

2024年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號	030005
參展科別	化學
作品名稱	以計算化學探討全取代四氫吡咯酮的不對稱合成
得獎獎項	四等獎

就讀學校	臺北市立成功高級中學 臺北市立建國高級中學
指導教師	蔡明剛、楊傑超
作者姓名	何奕宏、王世中

關鍵詞 計算化學、不對稱合成、四氫吡咯酮

作者簡介



何奕宏(左)與王世中(右)高中分別就讀於台北市立成功高中與台北市立建國中學，兩人在國中時即共同進行化學專題研究並參加科展，並在當時便對於化學研究產生興趣。

兩人在高一的寒假開始進入了蔡明剛教授的實驗室進行專題研究，在研究過程中除了學習關於計算化學軟體的操作外，亦藉此機會接觸平常不太有機會碰觸到的量子化學以及簡單的程式編寫，而至目前為止兩人已針對此研究主題探究了近兩年。

摘要

本研究探討之四氫吡咯酮作為一種常用的藥物骨架，其已被發現在多種藥理學方面具有應用價值。本研究所探討的反應結合了文獻中的含氮五元環合成方法以及另一篇文獻當中以雙氫鍵予體催化劑進行不對稱催化的原理，並利用計算化學的密度泛函理論對此反應進行熱力學分析。

本研究共分成四個階段，第一個階段為方法學測試，在此階段我們選定了以 ω -B97X-D 與 B3LYP 兩種方法進行後續實驗；第二階段則分析了本研究探討的四氫吡咯酮的各種異構物，並選定後續進行熱力學模擬的異構物；第三階段分析了此反應在不同溶劑下的可行性，發現使用低介電常數溶劑(如：甲苯)對於反應可行性有正向幫助；最後一個階段則為催化劑改良，並發現到在催化劑的氫鍵予體旁加上拉電子官能基可降低反應活化能。在未來，我們將更進一步改良催化劑，試圖改變催化劑對各式立體異構物的反應可行性。

Abstract

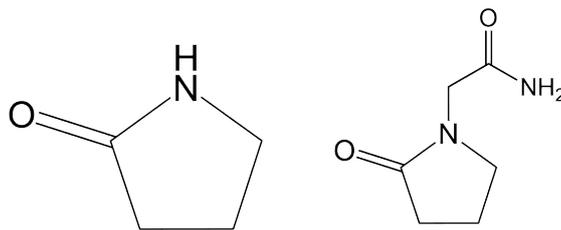
Pyrrolidine is a commonly used drug skeleton, which has been found to have valuable application from the various pharmacological aspects, such as preventing osteoporosis, protecting the nervous system, and anti-cancer. This study reviewed the synthesis method of nitrogen-containing five-membered rings in the literature, summarized the mechanism of asymmetric catalysis utilizing a bifunctional hydrogen bond catalyst, and finally explored the theoretical thermodynamic profile along the catalytic reaction coordinate using density functional theory of computational chemistry.

The study is consisted of four sections. The first section is the theoretical methodology testing, where the ω -B97X-D and B3LYP functionals were selected for the subsequent potential energy surface exploration. In the second section, various stereoisomers of the fully substituted pyrrolidone were analyzed, and the targeted stereoisomer was identified for thermodynamic profile simulation. The third section includes the theoretical analysis in different solvents – the low dielectric constant solvent, e.g. toluene, favoring the forward reaction.. The final section focuses on the catalyst improvement - adding the electron-withdrawing functional groups adjacent to the hydrogen bond donor of the catalyst can lower the activation energy of the reaction. In the future, further catalyst refinements will be explored to enhance the reaction feasibility toward other stereoisomers.

壹、前言

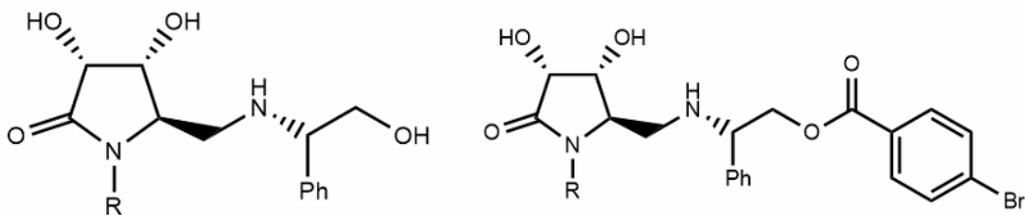
一、研究動機

四氫吡咯酮(pyrrolidinone)是一種具有羰基的含氮五元環，1960年代末期，吡拉西坦(Piracetam)作為第一個四氫吡咯酮衍生藥物被開發出來，在那之後四氫吡咯酮成為了一種常用的藥物骨架並擁有許多衍生藥物，而這類藥物在藥理學上經常具有「促智」的效果，同時也具有副作用較小的優勢，基於以上特性，它們藥物通常會與一般的神經活性藥物分開討論¹。



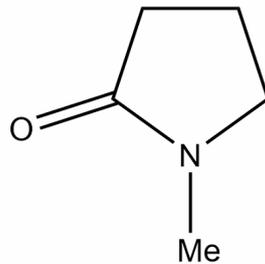
圖一、左為 2-pyrrolidinone；右為 Piracetam

除了具有促智作用的四氫吡咯酮衍生藥物外，具有掌性中心的四氫吡咯酮衍生藥物也被發現在抗癌方面具備藥學活性，可抑制腫瘤細胞中 α -甘露糖苷酶 (α -Mannosidase, 一種促進醣蛋白合成與代謝的酵素) 的活性²。



圖二、具有抗癌活性的 3,4-二羥基吡咯烷酮衍生物

另一種四氫吡咯酮衍生物是 N-甲基吡咯酮(N-methyl pyrrolidinone, NMP)，目前已有文獻顯示 NMP 在骨質疏鬆的預防上具有顯著的活性—雖然無法完全恢復惡化後的骨質微結構，但在骨質微結構的保存上具備溫和而顯著的效果，並且相較於目前透過一樣的機治理療骨質疏鬆的藥物 JQ1，NMP 更加廉價且尚未發現任何顯著副作用³。

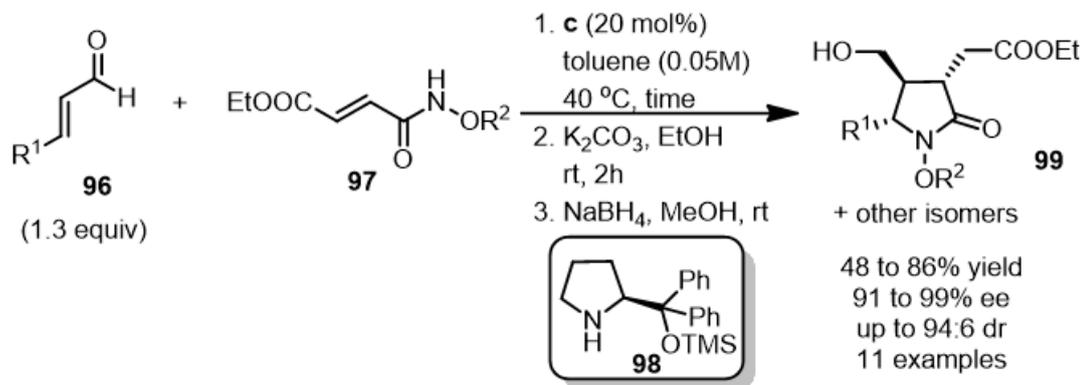


圖三、N-甲基吡咯酮

由此可見四氫吡咯酮衍生藥物擁有的許多用途，因此本研究將著重於此類藥物的合成。

二、 研究回顧

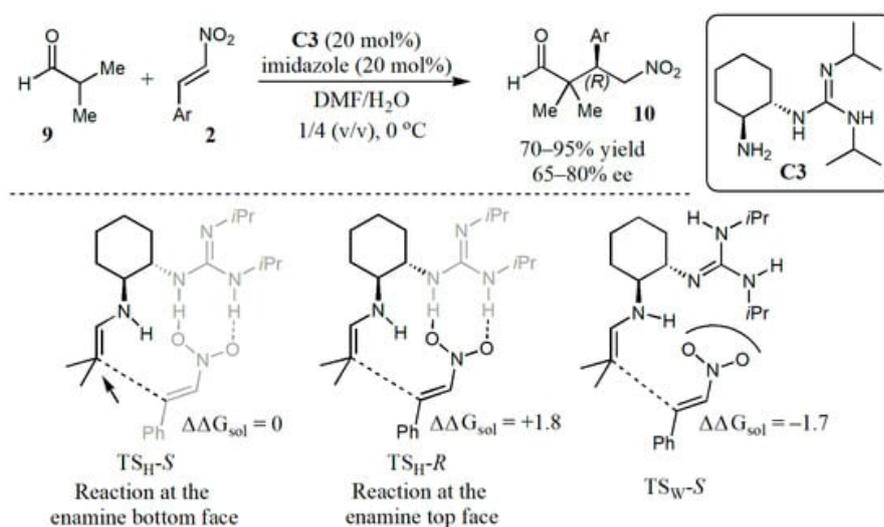
在 2012 年的一篇文獻中使用了 α,β -不飽和醛(α,β -unsaturated aldehyde)以及丁烯二酸醯胺酯(fumaric acid amide ester)作為反應物、 α,α -L-雙苯環脯胺醇三甲基矽醚(α,α -L-diarylprolinol trimethylsilyl ether)作為催化劑，進行麥可加成反應使四氫吡咯酮衍生物的兩半結合在一起而成五元環⁴(如圖四)。



圖四、 α,β -不飽和醛以及丁烯二酸醯胺酯的反應式⁴

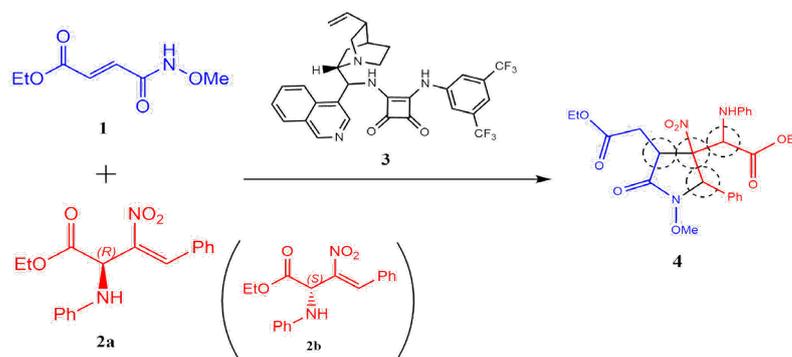
透過此反應機制將能夠合成更多樣的吡咯酮衍生藥物，因此本研究將透過此反應機構，生成一特定之具備多個掌性中心的 N-甲基吡咯烷酮衍生物(N-Methyl-2-pyrrolidone derivatives)⁴。

另外，在 2021 年的一篇文獻則使用計算化學探討了包含金雞納方醯胺在內的雙氫鍵予體催化劑的反應機理，在該文獻指出該類催化劑可藉由兩個氫鍵予體與立體障礙的相對方向位置，使其對不同掌性異構物有不同的活化能，以此達成不對稱催化的效果⁵。



圖五、雙氫鍵予體催化劑的不對稱催化⁵

另一篇在 2021 年的文獻結合了文獻 4 當中的反應機構與雙氫鍵予體催化劑進行實驗，探討此反應的立體選擇性。根據本篇文獻當中的結果，我們決定採用當中 ee 值最高的反應物、催化劑組合作為本研究核心探討的反應⁶。



圖六、本研究預期進行的反應

三、 研究目的

- (一) 以熱力學模擬探討不同反應條件下對全取代四氫吡咯酮的合成性質
- (二) 設計催化劑使反應擁有更高的可行性與選擇性

貳、 研究方法與過程

一、 理論計算介紹

- (一) 薛丁格方程式(Schrödinger equation)與哈密頓算符(Hamiltonian Operator, \hat{H})

在量子力學中，使用薛丁格方程式描述此系統的量子行為，其最廣為人知的形式如下：

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

其中的 \hat{H} 即哈密頓算符、 Ψ 為系統的波函數(wave function)、 E 為系統的能量，在此方程式中，經哈密頓算符操作後的波函數應為原波函數的實數倍，即系統的波函數為此算符下的本徵函數(eigenfunction)，並可對應到本徵值(eigenvalue)，此本徵值即系統能量。

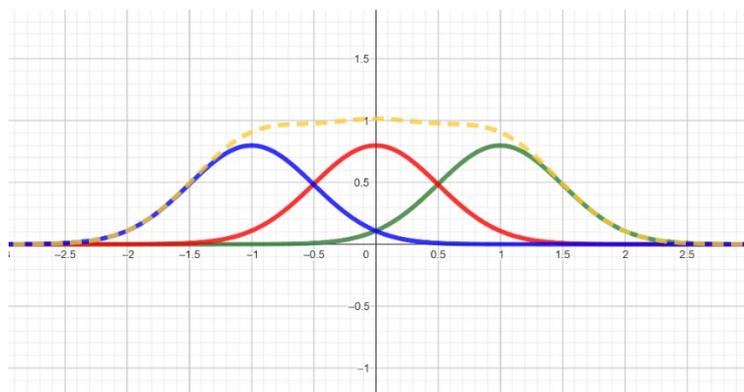
- (二) 波恩 - 歐本海默近似 (Born-Oppenheimer approximation)

由於電子的質量遠小於原子核，電子移動速度將會遠大於原子核，波恩 - 歐本海默近似即基於此現象，將系統的波函數分為原子核波函數與電子波函數兩部分，藉此減少同時運算的變數，並進而減低計算成本。

在計算上優化一結構時，會將電子部分與原子核部分以迭代方法輪流計算，並使結構最終收斂在能量的相對低點。

(三) 密度泛函理論(density functional theory, DFT)

本研究當中所採用的計算方法是以密度泛函理論為基礎，在此理論基礎之下，包含 $3n$ 個變數(n 為電子數)的多體電子波函數將被簡化為僅包含 3 個變數(x, y, z 座標)的單體電子波函數，藉此有效降低高電子數系統下的計算成本。



圖七、DFT 一維示意

令綠、紅、藍分別表示三顆電子個別的電子密度

黃線為 DFT 下，整個系統的電子密度

(四) 交換相關能泛函(exchange-correlation functionals)

由於在密度泛函理論中對於電子波函數的簡化將會忽略個別電子之間的交互作用，因此會需要使用交換相關能泛函修正此項。

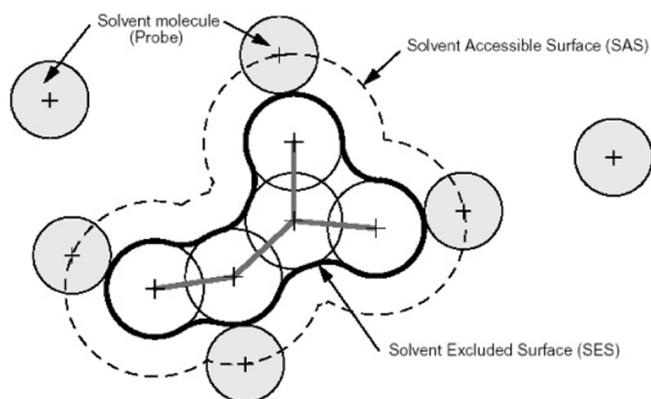
(五) 基組(basis set)

在超過一顆電子的系統中，要計算出該系統波函數的精確解基本上是不可能的，因此會一般對多個單電子波函數進行線性組合來得出系統的波函數，基組即為用來描述系統波函數的單電子波函數的配置。

在本研究中，實驗二及實驗三是使用較大的基組 6-31g(d,p)，而其餘的實驗由於涉及熱力學模擬，引此使用較小的基組 STO-3G*。

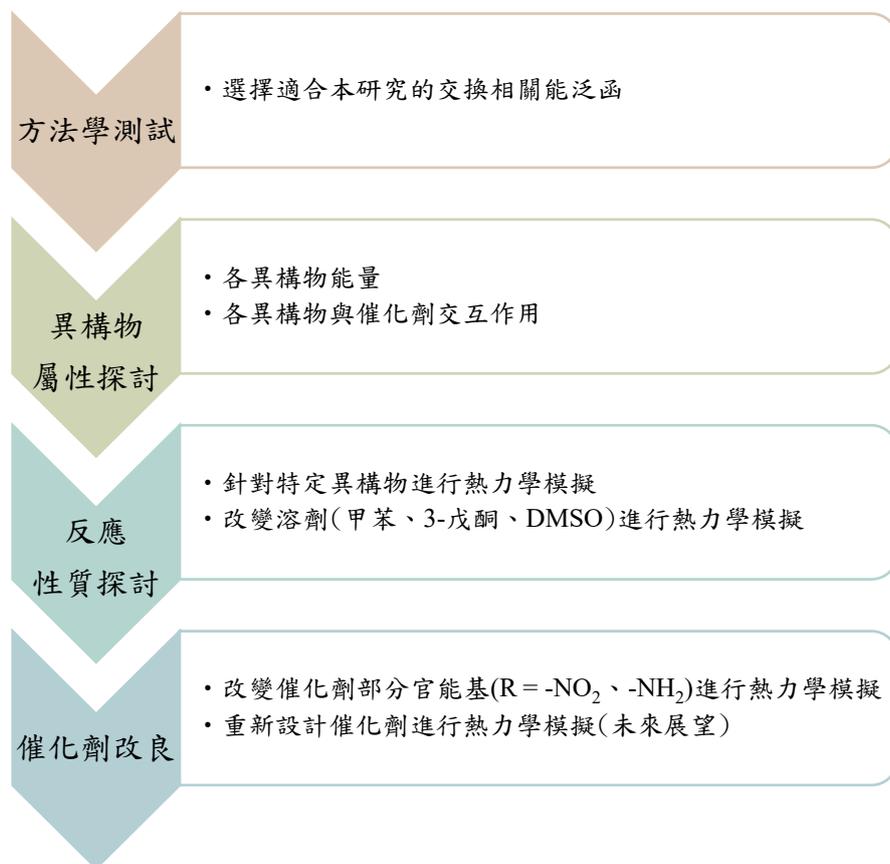
(六) 可極化連續介質模型(Polarizable continuum model, pcm)

在隱式溶劑模型中，溶劑會被視為帶有介電常數與半徑的圓球溶劑，並會假想一溶劑排斥表面(Solvent Excluded Surface, SES)與一溶劑可及表面(Solvent Accessible Surface, SAS)，溶劑將會根據此二表面分布，藉此模擬溶劑化的情形。



圖八、PCM 示意圖 (Chemical Reviews,2005,105(8),3001)

二、 研究架構與流程

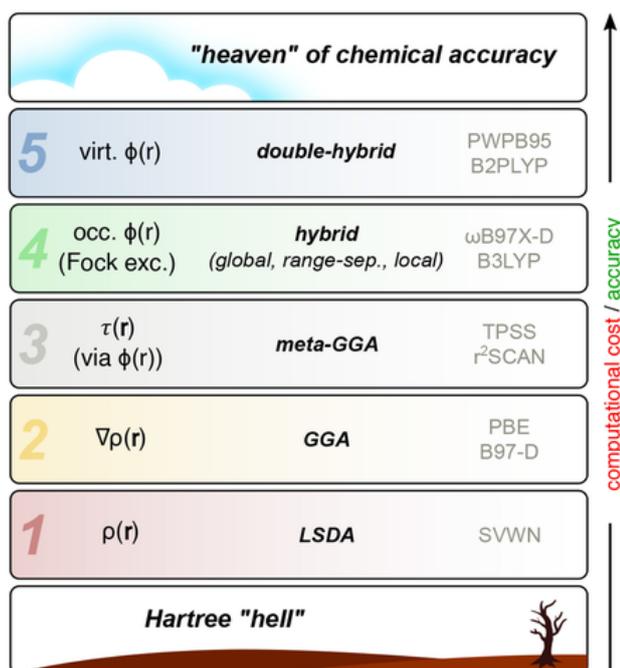


圖九、研究架構圖

(一) 方法學測試

本研究的第一個階段要先選定適合後續實驗的交換相關能泛函。

在 2022 年一篇對於計算化學方法選用的指引文獻當中，將交換相關能泛函依照使用的近似法進行分類，其中理論上準確度與計算成本最高的是 double-hybrid 類的方法，其次是一般的 hybrid 方法⁷。



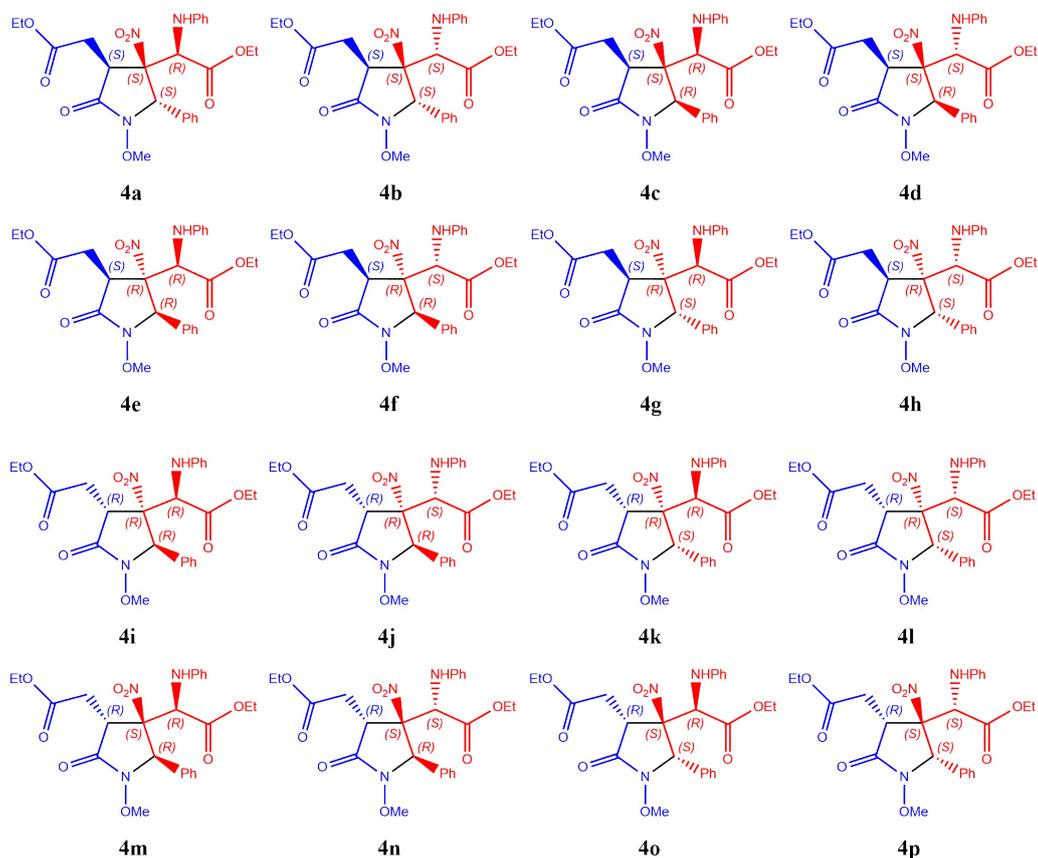
圖十、參考文獻 7 中對於交換相關能泛函的分類⁷

由於使用 double-hybrid 泛函計算成本過高，本研究會希望使用 hybrid 泛函來進行優化。我們因此選用了一個屬於 double-hybrid 的泛函 PW6B95D3 與兩個屬於 hybrid 的泛函 B3LYP、 ω -B97X-D 針對參考文獻 4 當中的主要產物 4a 的反應過程進行熱力學模擬。

值得一提的是，在參考文獻 7 當中特別提及了 B3LYP 在得到化學結構上準確度較差、在分析振動上準確度較高，因此我們亦另外測試以 ω -B97X-D 進行優化，並以其他兩個泛函進行單點能與振動的計算。

(二) 異構物屬性探討

由於本研究的預期產物 4 共有 4 個不同的掌性中心，因此將會有 16 種掌性異構物，本階段首先將分別針對這 16 個異構物本身的自由能，以了解它們單獨存在時相對的穩定性。



圖十一、本研究的 16 種產物之異構體

另外，本研究也將根據下列關係式：

$$E_{interaction} = E_{total} - E_{product} - E_{catalyst}$$

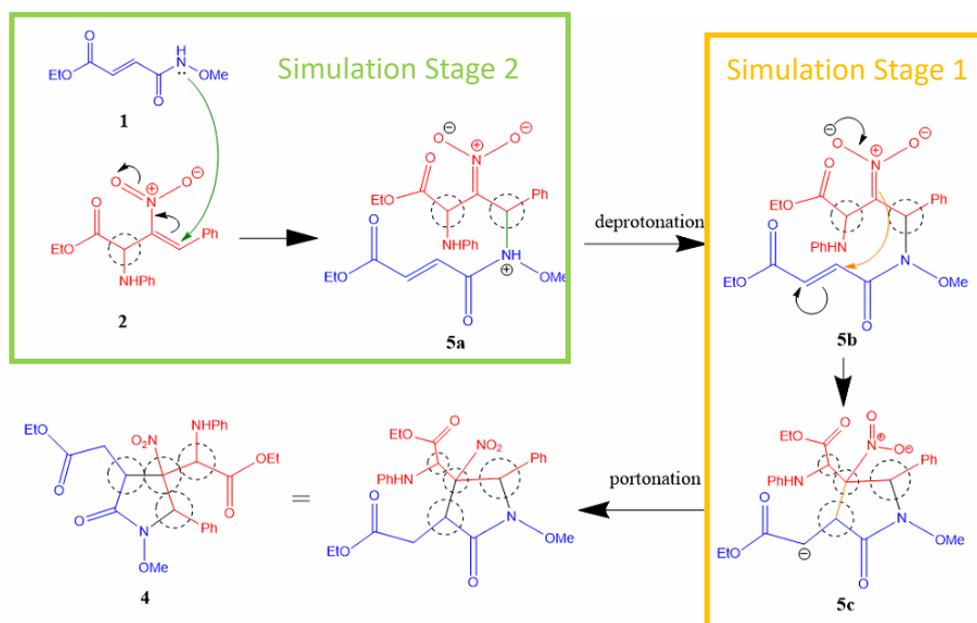
，即交互作用等於系統總能減去系統當中產物與催化劑個別部分結構的能量，

探討這 16 種產物與催化劑之間的交互作用力。

(三) 反應性質探討

根據上階段實驗的結果可發現當中的 4a、4j 兩種異構物擁有最低的電子能，且在參考文獻 6 當中此二種異構物亦為其觀察對映體過剩率(ce)的主要對象，因此我們將針對 4a 與 4j 兩種異構物進行熱力學模擬。

在熱力學模擬的實驗中，本研究將透過改變兩原子團距離的方式來模擬成鍵，由於此反應為二步反應，且我們已優化取得反應最終異構物與催化劑共存的系統結構，因此在本實驗中將會透過逆推的方式來模擬這二步反應。

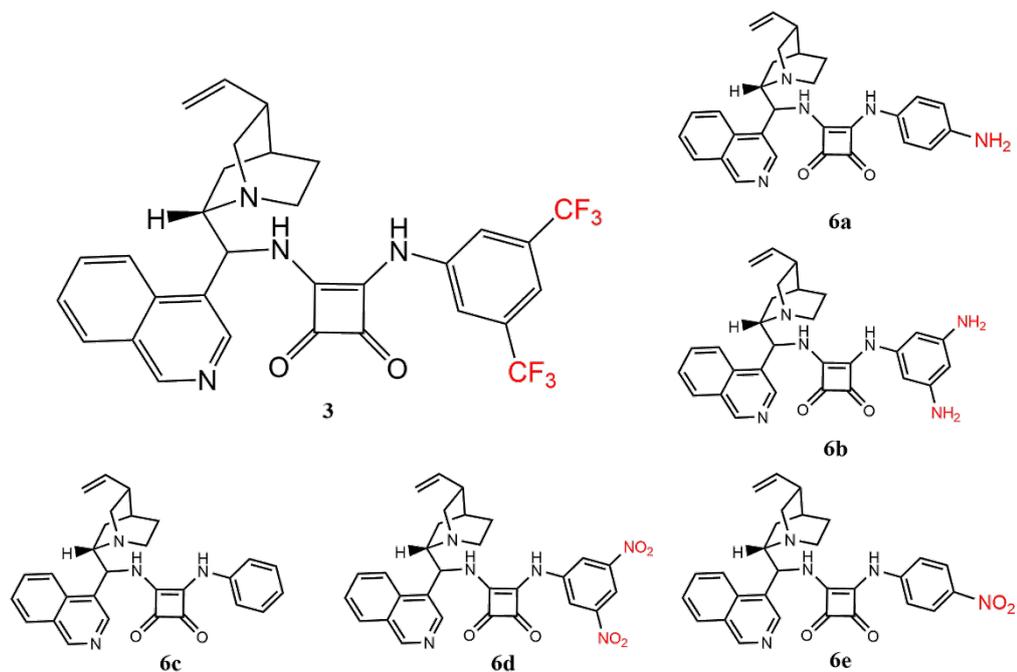


圖十二、反應機構與模擬順序

另一方面，本階段也會探討不同溶劑環境對於此反應的影響。由於本研究採用的溶劑模型為 pcm 模型，此模型會根據溶劑的介電常數對溶質進行溶劑化的修正，因此在此實驗中選用了參考文獻 6 中對映體過剩率表現極佳的甲苯以及介電常數較其高的 3-戊酮以及 DMSO 來進行產物 4a 的熱力學模擬。

(四) 催化劑改良

本階段的目的即試圖提升此四氫吡咯酮衍生物合成方法的立體選擇性與反應可行性，我們首先嘗試修改原本的催化劑 3，先針對 4a 從活化能變化與電荷分布的角度探討這些修改對於反應的影響，希望可以幫助後續重新設計催化劑。



圖十三、修改過後的催化劑

此階段目前仍在進行中，未來希望可以針對上述實驗進行包含以 4j 進行熱力學模擬在內的更多測試，另外也希望可以根據參考文獻 5 當中提及的催化原理來設計催化劑，並進而推廣至其他的四氫吡咯酮衍生物。

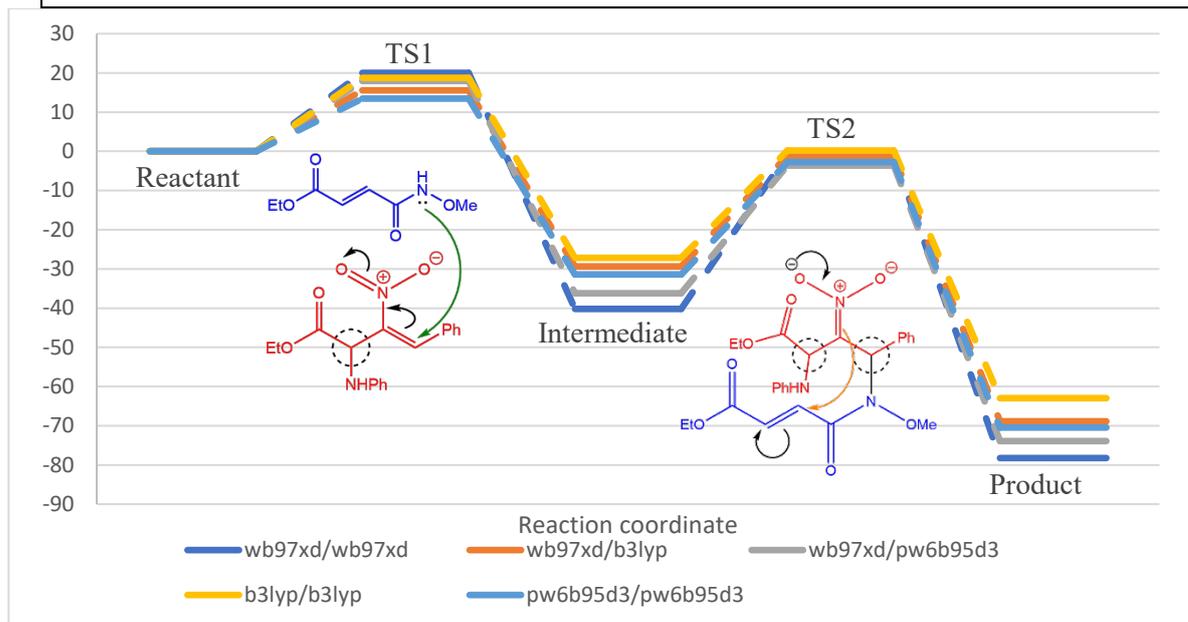
參、 研究結果與討論

一、 選擇適合本研究的交換相關能泛函

本實驗使用產物 4a 的反應來探討不同交換相關能泛函對於實驗結果的影響。由於 PW6B95D3 為 double-hybrid 泛函，理論上準確度應為三者當中最高，因此應以其計算之結果為對照。

交換相關能泛函 (opt. / freq.)	Reactant	TS1	Intermediate	TS2	Product
PW6B95D3 / PW6B95D3	0	13.46	-31.43	-2.75	-70.45
B3LYP / B3LYP	0	18.75 (5.29)	-27.15 (4.28)	0.22 (2.96)	-62.96 (7.49)
ω -B97X-D / ω -B97X-D	0	20.01 (6.56)	-40.18 (-8.75)	-0.81 (1.93)	-78.24 (-7.79)
ω -B97X-D / PW6B95D3	0	17.94 (4.48)	-36.17 (-4.76)	-3.60 (-0.85)	-73.91 (-3.46)
ω -B97X-D / B3LYP	0	15.55 (2.09)	-29.38 (2.05)	-1.15 (1.60)	-68.86 (1.59)

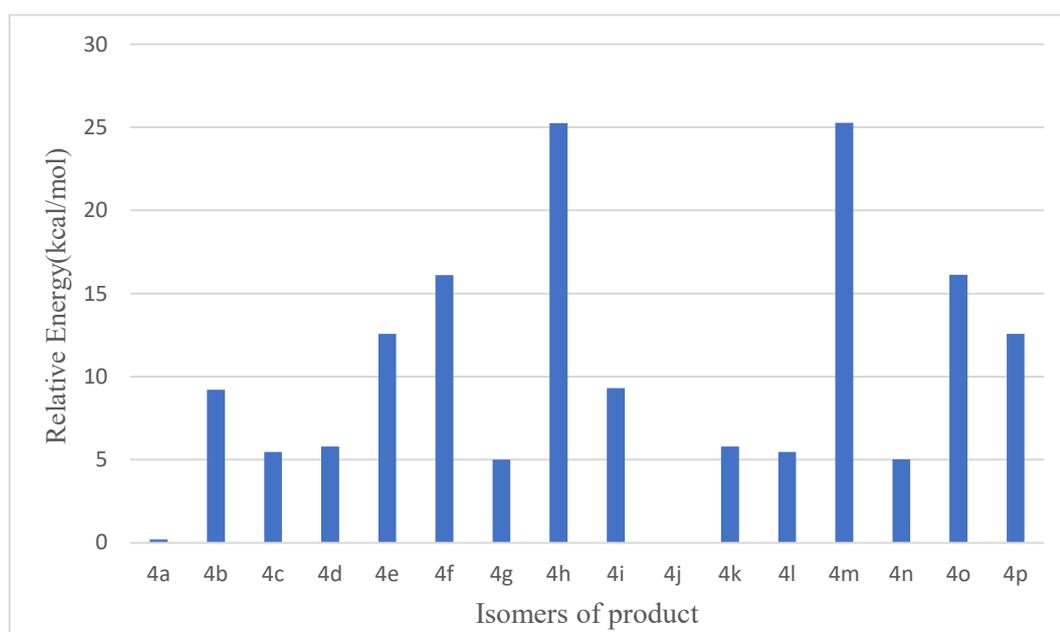
單位：kcal/mol 數值皆為與 Reactant 之相對吉布斯能(ΔG)
括號內的數值為 ΔG 與 PW6B95D3 / PW6B95D3 的差($\Delta\Delta G$)



圖十四、不同交換相關能泛函的熱力學模擬結果

綜合上述結果，本研究的熱力學模擬將採用 ω -B97X-D 進行化合物結構優化、B3LYP 計算振動與單點能。

二、十六種產物的相對能量分析

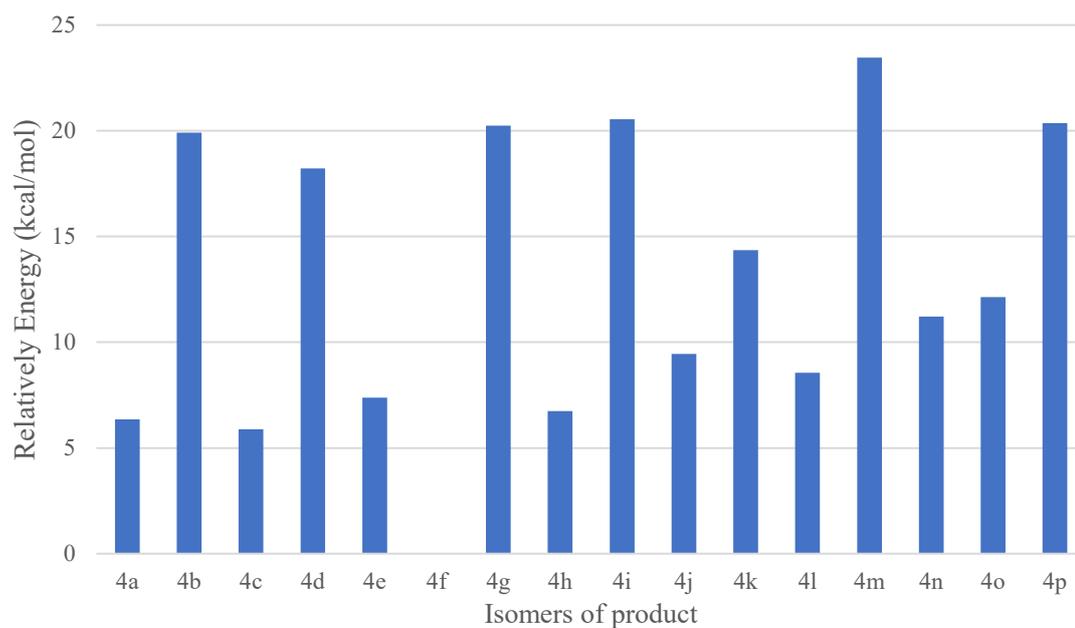


圖十五、十六種產物的相對自由能

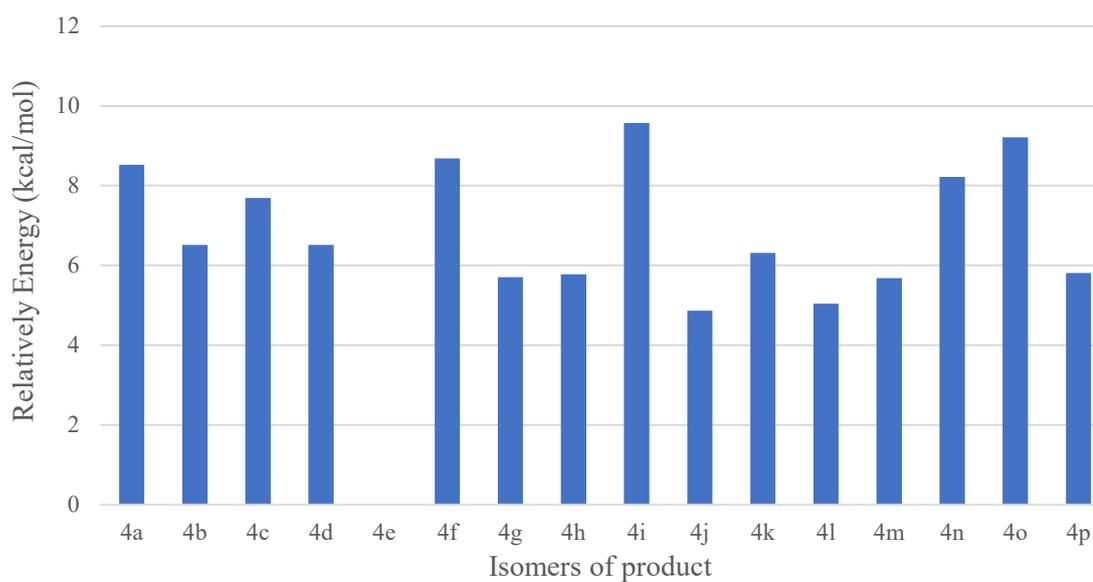
此十六種產物互為掌性異構物，四氫吡咯酮上的官能基之間的非共價交互作用應是造成能量差異的主因。由十六種產物之相對能量的圖表中可看到，4a 及 4j 這組掌性對映體在所有十六種產物中能量最低，意即其為最穩定的產物。

三、十六種異構物與催化劑的交互作用能量分析

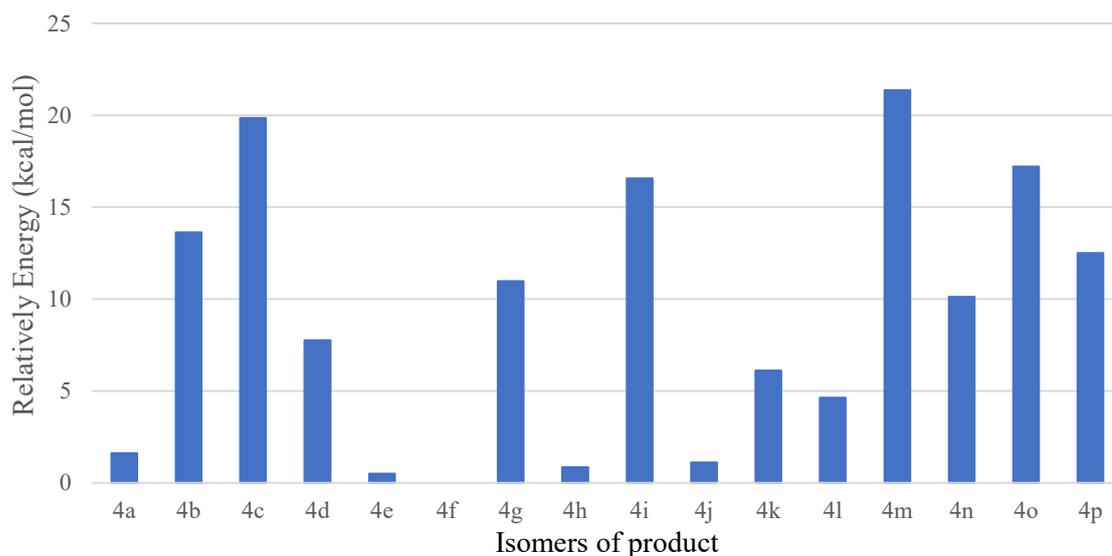
本實驗透過計算產物-催化劑系統整體的能量減去此系統中產物、催化劑個別部分結構的單點能來得到此系統中產物與催化劑的交互作用。



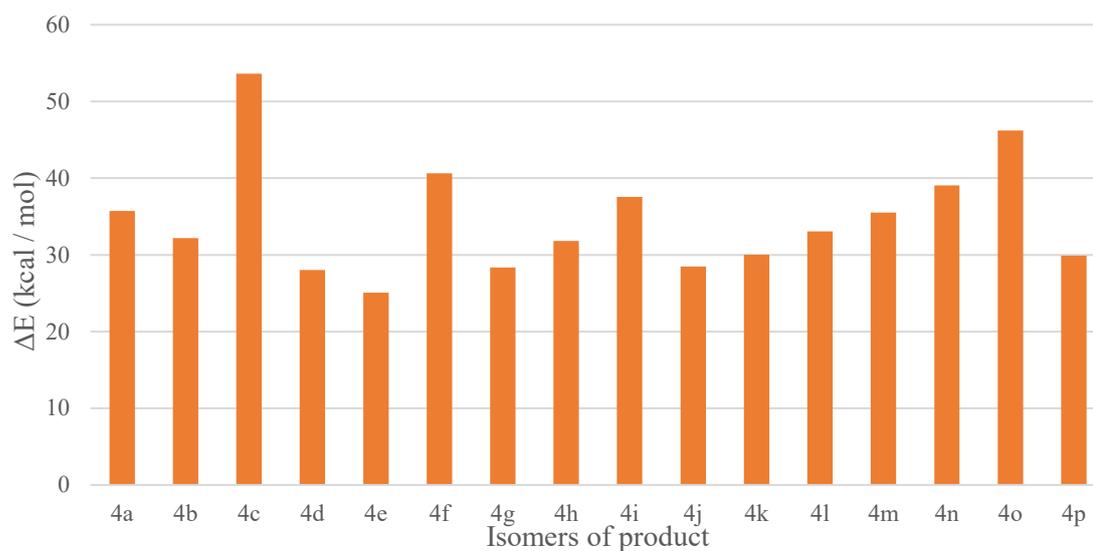
圖十六、十六種產物與催化劑3共存系統的電子能



圖十七、十六種產物-催化劑系統當中，催化劑部分結構的電子能



圖十八、十六種產物-催化劑系統當中，產物部分結構的電子能

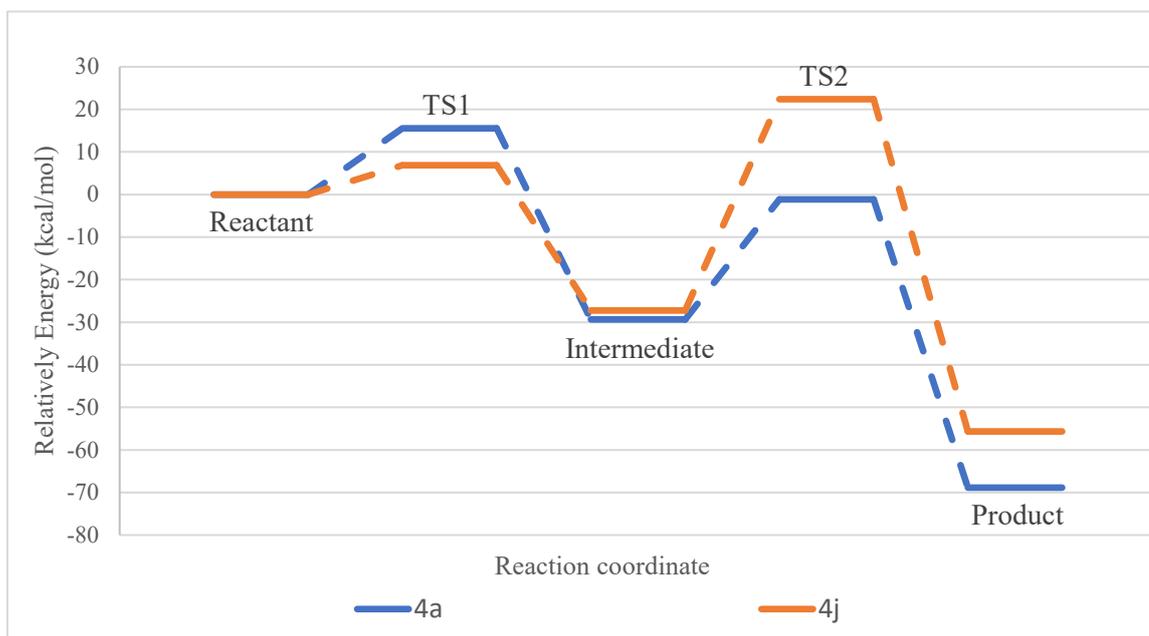


圖十九、十六種產物-催化劑系統當中，產物與催化劑之間的交互作用

由實驗結果可看到，在十六種異構物中，產物 4c 與催化劑 3 的交互作用力以 53.61 kcal/mol 為最大，產物本身穩定性最高的 4a 及 4j 與催化劑 3 的交互作用力大小分別只有 35.72 kcal/mol 及 28.47 kcal/mol，而產物與催化劑系統總能最低的異構物 4f，交互作用力則為 40.62 kcal/mol。

四、產物 4a 及 4j 反應過程能量變化

根據實驗二的結果可以得知最穩定的產物結構是 4a 及 4j，因此本實驗選擇了此兩種異構物來進行反應過程熱力學模擬。



圖二十、生成產物 4a 與 4j 的反應過程能量變化比對

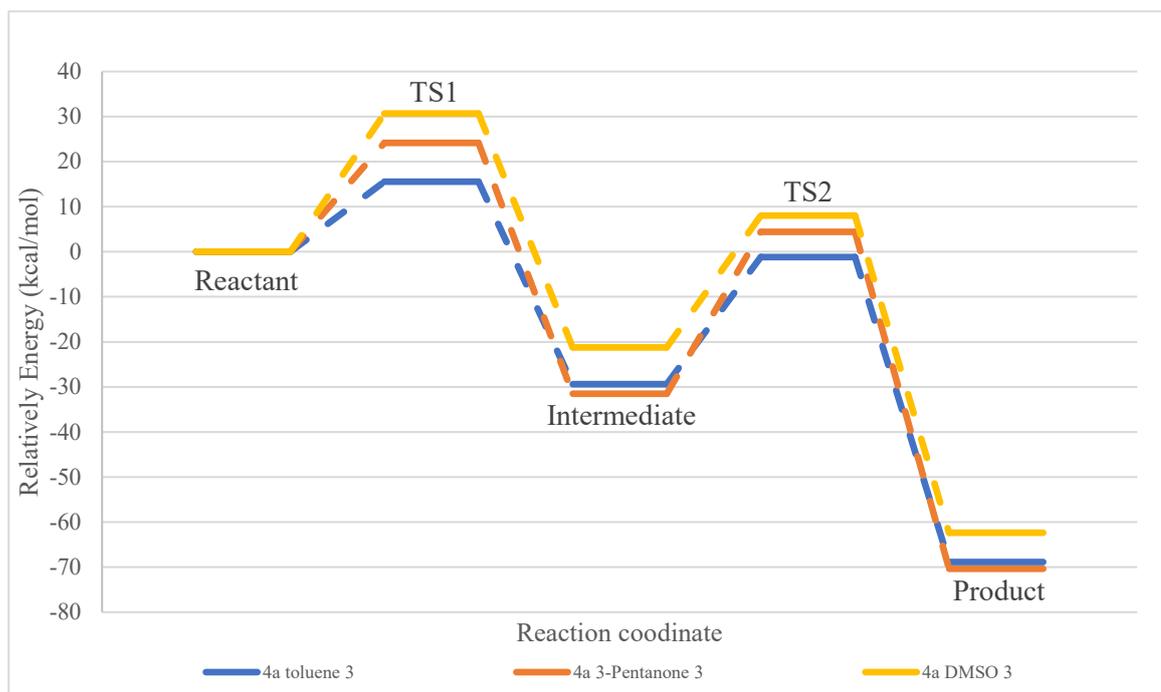
產物編號	Reactant	TS1	Intermediate	TS2	Product
4a	0	15.55	-29.38	-1.15	-68.86
4j	0	6.87	-27.26	22.39	-55.66

單位：kcal/mol 數值皆為與 Reactant 之相對吉布斯能(ΔG)

由上述數據可以發現產物 4a 有較產物 4j 在此反應中的反應速率決定步驟分別是第一步及第二步，若是比較兩者速率決定步驟的活化能，可推論產物 4a 相較於產物 4j 來說應更容易形成，由此推測此反應的主要產物應為異構物 4a。因此在後續的其他熱學模擬計算中我們會使用異構物 4a 作為研究所針對的產物。

五、產物 4a 改變使用溶劑之反應過程能量變化

本實驗將針對生成產物 4a 的反應分別以甲苯($\epsilon=2.3741$)、3-戊酮($\epsilon=16.78$)、二甲基亞砜($\epsilon=46.826$)作為溶劑進行模擬。



圖二十一、產物 4a 使用不同溶劑的反應過程能量變化

表三、產物 4a 使用不同溶劑反應過程能量變化

溶劑種類	Reactant	TS1	Intermediate	TS2	Product
Toluene	0	15.55	-29.38	-1.15	-68.86
3-Pentanone	0	24.16	-31.53	4.42	-70.36
DMSO	0	30.68	-21.20	8.05	-62.36

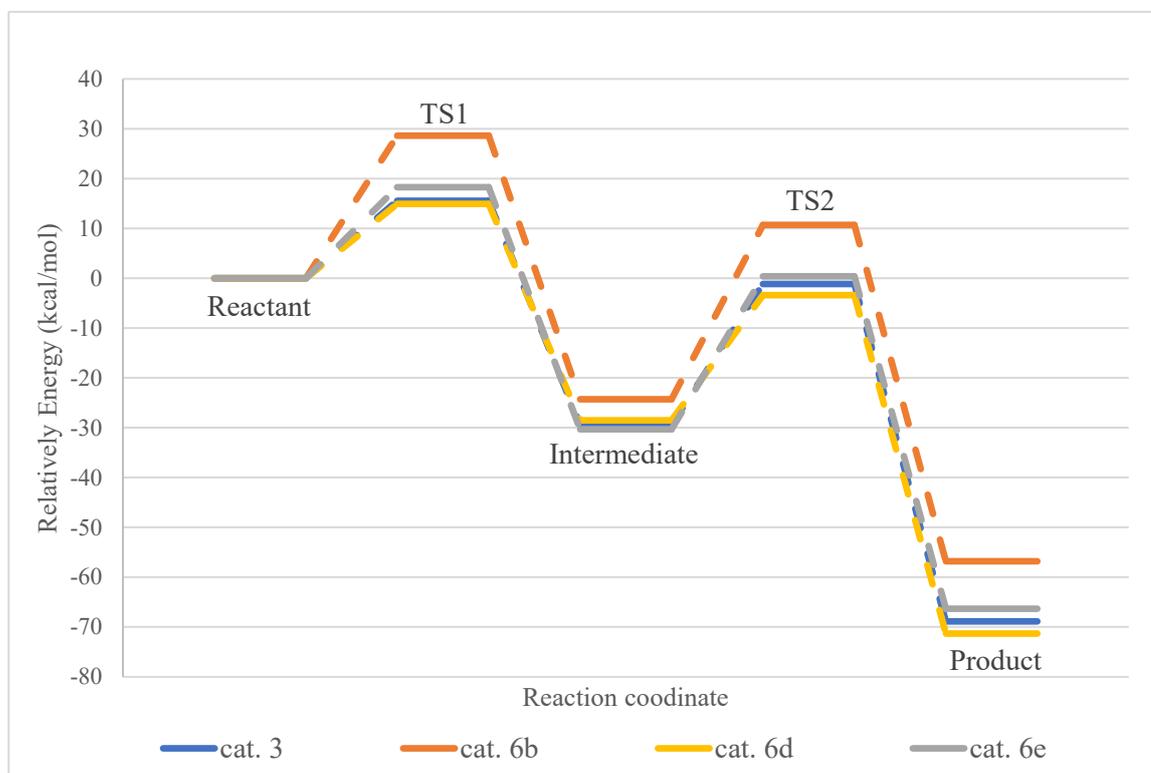
單位：kcal/mol 數值皆為與 Reactant 之相對吉布斯能(ΔG)

從結果可以看到此反應的兩個活化能高低皆與使用的溶劑之介電常數明顯呈正相關。

另外由於 pcm 會模擬溶劑分子包圍著反應的溶質分子，因此可以猜想此反應在進行時將會形成一個外部被疏水低介電常數溶劑包圍、內部以親水的氫鍵作用力催化的一個微胞反應環境。

六、產物 4a 改變使用催化劑之反應過程能量變化

由於本研究所使用的催化劑是以氫鍵作用力來達到催化效果，因此本實驗透過修改催化劑 3 當中其中一個氫鍵予體旁的苯環上的官能基試圖影響催化劑的催化效果，並為後續修改催化劑提供方向。



圖二十二、產物 4a 使用不同催化劑的反應過程能量變化

表四、產物 4a 使用不同催化劑的反應過程能量變化					
催化劑種類	Reactant	TS1	Intermediate	TS2	Product
催化劑 3	0	15.55	-29.38	-1.15	-68.86
催化劑 6b	0	28.62	-24.27	10.69	-56.80
催化劑 6d	0	14.92	-28.51	-3.40	-71.31
催化劑 6e	0	18.27	-30.31	0.37	-66.33

單位：kcal/mol 數值皆為與 Reactant 之相對吉布斯能(ΔG)

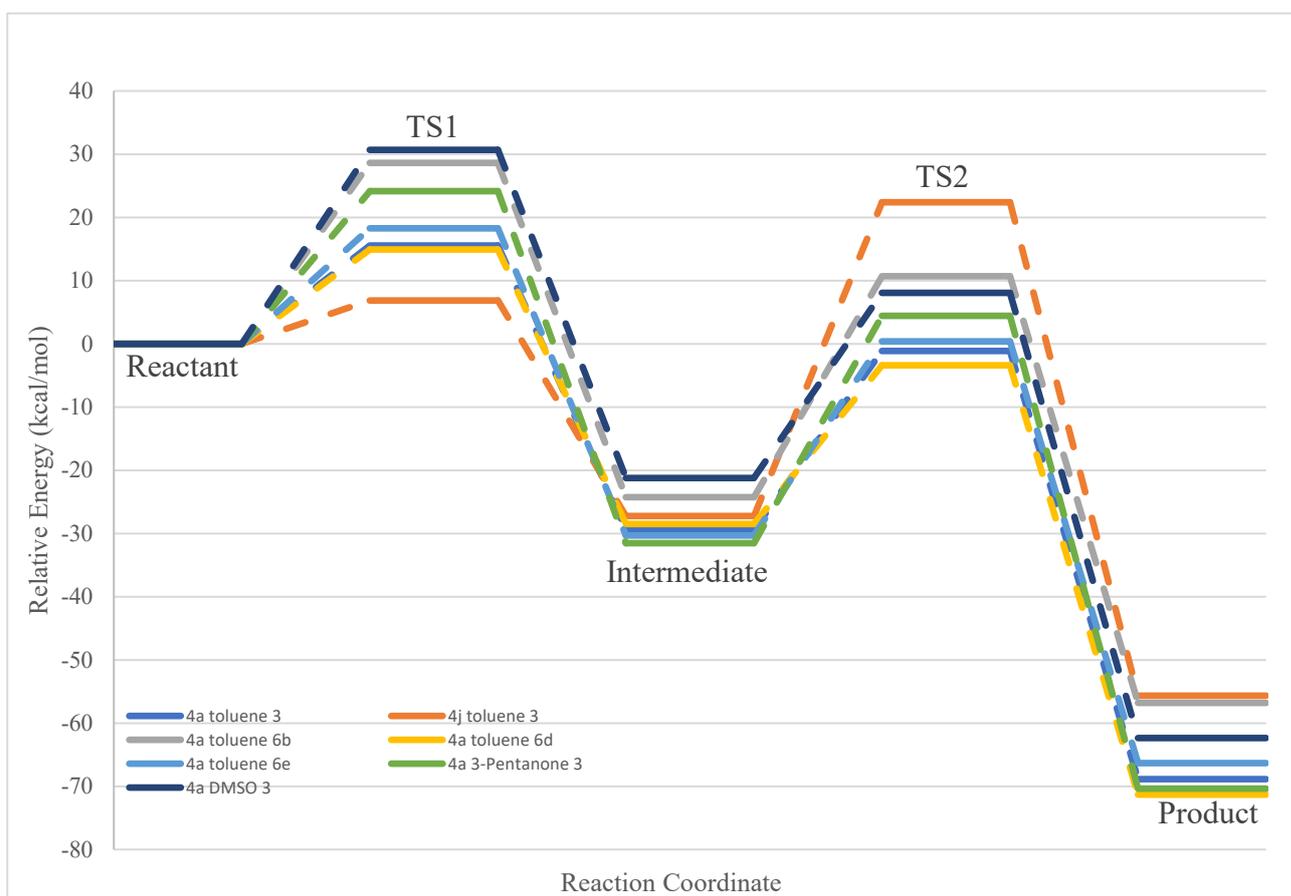
根據實驗結果，使用苯環上有兩個硝基的催化劑 6d 有著比使用原始催化劑 3 更低的活化能，單就此而言，催化劑 6d 具有比催化劑 3 更好的催化效果。

另外，本實驗中使用苯環上有兩個胺基的催化劑 6b 的組別有著顯著比其他組高的活化能，考慮胺基、硝基、 $-CF_3$ 的推拉電性，可推斷催化劑的氫鍵予體旁應使用拉電性較高的官能基為佳。

肆、 結論與應用

一、 結論

- (一) 在 16 種產物中 4a 與 4j 這對掌性對映體擁有最佳的熱力學穩定性
- (二) 使用低介電常數的溶劑對於此反應有正面影響
- (三) 在催化劑的氫鍵予體旁加上具拉電性的官能基將能幫助降低反應活化能



圖二十三、本研究所所有熱力學模擬所得之反應曲線

二、 未來展望

- (一) 在實驗二中，我們得到了十六種異構物與催化劑之間的交互作用力，我們希望在未來能夠進一步分析這些交互作用力，並以此作為改良催化劑的依據。
- (二) 我們希望未來能夠根據參考文獻 5 當中所提供的原理重新設計催化劑，並根據動力學分割反應的原理來提升催化劑對於不對稱合成的產物選擇性。

三、 未來應用

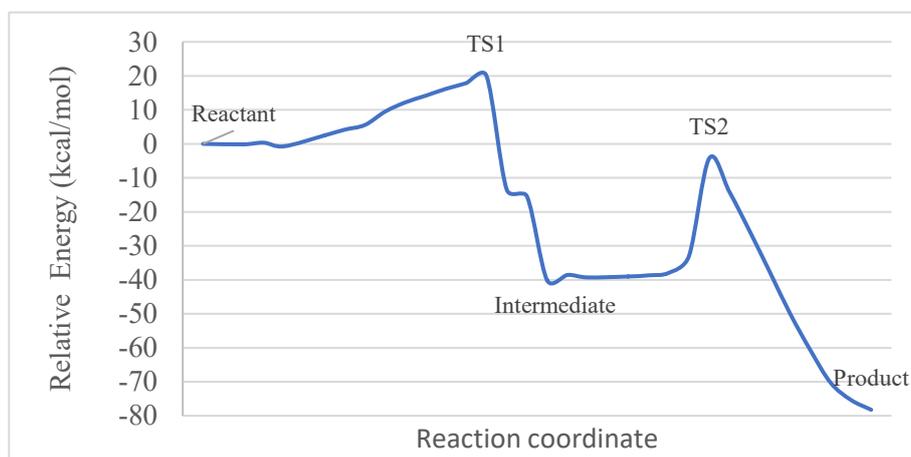
本研究期望在進一步的催化劑改良研究完成後，能提供未來其他的研究者一個可行的催化劑嘗試方向，並幫助進一步發展此種含氮五元環的合成方法。

伍、 參考文獻

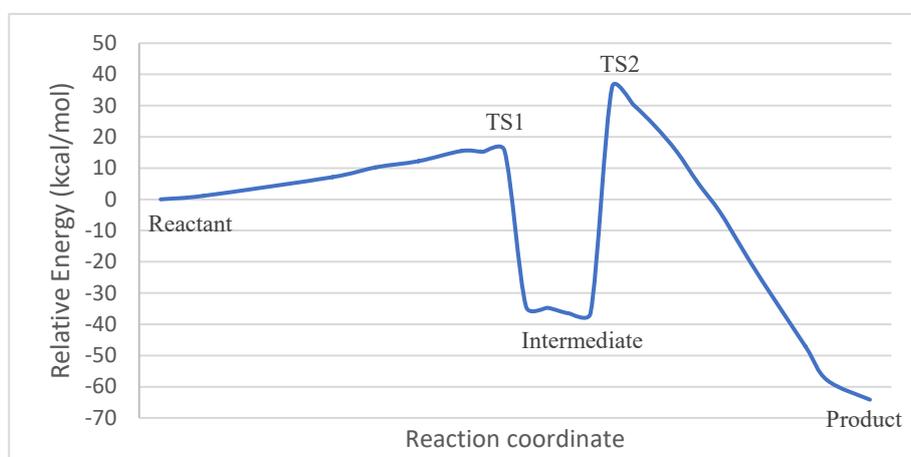
1. Simon Shorvon (2001). Pyrrolidone derivatives. *Lancet*, 358, 1885-1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06890-8)
2. Fiaux, H., Kuntz, D. A., Hoffman, D., Janzer, R. C., Lemaire, S. G., Rose, D. R., Jeanneret, L. J. (2008). Functionalized pyrrolidine inhibitors of human type II α -mannosidases as anti-cancer agents: Optimizing the fit to the active site. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 7337-7346. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.021>
3. Bebek Gjoksi, Chafik Ghayor, Barbara Siegenthaler, Nisarut Ruangsawasdi, Marcy Zenobi-Wong and Franz E. Weber (2015). The epigenetically active small chemical N-methyl pyrrolidone (NMP) prevents estrogen depletion induced osteoporosis. *Bone*, 78, 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.004>
4. Takuya Yokosaka, Akinari Hamajima, Tetsuhiro Nemoto, Yasumasa Hamada (2012). Asymmetric synthesis of highly functionalized γ -lactams through an organocatalytic aza-Michael–Michael reaction cascade using fumaric acid amide esters as multi-reactive substrates. *Tetrahedron Letters*, 53, 1245-1248. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.12.114>
5. Ana Maria Faisca Phillips, Martin H. G. Prechtel, Armando J. L. Pombeiro (2021). Non-Covalent Interactions in Enantioselective Organocatalysis: Theoretical and Mechanistic Studies of Reactions Mediated by Dual H-Bond Donors, Bifunctional Squaramides, Thioureas and Related Catalysts. *Catalysts*, 11, 569. <https://doi.org/10.3390/catal11050569>
6. 李軍霖(2021)。動力學分割之富馬酸酰胺酯和硝基苯乙烯衍生物製備多取代吡咯烷酮衍生物。國立臺灣師範大學理學院化學系。
7. Markus Bursch, Jan-Michael Mewes, Andreas Hansen, Stefan Grimme (2022). Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry. *Angewandte Chemie*, 61. Issue 41. <https://doi.org/10.1002/anie.202205735>

附錄一、熱力學模擬之詳細數據

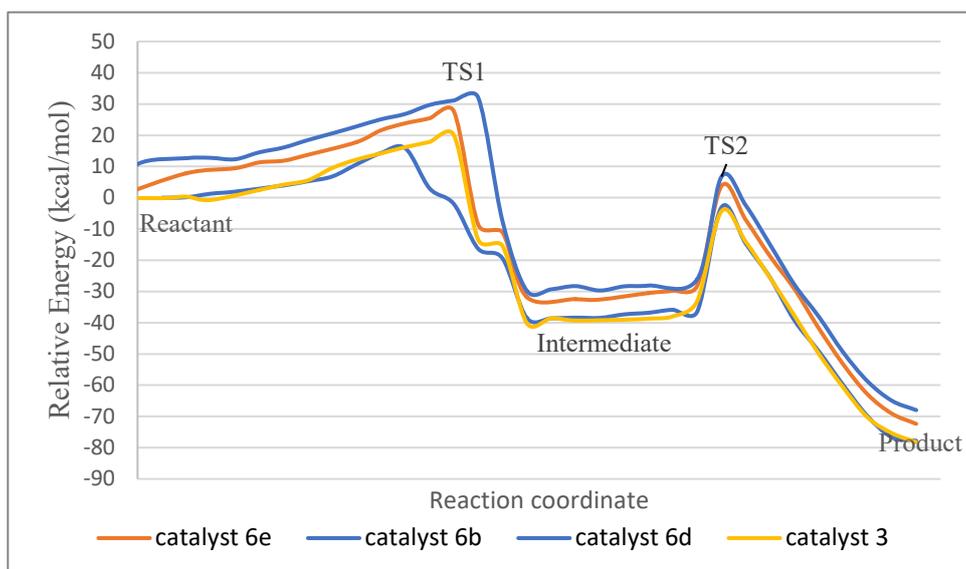
註：以下熱力學模擬之能量曲線皆為使用 ω -B97X-D 泛函優化後直接以 ω -B97X-D 計算吉布斯能所得，與報告中使用 B3LYP 計算吉布斯能得到的數據會有些許出入。



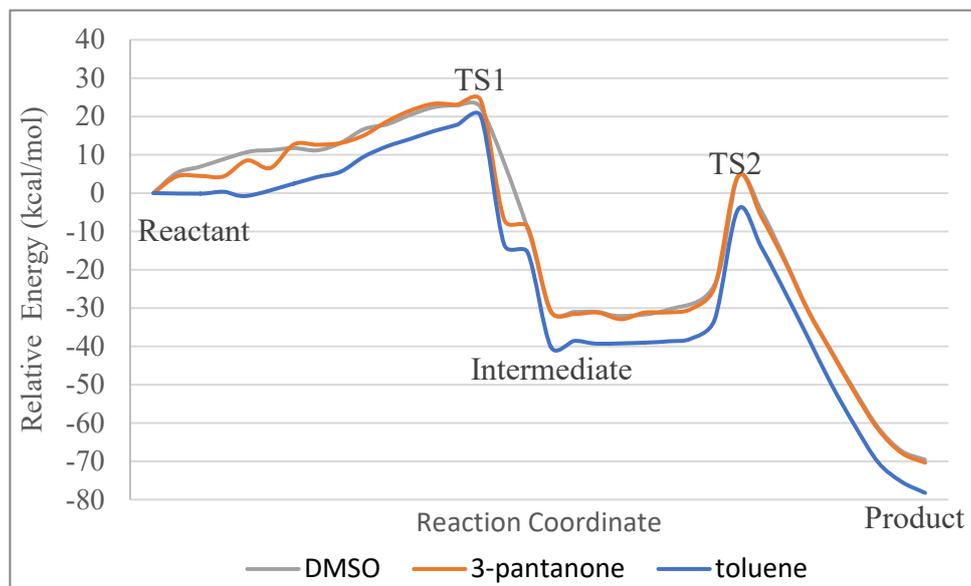
附錄圖一、產物 4a 催化劑 3 甲苯溶劑的熱力學模擬



附錄圖二、產物 4j 催化劑 3 甲苯溶劑的熱力學模擬



附錄圖三、產物 4a 甲苯溶劑 不同催化劑的熱力學模擬



附錄圖四、產物 4a 催化劑 3 不同溶劑的熱力學模擬

【評語】 030005

1. 本計劃以計算化學探討全取代四氫吡咯酮的不對稱合成，計算結果豐富，值得鼓勵。
2. 本計劃既然為計算化學，可以嘗試許多不同方向，例如雖然已經有人假設反應機制，但理論計算可以假設不同的反應機制，計算其他之中間產物，以比較何者較為可能。
3. 另外各產物的異構物，其實只需看為 8 種，因為鏡像異構物，穩定度相同。
4. 再者計算時以中間產物為主，其實可以嘗試計算催化劑和反應物之間的關係，以利設計催化劑。