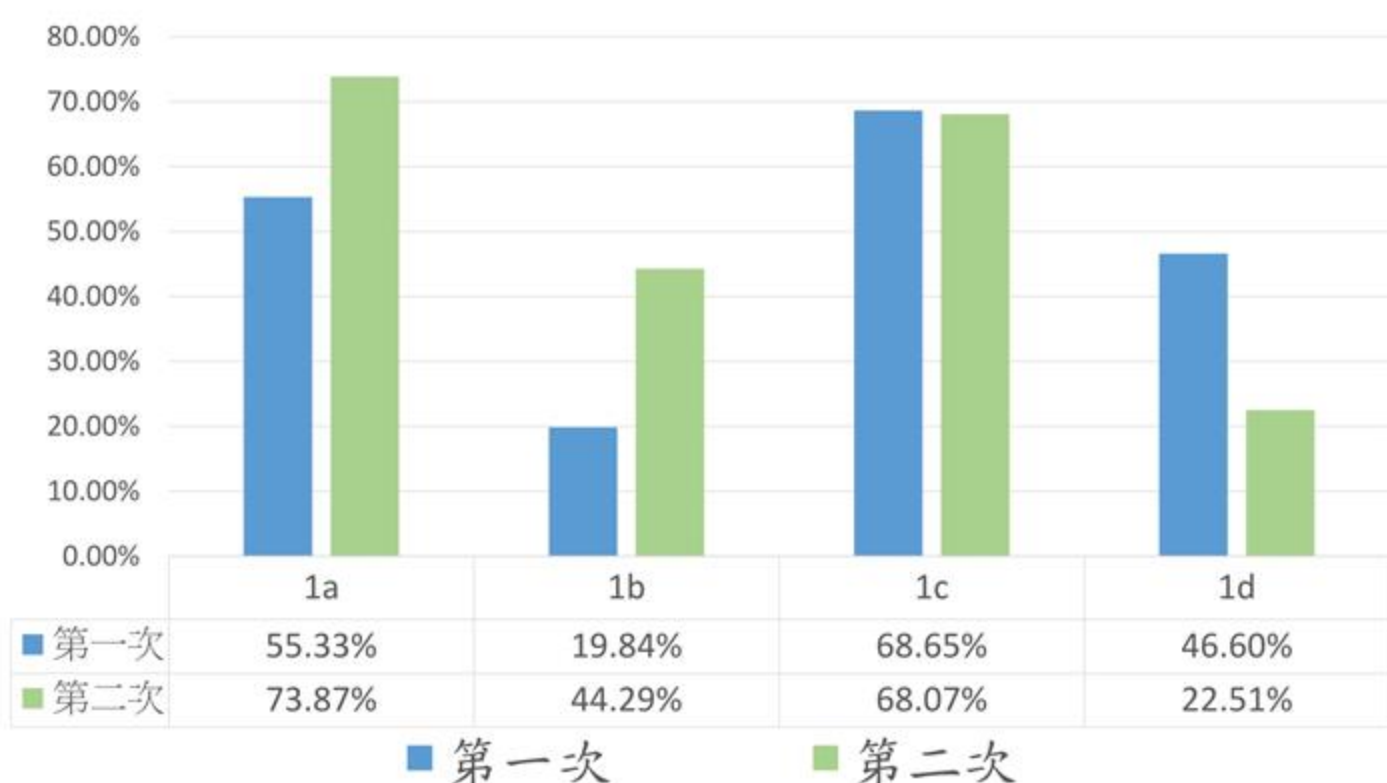
1. 分析阻轉異構物不同構形的手性。
2. 建立量子模型模擬阻轉異構物軸的旋轉。
3. 繪製旋轉時的相對能量圖，求出其能量障礙。
4. 比較理論值和實際值。
5. 利用參考資料二預測產物構型轉換週期

陸、研究結果

一、阻轉異構物的合成

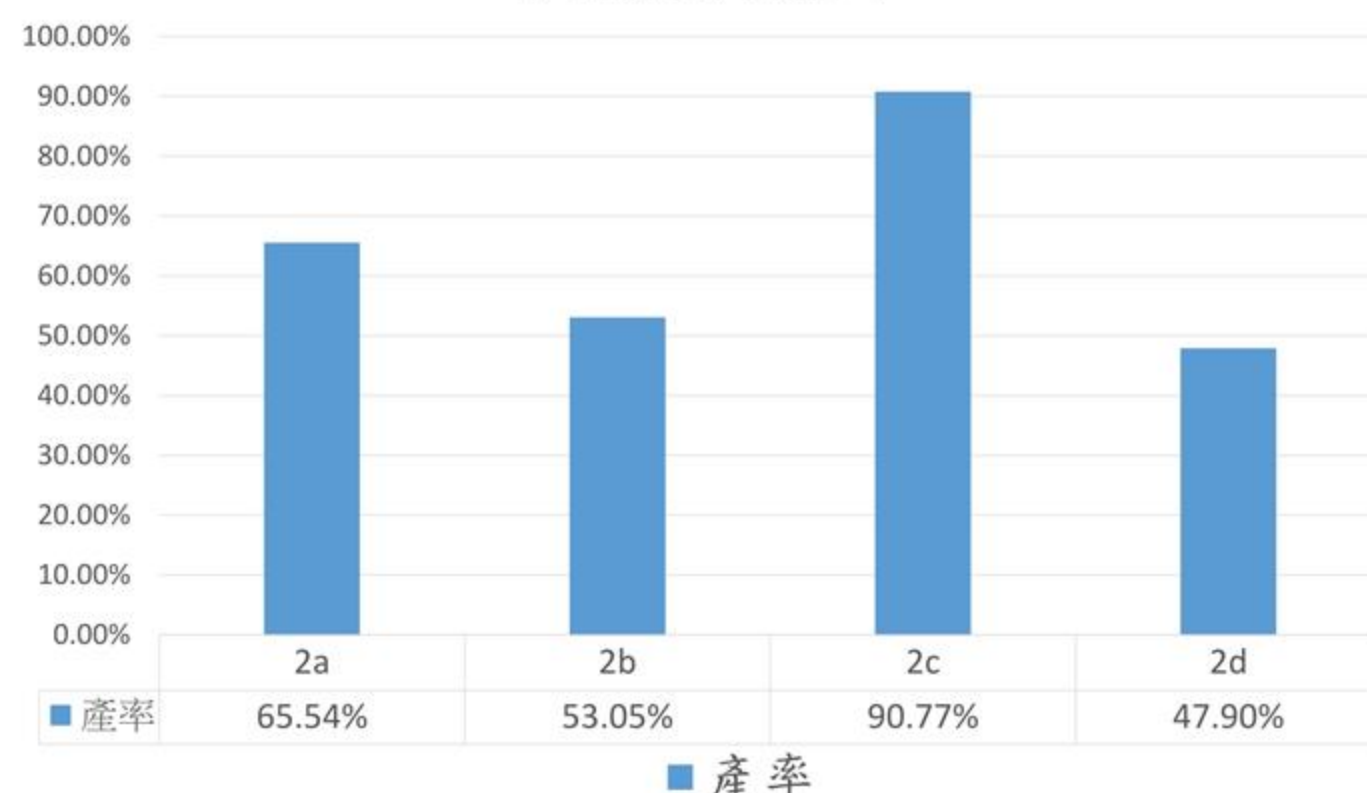
(一)前驅物的合成

前驅物的產率



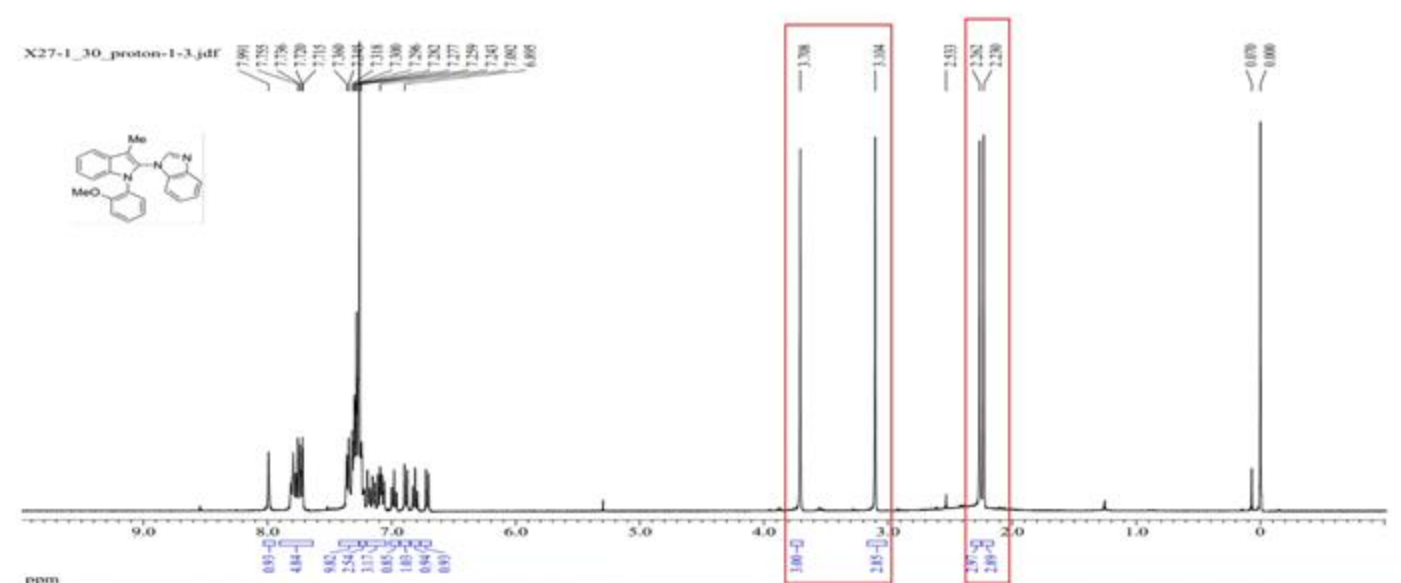
(二)目標產物的合成

目標產物的產率

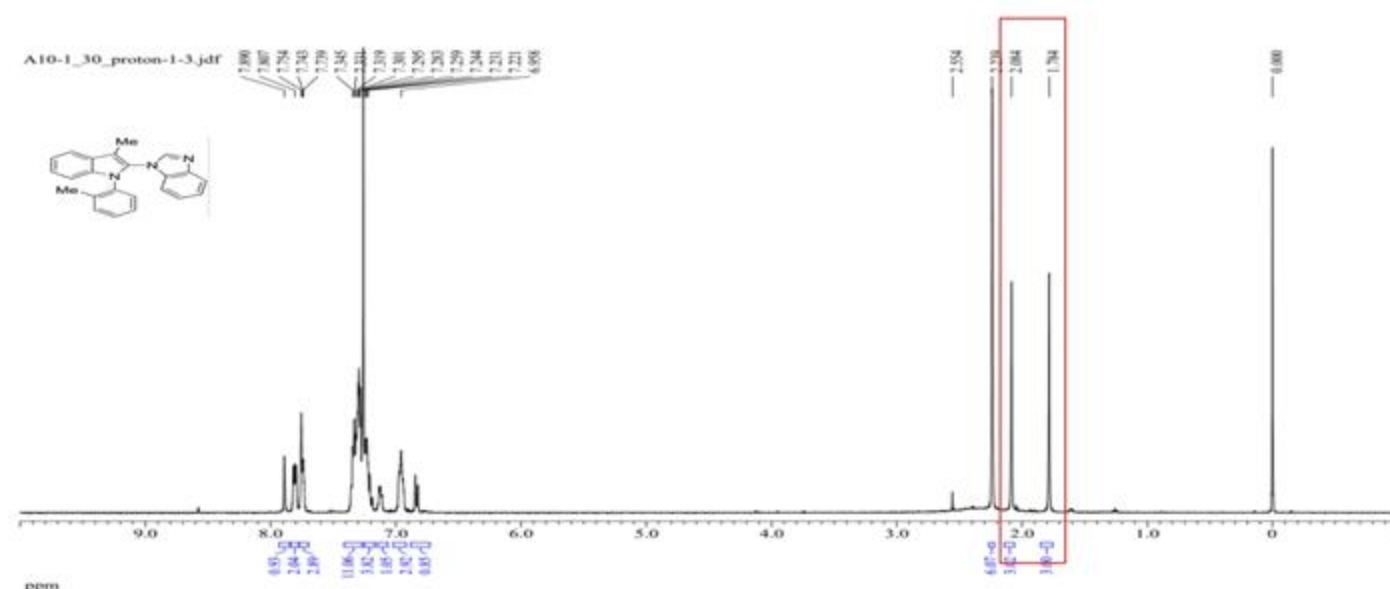


二、阻轉異構物的判斷

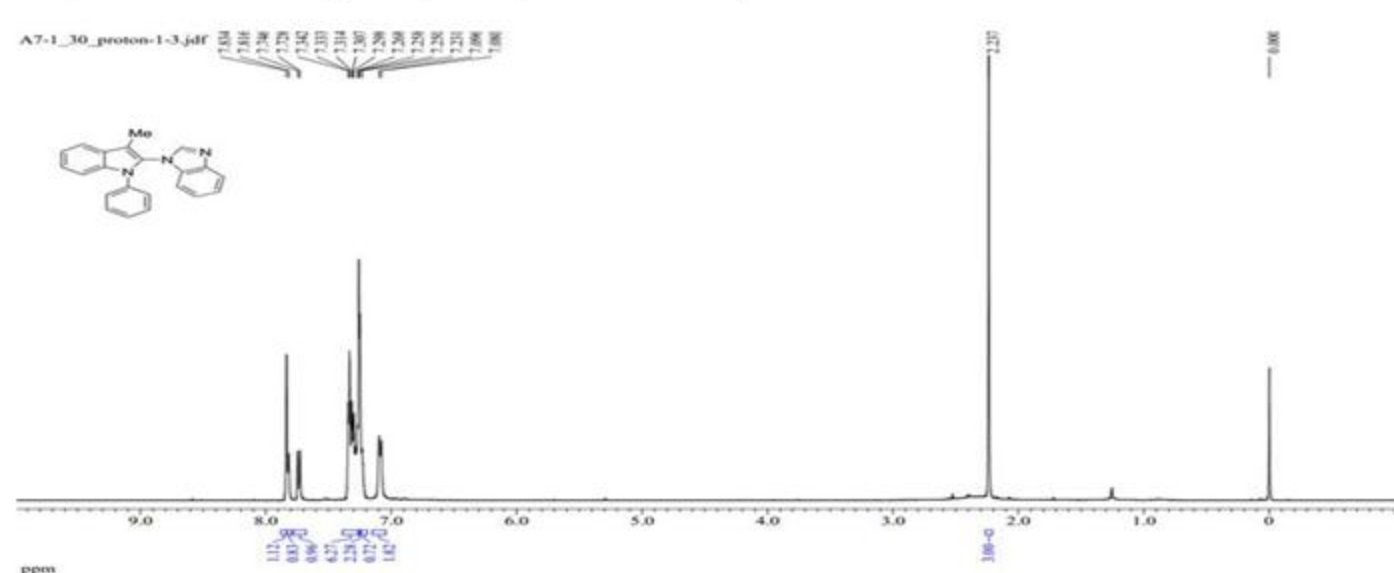
(一)2a: 兩組氫分裂，成功產生



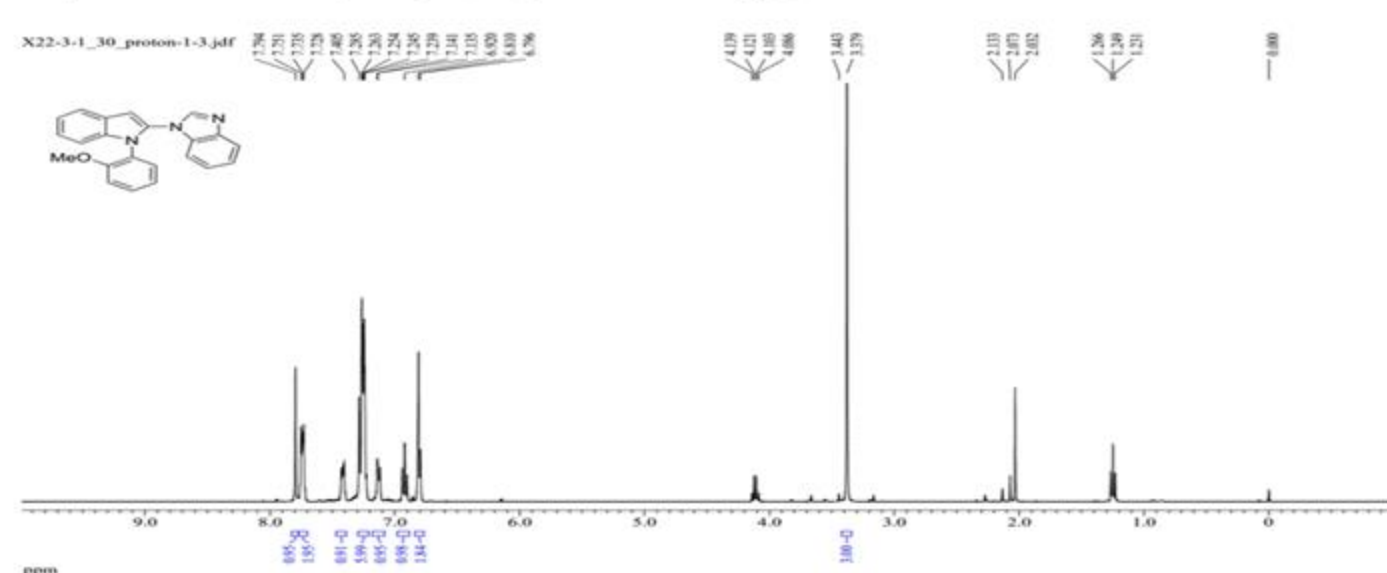
(二)2b: 只有一組氫分裂，無法判定



(三)2c: 沒有氫分裂，沒有產生



(四)2d: 沒有氫分裂，沒有產生



三、軸旋轉的能量障礙計算:

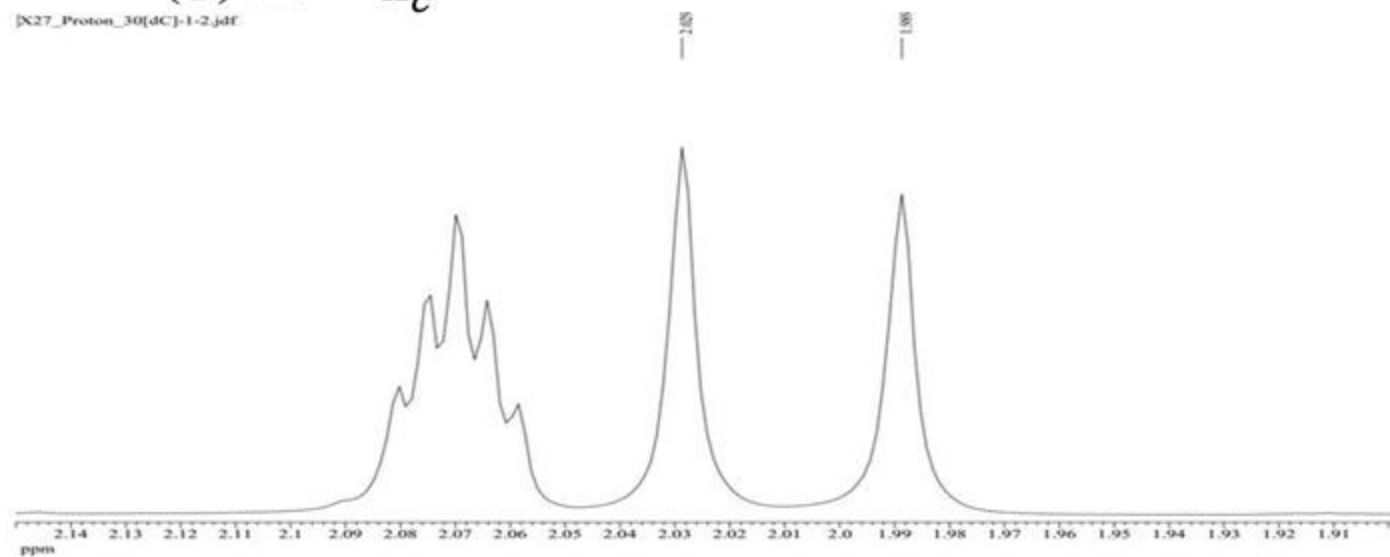
確認2a有產生阻轉異構物後，我們將計算Indole 3號位、1號位的C-N鍵(軸)旋轉能量障礙理論值和實際值；因此我們將兩個位置的氫、C-N鍵簡稱如右圖，方便後續的討論。



(一)實際值 ΔG 的計算:

1. 2a-1、1號C-N鍵:

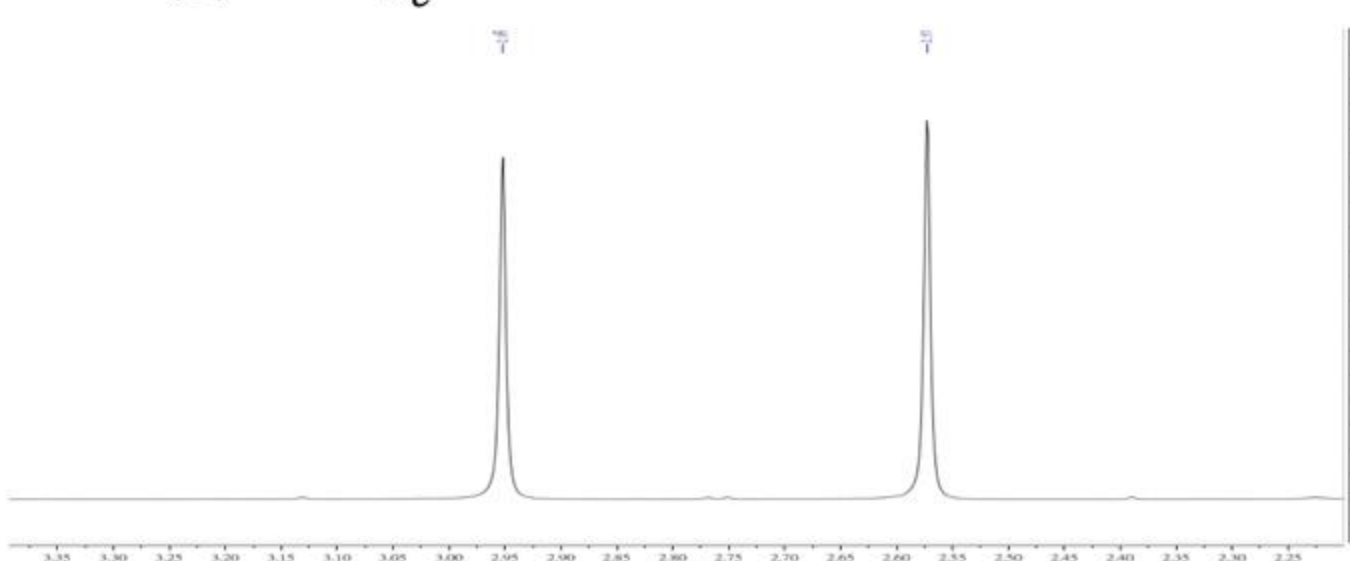
(1) $\Delta V \cdot k_c$



30 °C 的峰分裂最清楚，其位移差($\Delta\delta$)為0.04； $\Delta V(s^{-1})$ 是16.00(0.04×400)，代入公式一可算出 k_c 是35.54(s^{-1})

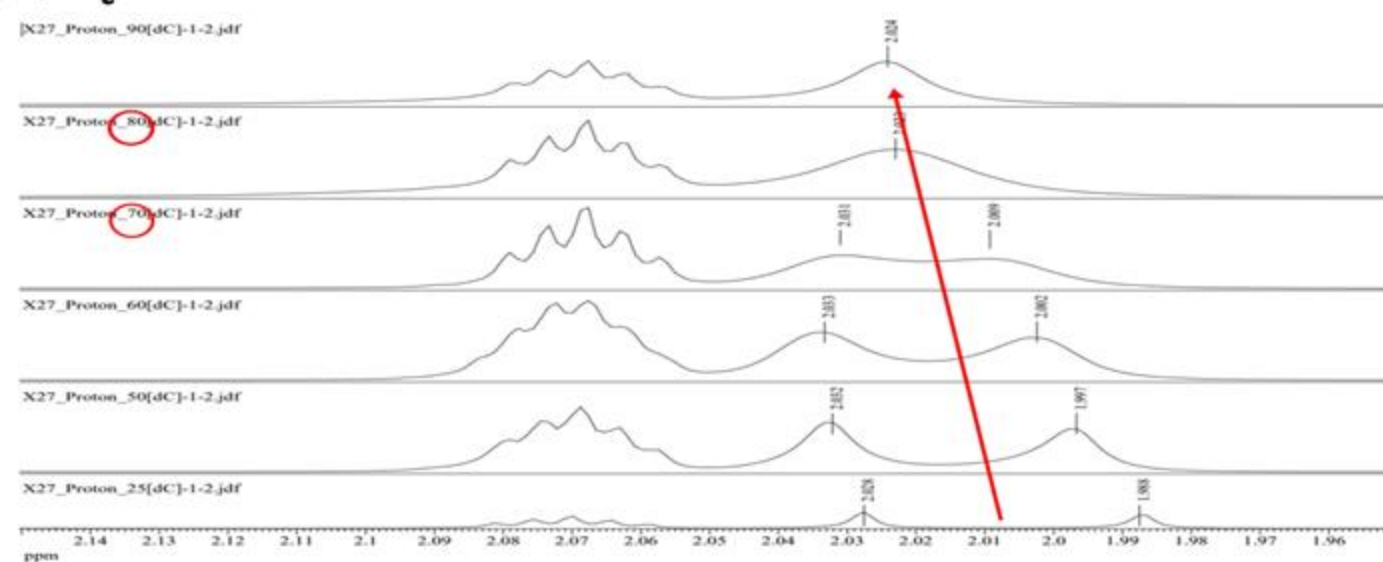
2. 2a-2、2號C-N鍵:

(1) $\Delta V \cdot k_c$



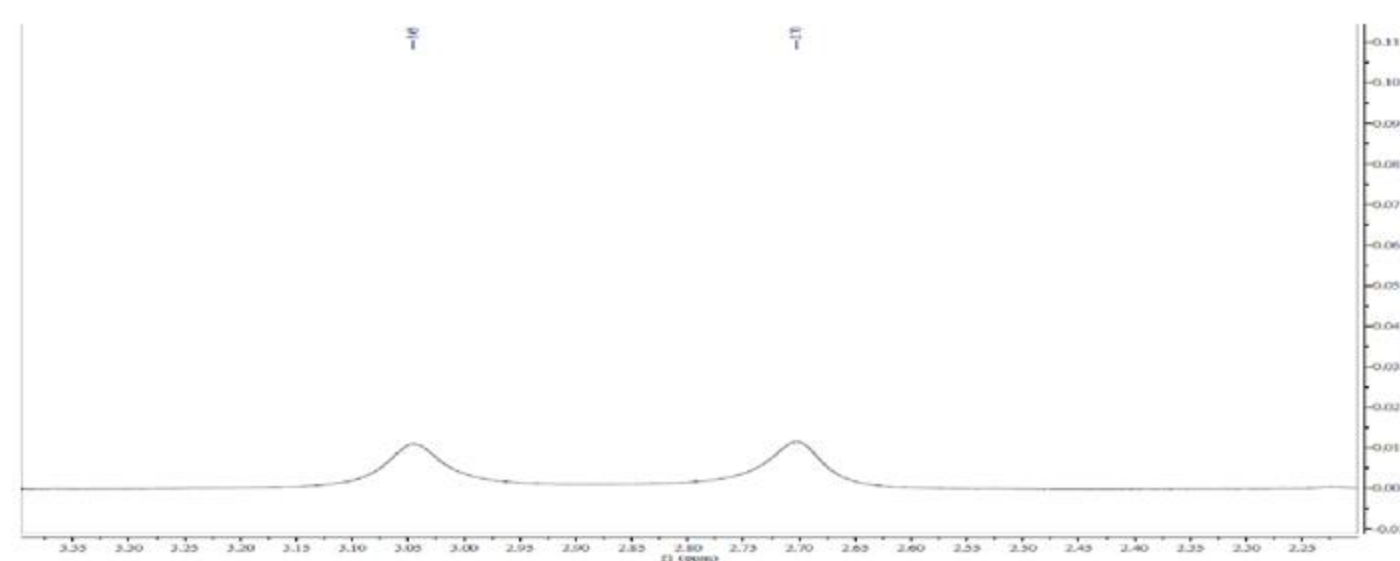
取30 °C 的峰的位移差($\Delta\delta$)為0.38； $\Delta V(s^{-1})$ 是152(0.38×400)，代入公式一可算出 k_c 是337.7(s^{-1})

(2) $T_c \cdot \Delta G$



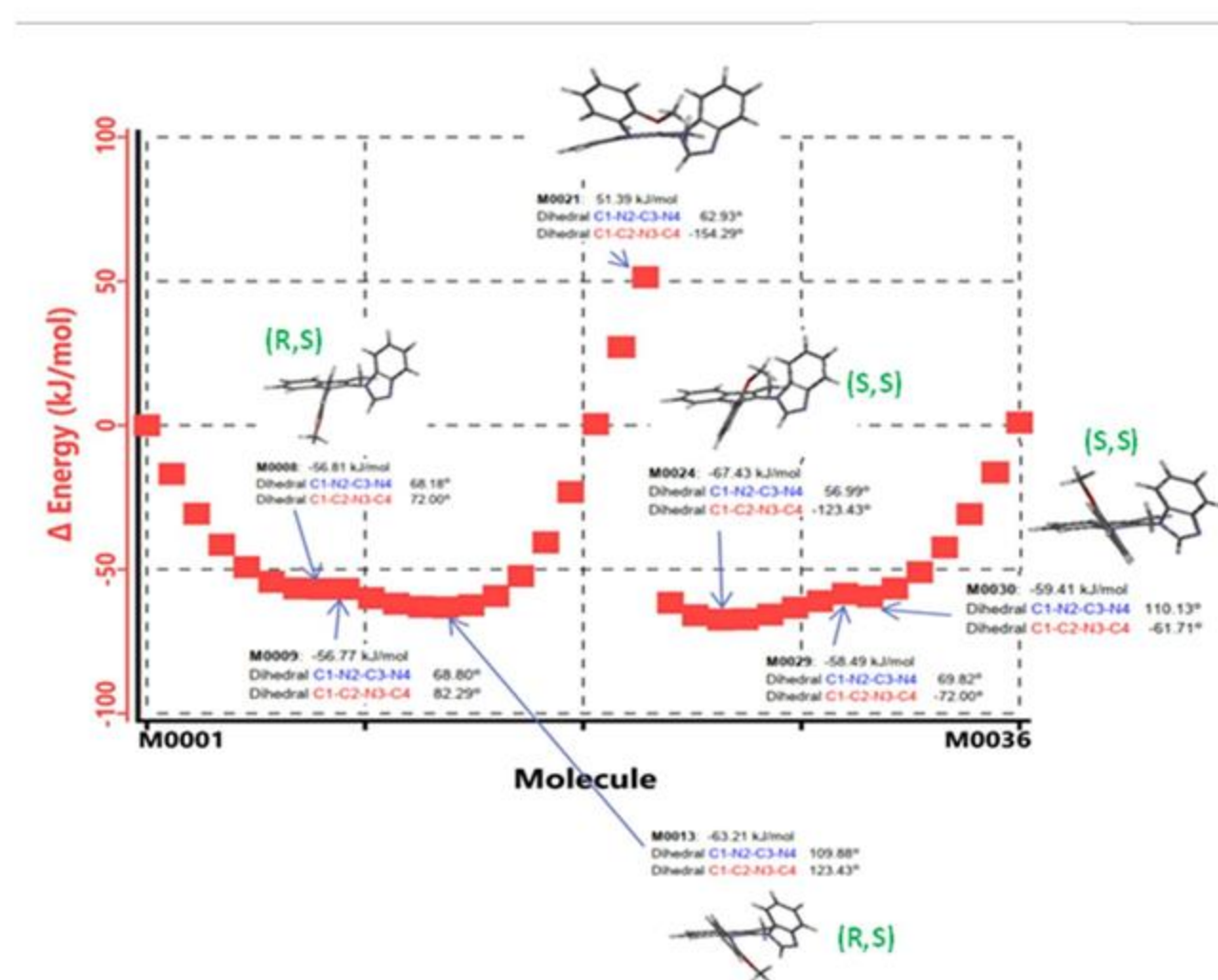
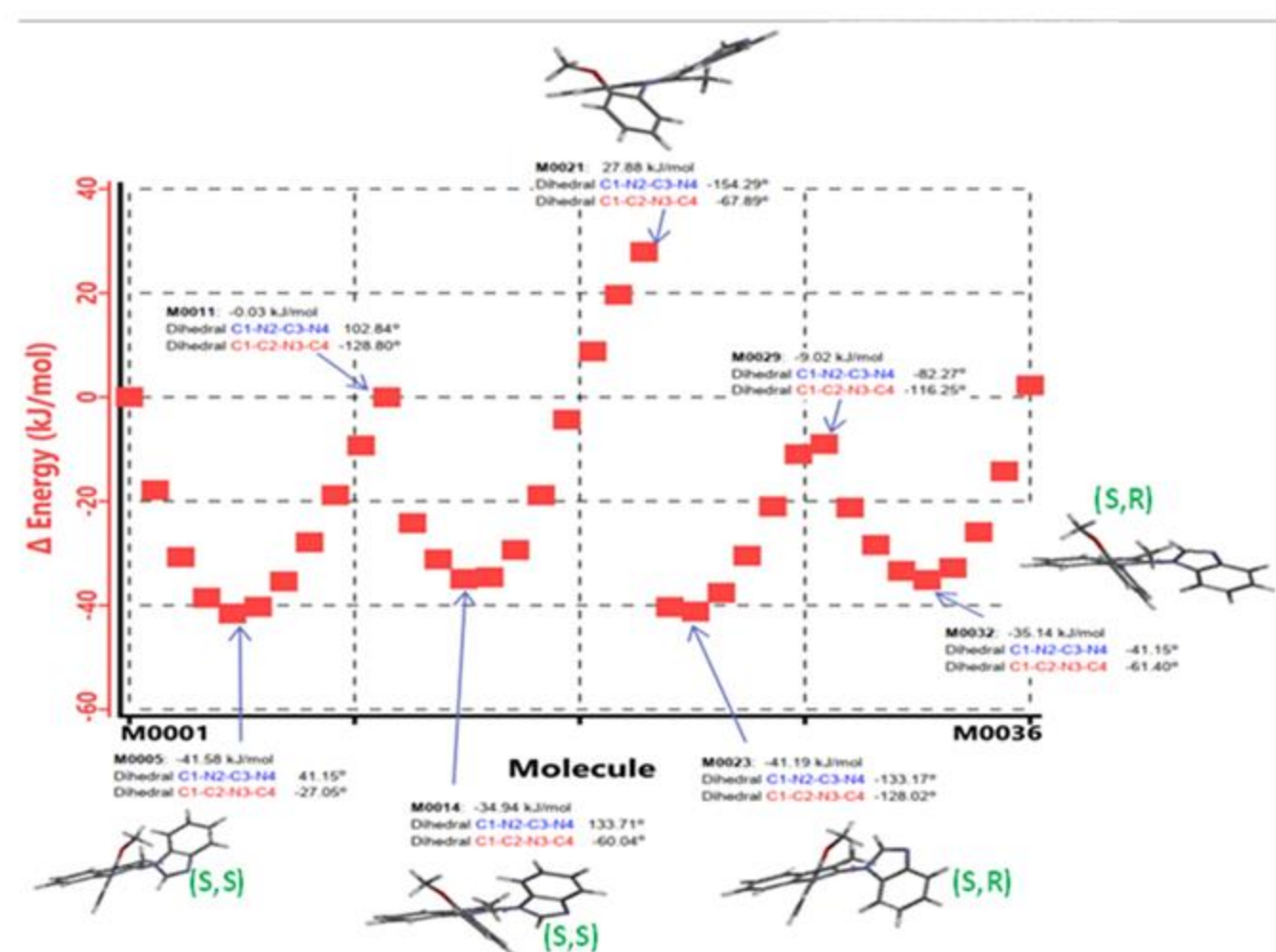
70 °C時尚未完全重合，直到80 °C才完全變成一個峰。因此判斷 T_c 為353K，與 k_c 一同代入公式二可算出 ΔG 是18.30(kcal/mol)

(2) $T_c \cdot \Delta G$



分裂的兩個峰加熱到90°C仍沒有重合，無法求出正確值，只能確定 $T_c > 90$ ；2號C-N鍵的 ΔG 大於1號C-N鍵。

四、計算旋轉能量障礙理論值：



(一) 2a-1旋轉模型

1. 設定2號C-N鍵無法轉超過 $\pm 90^\circ$ ，再設定1號C-N鍵逆時針方向轉動。
2. 取手性改變時能量的最高點、整個能量圖的最低點的差值作為軸旋轉的能量障礙 ΔG
3. 旋轉的過程中，相對能量最低點在第5個點；再旋轉約 70° 後到達第21個點，雖然是能量的高峰，但與第22個點的能量之間有不連續且不收斂的區間；代表兩點間某個構形有最高能量值，卻因其無法在現實中穩定存在而無法計算其能量。因此只能確定1號C-N鍵旋轉的能量障礙至少是 $69.46 \text{ kJ/mol} = 16.62 \text{ kcal/mol}$ (取第21個點的能量與第5個點的能量差)

(二) 2a-2旋轉模型

1. 設定2號C-N鍵逆時針方向轉動，再設定1號C-N鍵無法轉超過 $\pm 90^\circ$ 。
2. 最大旋轉障礙的區間是第13個點到第24個點。第21個點到達能量的高峰，卻仍與第22個點的能量間有不連續且不收斂的區間，而第24個點為所有構形中能量最低值。因此只能確定2號C-N鍵旋轉能量障礙至少是 $118.82 \text{ kJ/mol} = 28.43 \text{ kcal/mol}$ (取第21個點的能量與第24個點的能量差)

柒、討論

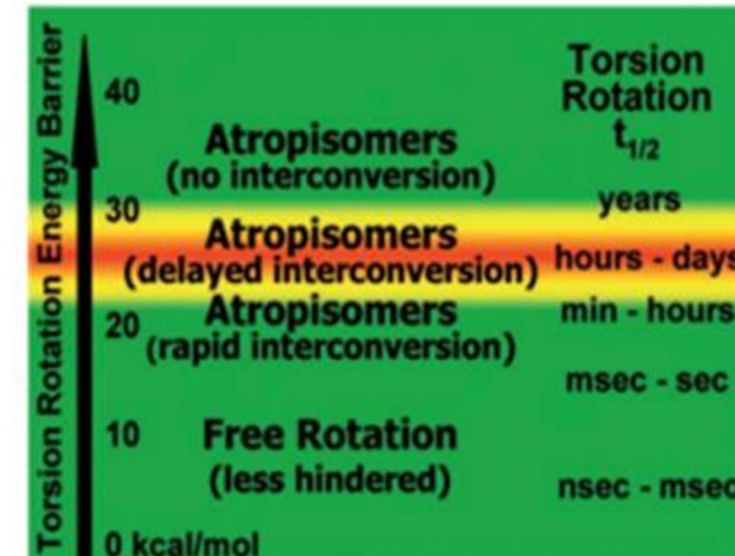
一、阻轉異構物的合成：

(一)前驅物合成:此反應涉及Indole與鄰位取代苯環之偶合，立體阻礙較大，透過調升反應溫度，可見到產率有顯著提升。

(二)目標產物:此反應在合成時受到的立體阻礙相對小，反應較容易進行。

二、旋轉能量障礙計算：

C-N鍵	能量最高值 (kJ/mol)	能量最低值 (kJ/mol)	能量差 (kJ/mol)	旋轉障礙理論值 (kcal/mol)	旋轉障礙實際值 (kcal/mol)
1號	27.88	-41.58	69.46	>16.62	18.30
2號	51.39	-67.43	118.82	>28.43	>18.30



三、構形轉換週期分析：

(一)1號C-N鍵旋轉能量障礙理論值 $>16.62 \text{ kcal/mol}$ 。常溫下的構形轉換週期可能是快速或延遲，費時數毫秒至數天。

(二)同理，2號C-N鍵旋轉能量障礙理論值 $>28.43 \text{ kcal/mol}$ 。其構形改變週期可能是延遲或無法轉換，費時數天至數年。

(三)若兩個鍵同時旋轉，旋轉的能量障礙必定會提升而導致其構形互換的速率下降，我們猜測2a的構形轉換週期可能是數天到數年，必須透過增溫使其克服旋轉的能量障礙，加速構形轉換速率。

捌、結論

- 一、利用NMR判斷阻轉異構物的產生
- 二、成功透過動力學計算出其旋轉能量障礙的實際值
- 三、成功利用量子模型計算出其旋轉能量障礙的理論值
- 四、成功預測阻轉異構物之構形轉換週期
- 五、此流程可應用於藥物的早期開發，識別並消除由立體異構物所引起的風險

玖、參考文獻

- 一、Susana S. Ramos, Sandra S. Almeida, Paula M. Leite, Renato E.F. Boto, Samuel Silvestre, Paulo Almeida, VT-NMR and cytotoxic evaluation of some new ortho-(alkylchalcogen)acetanilides, Tetrahedron, Volume 70, Issue 46, 2014, Pages 8930-8937, ISSN 0040-4020, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.09.055>.
- 二、LAPLANTE, Steven R., et al. Revealing atropisomer axial chirality in drug discovery. *ChemMedChem*, 2011, 6.3: 505-513.
- 三、Beukeaw, Danupat, Kwanchanok Udomsasporn, and Sirilata Yotphan. "Iodine-catalyzed oxidative cross-coupling of indoles and azoles: regioselective synthesis of N-linked 2-(azol-1-yl) indole derivatives." *The Journal of Organic Chemistry* 80.7 (2015): 3447-3454.