

CONFLEX 应用案例第二期

芪类寡聚物脱氢反应：实验与理论 ECD 谱确定绝对构型

一、文献来源

Tetsuro Ito, Tatsuo Nehira. Dehydroxylation of stilbenoid oligomers: absolute configuration determination via comparison of experimental and theoretical electronic circular dichroic spectra. *Tetrahedron Letters* 55 (2014) 314–318.

二、摘要

白藜芦醇是芪类化合物的一个关键砌块 (building block)。由于它多样的生物活性，包括肿瘤化学预防活性和抗衰老作用，引起了广泛关注。芪类化合物通常在一些植物系的白藜芦醇寡聚物 (ResOligos) 中发现。随着 ResOligos 及其引人注目的生物活性被陆续报道，它们的结构解析变得越来越重要。

ResOligos 的结构解析通常采取 NMR 技术确定其原子连接。但是，ResOligos 存在手性中心，NMR 技术仅能够确定其相对构型。为了确定其绝对构型，Tetsuro Ito 及其同事采用广泛使用的实验与理论电子圆二色谱 (electronic circular dichroism, ECD) 比较分析的方法。构象分析是理论计算 ECD 的一个重要过程，然而，在该过程中，他们发现产生的构象太多，难以全部进行高精度的计算。为了解决该难题，作者采用一种混合的化学关联方法，即首先对目标分子进行脱氢反应，然后对脱氢产物进行构象分析，通过确定产物的绝对构型从而推测目标分子的绝对构型。为了检验该方法的可行性，作者还首先采用两个绝对构型已知的 ResOligos 进行模拟实验。验证结果表明，该方法简单可靠，与报道的结果相一致。

三、计算步骤

方法检验

1. 脱氢反应: 对化合物 1a 的三氟甲烷磺酸酯使用 Mori 等人报道的 Pd/C-Mg 介导的脱氢反应，得到脱氢产物 1c；对另一个化合物 2a 以 4a 为起点采用类似方法得到脱氢产物 4c，再转化为 2c (图 1)。
2. 构象分析: 使用 CONFLEX 6 在 MMFF94S 力场下对化合物 1c 和 2c 进行构象分析，分别得到 2 个稳定构象。

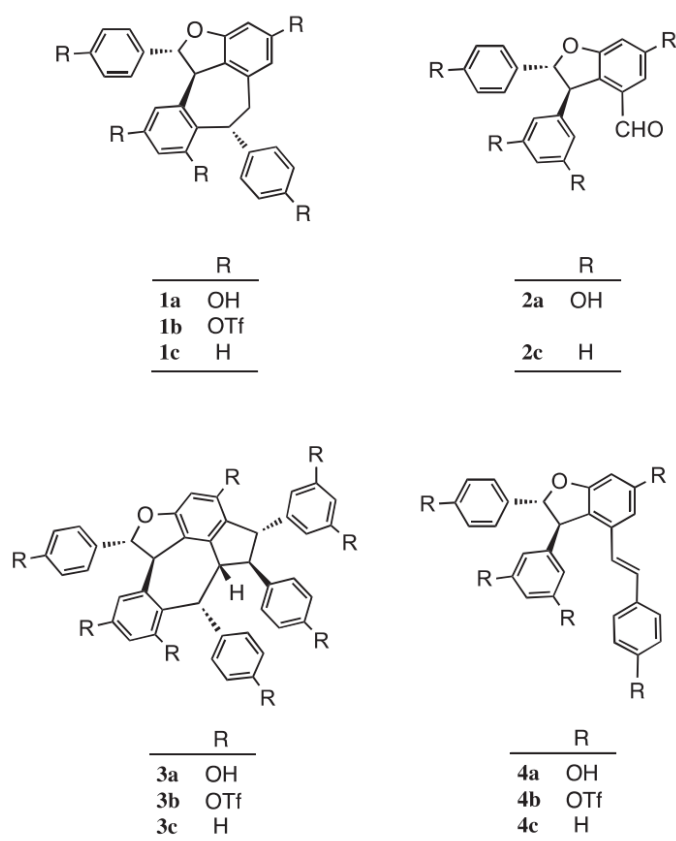


图 1. 白藜芦醇衍生物及其三氟甲烷磺酸酯和脱氢衍生物的结构

3. 结构优化: 使用 Gaussian 09 在 B3LYP/6-31G(d)理论水平下进行结构优化计算。
4. 能量计算: 对优化好的结构, 采用时间依赖的密度泛函(TDDFT)方法, 在 B3LYP/TZVP 理论水平下计算能量。
5. 玻尔兹曼校正: 将旋转强度转化为高斯型曲线, 获得 ECD 谱, 再根据玻尔兹曼分布, 对各个构象的图谱进行叠加, 得到加权 ECD 谱。
6. 图谱比较: 与实验 ECD 谱比较, 确定 1c 和 2c 的绝对构型, 结论与报道的相一致(图 2)。

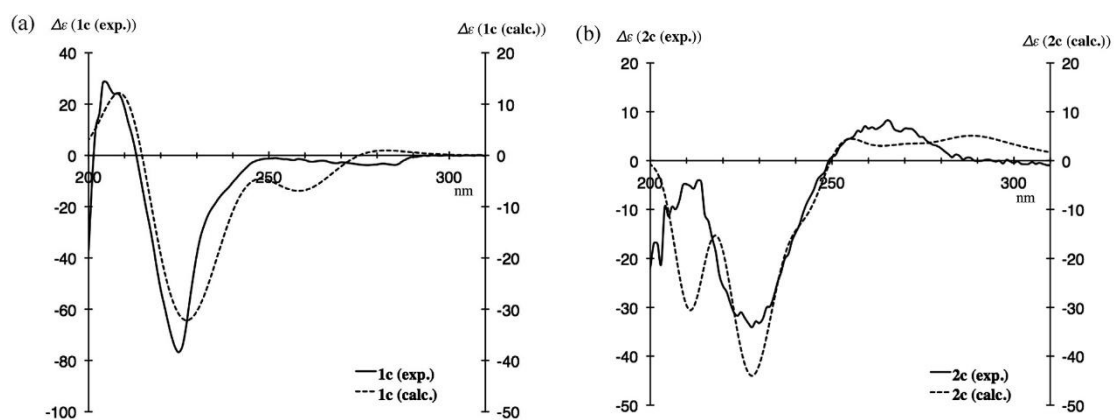


图 2. 脱氢产物 1c (a) 和 2c (b) 的实验和计算 ECD 谱

实际应用

采用上述经过检验的方法，对化合物 3a 进行结构确证。通过确定其脱氢化合物 3c 的绝对构型，推测 3a 的绝对构型（图 3）。

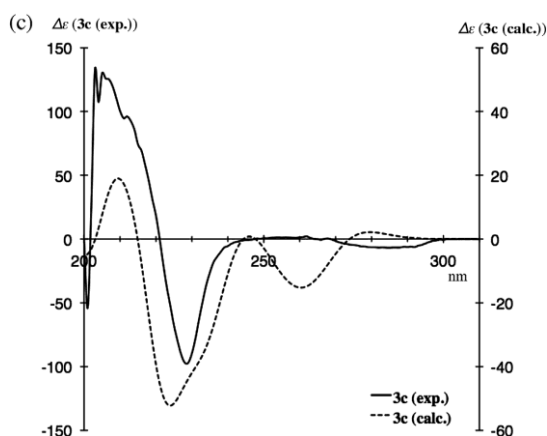


图 3. 脱氢产物 3c 的实验和计算 ECD 谱

四、 结论

通过比较实验和理论计算的 ECD 谱，能够有效地确定化合物的绝对构型。在 ECD 计算过程中，构象分析是关键的一环。采用 CONFLEX 6 程序能够地获得化合物的所有构象及其分布比例，从而为 ECD 计算提供有效的初始结构。采用混合的化学关联方法，对目标化合物进行结构简化，能够有效地减少构象数目，从而减少计算量及计算误差。另一方面，依据玻尔兹曼分布对各个构象的 ECD 谱进行加权叠加，能够获得与实验 ECD 谱一致的良好结果。

五、 亮点

1. 采用混合的化学相关方法，对目标化合物采用脱氢反应进行结构简化，从而有效地减少构象数目及计算量；
2. 采用 CONFLEX 进行构象分析，为 ECD 计算提供有效的初始结构；
3. 依据玻尔兹曼分布对各个构象的 ECD 谱进行加权叠加，获得与实验非常相似的图谱，提高结构确证的准确度。

六、 关键软件与技术

CONFLEX 的构象分析技术、Gaussian 09 的 TDDFT 计算及玻尔兹曼加权叠加技术。
 CONFLEX 是 CONFLEX 公司的产品，广州墨灵格信息科技有限公司为其中国合作伙伴。

七、 CONFLEX 特性

- 构象搜索
 - 搜索限制可变；

- 采用局部微扰、角翻转、边翻转、逐步旋转等方法进行搜索。
- 几何优化
在几何优化之后自动进行简正模式分析，并预测热力学性质，如吉布斯自由能。在几何优化过程中，还可对结构进行部分约束。
- 振动分析
- UV/Vis/CD 光谱预测
- 粉末衍射预测
- 晶体结构预测与优化、多晶型筛选
- 过渡态结构搜索
采用边界模式跟踪方法（Frontier mode-following method）进行过渡态结构搜索。
- NMR 分析
- 简正模式动力学分析
通过结合多种振动模式，可分析分子动力学的结果，可用于反应路径或折叠路径分析。
- 溶剂效应
可用 GB/SA 模型进行构象优化、简正模式分析和构象搜索及 LogP 计算。
- 力场选择
可在力场中添加准相互作用（Quasi-Interaction）效应，可增加约束来指定结构信息，还可在每个原子上定义点电荷。对于 Gaussian 的用户，可使用 Gaussian 计算的部分电荷（partial charge），并估算静电相互作用。
- 结构优化选项
可在 FAST 和 PRECISE Structure Optimization 之间切换，可为每个优化方法指定收敛标准和迭代次数。
- 构象搜索选项
识别手性原子的 R/S 构型和双键的 E/Z 构型，用户可添加原子绝对构型。
- 肽键选项
识别旋转键并添加到逐步旋转列表中，用户可从逐步旋转列表中排除肽键（CO-NH）、phi-psi 键（CONH-Ca-CONH）或侧链键。
- 分子对象群选项
可定义由若干个分子构成的分子复合物系统，称为分子对象群。可对于分子对象群进行几何优化、简正模式分析和构象搜索。
- 替换氨基酸残基
- 增强的 NQEq 力场
- 改良的 GBSA 模型
- 同源模建中的残基替换
- 改良的 MMFF94s 参数
- 可运行 ChemOffice 的结果
- 支持并行计算
- 图形界面 CONFLEX Interface 方便、直观

八、联系我们获取试用

广州市墨灵格信息科技有限公司是 CONFLEX 的中国独家代理。

网站: <http://www.molcalx.com.cn>

Email: info@molcalx.com

Tel: 020-38261356, 020-38915003

新浪微博: <http://weibo.com/molcalx>

腾讯微博: <http://t.qq.com/molcalx>

微信公众号: molcalx



扫描二维码，获取最新信息

联系我们，提供如下信息，获取一个月软件使用申请: info@molcalx.com

单位:

院系:

网址:

地址:

邮编:

姓名:

职位:

电话:

Email: