

3-取代吡啶衍生物互变异构反应机理的理论研究

中文提要

本论文分为两部分。

第一部分，综述了有关量子计算化学的主要内容，简单叙述了量子计算化学研究原理、功能及其研究发展过程和量子计算化学的三种近似计算方法：半经验量子化学计算方法、从头计算法、密度泛函理论。

第二部分，采用半经验的 AM1 量子化学方法对一系列 3-取代吡啶异构体进行初步的几何构型全自由度优化，从而得到分子的优势构象，然后在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上，在气相和水相中，对吡啶、3-取代吡啶及其过渡态进行全构型几何优化，并进行零点振动能校正和频率分析。获得优化几何结构、总能量、焓、熵、吉布斯自由能和偶极距。Onsager 和 PCM 溶剂模型用于水相计算（水溶剂效应的非传导型常数为 78.39），研究其热力学和动力学性质，进一步研究了 3-取代吡啶互变异构的反应机理，提出了 N(1)、N(2)、H(10) 组成三元环且迁移 H(13) 原子偏离分子平面 60~70°的过渡态结构。探讨了不同的 3-取代基团和溶剂化效应对互变异构体的几何结构、能量、电荷分布以及互变异构反应活化能的影响等。

关键词：量子计算化学；3-取代吡啶；互变异构体；过渡态；活化能；密度泛函理论

作者：于海艳

指导教师：李宝宗

Theoretical Study on the Reaction Mechanism of Tautomerization of 3-substituted Indazole

Abstract

Two parts are included in this thesis.

In the first part, quantum chemistry calculation was reviewed in general, its research principle, function and its developing process were described briefly. Three research methods of quantum chemistry calculation were introduced, such as Austin Model 1, Density functional theory and Ab initio method.

In the second part, Molecular structures of indazole and 3-substituted indazole tautomers were calculated employing the electron correlated Becke3LYP functional of the density functional theory by implementing 6-311G** basis set, both in the gaseous and aqueous phases, with full geometry optimization. The solvent effects were calculated using Onsager and PCM solvate theory model with the dielectric constant of 78.39 to simulate the water solvent. The total energy, enthalpy, Gibbs free energy and dipole moments have been calculated for all the optimized molecular structures. The influence of the different 3-substituent and solvent effect on the geometrical structure, energy, charge and activation energy were discussed. The reaction mechanism of tautomerization of indazole and 3-substituted indazole were also studied and a three-membered cyclic transition state of the tautomer reaction has been obtained.

Key words: quantum chemistry calculation; 3-substituted indazole; tautomers; transition state; activation energy; density functional theory

Written by: Yu Haiyan
Supervised by: Li Baozong

苏州大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得苏州大学或其它教育机构的学位证书而使用过的材料。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人承担本声明的法律责任。

研究生签名：于海艳 日期：2007.5.21

学位论文使用授权声明

苏州大学、中国科学技术信息研究所、国家图书馆、清华大学论文合作部、中国社科院文献信息情报中心有权保留本人所送交学位论文的复印件和电子文档，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文。本人电子文档的内容和纸质论文的内容相一致。除在保密期内的保密论文外，允许论文被查阅和借阅，可以公布（包括刊登）论文的全部或部分内容。论文的公布（包括刊登）授权苏州大学学位办办理。

研究生签名：于海艳 日期：2007.5.21

导师签名：李庆宇 日期：2007.5.21

第一部分 引言

第一章 量子计算化学

计算化学(Computational Chemistry)在最近十年中可以说是发展最快的化学研究领域之一。究竟什么是计算化学呢? 由于其目前在各种化学研究中广泛的应用, 我们并不容易给它一个很明确的定义。简单的说, 计算化学是根据基本的物理化学理论(通常指量子化学、统计热力学及经典力学)及大量的数值运算方式研究分子、团簇的性质及化学反应的一门科学。最常见到的例子是以量子化学理论和计算、分子反应动力学理论和计算、分子力学及分子动力学理论和计算等等来解释实验中各种化学现象, 帮助化学家以较具体的概念来了解、分析观察到的结果^[1]。对于未知或不易观测的化学系统, 计算化学还常扮演着预测的角色, 提供进一步研究的方向。除此之外, 计算化学也常被用来验证、测试、修正或发展较高层次的化学理论。同时准确或有效率计算方法开发创新也是计算化学领域中非常重要的一部分。简言之, 计算化学是一门应用计算机技术, 通过理论计算研究化学反应的机制和速率, 总结和预见化学物质结构和性能关系的规律的学科。如果说物理化学是化学和物理学相互交叉融合的产物, 那么计算化学则是化学、计算机科学、物理学、生命科学、材料科学以及药学等多学科交叉融合的产物, 而化学则是其中的核心学科。在二十世纪90年代中期开始, 由于使用在个人计算机上的处理器(Pentium, PentiumPro)以及外围设备(如高速内存及硬盘)的大幅度进步, 个人计算机的运算速度已经直逼一些传统的工作站; 再加上个人计算机系统无需负担传统多人多任务系统中复杂的作业, 使得个人计算机逐渐开始成为从事量子化学计算的一种经济而有效率的工具。化学已经成为一门实验与理论并重的科学。即化学的进步必须依靠“实验、理论方法和计算”三驾马车同时拉动, 化学理论及其由此建立和发展起来的计算化学为化学、物理、生命及材料科学的发展提供了不可替代的支撑作用, 从而成为化学不可或缺的组成部分, 化学的发展由此进入了一个新的阶段。

近二十年来, 计算机技术的飞速发展和理论方法的进步使理论与计算化学逐渐成为一门新兴的学科。今天, 理论化学计算和实验研究的紧密结合大大改变了化学作

为纯实验科学的传统印象，有力地推动了化学各个分支学科的发展。而且，理论与计算化学的发展也对相关的学科如纳米科学和分子生物学的发展起到了巨大的推动作用。

借助于新理论及其计算方法，依靠计算机技术，利用理论计算仅仅定性地说明和验证实验结论的时代已经过去！精确计算纠正实验的错误、考察实验难以确认的中间微观过程，合理、定量而有效地解释隐藏在现象背后的原因从而揭示其本质、在总结规律的基础上做出预示甚至设计新的分子或功能材料，已经成为现实。化学也因此正在经历着一场空前的革命性变化。自从1998年J.A.Pople和WalterKohn因为建立和发展量子化学计算方法而获得诺贝尔奖金后，实际上宣告了量子化学理论和计算方法已经足够成熟。颁奖公告说：“量子化已经发展成为广大化学家所使用的工具，将化学带入一个新时代，在这个新时代里实验和理论能够共同协力探讨分子体系的性质。化学不再是纯粹的实验科学了”。所以在21世纪，理论和计算方法的应用将大大加强，理论和实验更加密切结合。今后在该领域的研究应该是向应用领域开拓，在不断开拓其应用领域的过程中逐步改善。基于这样的构思，这方面研究将对许多学科在分子水平上的发展作出不可估量的贡献。它不仅可验证、解释各类实验现象，更重要的是可以预测还未实现的实验结果及发现现在实验结果中的不合理现象。

§ 1.1 量子化学计算发展史

量子化学是运用量子力学基本原理和方法来讨论化学问题的化学分支学科，通过研究化合物的电子结构，光谱性质和反应能力等涉及电子运动的研究来讨论分子结构和性质之间的关系。近一二十年来，量子化学已经渗透到无机化学、有机化学、生物医药以及材料等领域中，成为许多涉及分子层次的其他学科的基础，同时已经广泛应用于化学工程、制药和生命科学诸领域，显示出巨大的潜能^[2]。

20世纪20年代，Schrödinger、Heisenberg、Dirac等创立的量子化学体系，量子化学的建立被公认为20世纪最重大的科学突破之一。20年代末，科学家开始用量子力学方法处理化学问题。Heitler-London应用量子力学方法处理H原子、H₂分子，标志着量子化学计算的开始。量子化学从一开始就存在两种流派：价键理论（VB）和分子轨道理论（MO）^[3]。50年代计算机的出现，为量子化学计算提供了有力的工具。分子轨道理论因易于程序化而蓬勃发展起来。由于当时还是电子管组装的计算机，

运算速度缓慢，主要是半经验的 MO 获得发展。

从 70 年代开始，MO 的从头算研究逐步展开。“从头算”即进行全电子体系非相对论的量子力学方程计算。对分子的全部积分严格进行计算，不做任何近似处理，也不借助任何经验或半经验参数。当时，分子轨道方法中的 Hartree-Fock-Roothanm 方法已提出，结合自洽场迭代方法，MO 的 *ab initio* 计算得到很大的发展，至 80 年代逐步取代半经验方法，成为量子化学计算的主流。

80 年代随着计算机的普及，量子化学计算在世界各地的理论化学小组中进行，而研究对象也从中小分子向较大分子、重原子体系发展。随之而来的电子相关能的校正，使 MO 从头算在自洽场计算后，还有进行组态相互作用 (CI)、多组态自洽场 (MCSCF) 或微扰理论 (MP2-4) 等超自洽场计算，以校正电子相关能效应。对于重原子发展了模型势与赝势价基方法。总之，80 年代是 MO 理论和从头算技术大发展时期。

90 年代，随着化学研究对象的不断拓展，人们不满足于只研究单一分子或气相中的体系，研究对象发展到固体表面吸附、溶液中化学反应、生物大分子，元素也从第一、二周期发展至过度金属、稀土元素，分子轨道方法不一定能获得理想结果。80 年代至 90 年代，以密度泛函为基础的 DFT 方法迅速发展起来。60 年代由 Kohn 提出的密度泛函理论，改变了以往以轨道波函数为基的特点，DFT 方法已成为量子化学计算的另一种重要方法。

§ 1.2 量子化学计算发展现状

1.2.1 理论研究的动态发展—分子模拟

进入 21 世纪，计算机的飞速发展，使其在各行各业得到广泛的应用。在化学领域，随着实验技术的不断提高，更多化学家在实验中采用原位测定，获得化学反应的许多重要信息，向理论研究提出了一个个更具挑战性的课题。量子化学计算通常只能研究化学反应的始态、终态、过渡态，反应历程研究一直是弱项。随着科学研究的深入，化学家已经不满足静态的理论研究，他们迫切要求计算化学从静态向动态发展，从小体系向纳米、介观尺度过渡。20 世纪 90 年代以来，分子力学和量子力学与统计学结合的分子模拟技术填补了这一空白，得到国际理论界的青睐，获得了飞速发展。

分子模拟分为两大类：一类为分子动力学(MD)模拟；一类为 Monte Carlo 模拟(MC)。分子动力学模拟：一般根据原子间相互作用势，用经典力学处理体系中每个粒子随时间变化的运动途径。近年来有人利用 MD 研究金属团簇的生长过程，也有人在周期边界条件下，研究溶液中分子构象，更多人利用 MD 研究固体材料在不同温度下材料组成与性质的变化。另一类以概率为主的 Monte Carlo 模拟，与 MD 模拟不同。MC 模拟不需要势能函数，他采用简单取样或取重取样，去构造一个 Markov 链，经过长期演算后，粒子状态逼近 Boltzmann 分布，然后通过统计平均，获得各种平均值。MC 只提供体系始态与终态的状况。由于不关心中间过程，MC 模拟一般可以处理相当大的体系（达几千原子）常用于处理液态体系，研究晶体生长、材料配比、生物大分子金属酶等体系，成为研究动态过程强有力的工具^[4]。

1.2.2 量子化学向理论化学的拓展

近年量子化学的发展，一方面从静态研究向动态研究扩展；另一方面则是各种计算方法的相互渗透。同时量子化学与半经验方法结合，与分子力学方法形成组合方法是当今理论化学发展的又一潮流。由于研究体系的不断增大，而量子化学研究范围有限，一些研究者把研究体系设为几个区域，在中心区域进行高精度的量子化学计算(QM)，在周边区域进行半经验或分子力学计算(MM)，这就是近来十分流行的 QM/MM 组合。有组合方法已经成功研究了生物大分子、蛋白质金属酶等。

除了应用理论物理公式处理化学问题的传统方法外，今年还发展了一些借鉴生物学进化论方法提出的“遗传算法”。例如有人用遗传算法研究 C₆₀ 等团簇的生成过程。

另一种算法—神经网络方法，则是人工智能领域的一个分支。

总之，随着学科之间的交叉和相互渗透，理论化学涌现出越来越多研究方法，使我们在进行研究是有更多的选择与可能，同时也启发我们参考、借鉴其他学科的研究方法，将其应用于理论化学。

§ 1.3 量子化学计算基本原理

Schrödinger 方程是描述微观粒子运动规律的基本方程，其表达式为：

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

式中 \hat{H} 为Hamilton算符, E 表示体系处于定态下的能量, ψ 是描述体系定态的状态波函数。可以认为波函数 ψ 中蕴含了体系所有的微观性质, 但是对它们之间的具体联系人们并没有完全理解。原则上讲, 对Schrödinger方程的求解可以获得对分子这样的多电子体系中电子结构和相互作用的全部描述。但是一般性地精确求解Schrödinger方程从数学上来看目前仍然是不可能的, 因此采用近似方法是不可避免的。由于引入不同的近似假定, 就产生了相应的量子化学计算方法。量子化学近似计算方法基于三个基本近似条件^[5]。非相对论近似把电子的质量视为其静止质量, 使所处理的问题得以简化。Born-Oppenheimer近似(BO近似)认为电子在核的相对位置固定不变的力场中运动, 因此该近似条件也称为定核近似。采用这一近似后可以将描述核运动和电子运动的坐标 R 和 r 分离变量。单电子近似就是假定在多电子体系中的每个单电子波函数 ψ_i 只与它本身的坐标 q_i 有关。在单电子近似下, 多电子体系中的每一个电子的波函数满足单电子Schrödinger方程

$$\hat{H}_i \psi(q_i) = E_i \psi(q_i) \quad (2)$$

式中 E_i 为单电子的轨道能量, 单电子波函数 ψ_i 通常被称为分子轨(Molecular Orbital, MO)。如果 ψ_i 采用原子轨道线性组合(Linear Combination of Atomic Orbitals, LCAO)来逼近, 则方程(2)的形式称为Hartree-Fock-Roothaan方程(HFR方程)。为了求得体系的单电子波函数, 可以先按照LCAO的方法提供一组假设的分子轨道作为初始的试探函数进行HFR方程求解的第一轮计算; 从中得到的一套本征函数 ψ_i 可以构造出单电子算符 \hat{H}_i , 从而开始第二轮计算, 获得一套新的本征函数。经过反复循环迭代, 计算结果将不断收敛和改善。这种方法称为自洽场(Self Consistent Field, SCF)方法。

在前述三个基本近似条件之上, 从HFR方程出发, 不再采用其他近似假定和基本物理常数之外的经验参数, 用SCF方法得到分子或其他多电子体系的分子轨道和能量, 进而得到体系的相关属性, 这种量子化学计算方法称为从头算法(*ab initio*)。从头计算法的方便之处在于它的客观性, 在计算原理上没有人为的因素。对于实验参数难以获得的体系(如过渡态、自由基等), 几乎可以说是惟一合适的计算方法。但是单电子假定由于没有考虑电子之间的库仑排斥, 使得采用SCF方法计算过程中得到偏高的电子排斥能。这种偏差称为电子相关(Electron Correlation)能。电子相关能在体系总能量中所占比例很小(<1%), 所以SCF方法对于体系总能量来说是一种很好的方法。对电子相关作用的修正主要采用组态相互作用方法(Configuration Interaction, CI)和

MP(Møller-Plesset)微扰理论。在量子化学从头计算中大量的计算集中在电子排斥项的积分处理上。

对这些积分采用近似计算以便能够处理更大的分子。为了修正近似处理带来的误差,针对不同的原子或其他条件引入了一些近似参数。由于处理问题的方法不同,形成了不同的半经验量子化学计算方法^[6,7]。

全略微分重叠法(Complete Neglect of Differential Overlap Method, CNDO)是一种典型的半经验方法,这种方法只处理价层电子,内层电子和核被看成刚性的原子实,基本的近似是对所有不同原子轨道积分运用零微分重叠近似。间略微分重叠法(Intermediate Neglect of Differential Overlap Method, INDO)与CNDO方法不同的是,这种方法保留了单中心积分中单电子微分重叠,取得了比CNDO方法较为精确的结果。忽略双原子微分重叠法(Neglect of Diatomic Differential Overlap Method, NDDO)保留了全部单电子微分重叠,从理论上可以取得比INDO更精确的结果。基于其他不同的近似计算方法,还有许多半经验的方法,如AM1(Austin Model 1)、PM3和MINDO(Modified INDO)等。上述方法主要由Pople从1953年开始建立并逐步发展完成^[8]。HMO(Hückle Molecular Orbital)是Hückle早在1931年就提出的一种比Pople的方法还要简单而粗略的近似计算方法,该方法采用把 σ 电子和 π 电子分离的方法简化计算,主要适用于具有离域 π 体系的电荷中性分子^[9]。Hoffmann在HMO的基础上进一步改进扩大了应用范围并提高了计算精度,建立了后来被广泛应用的EHMO(Extended HMO)^[10]。 $X\alpha$ 计算方法^[11]是在1951年由J.I. Slater首先提出的,该方法的基本点在于简化H2F方法,对H2F方程中的电子交换作用能用统计平均来近似。用来近似的统计平均的函数不同,就产生不同的 $X\alpha$ 计算方法,如离散变分 $X\alpha$ 方法(Discrete Variational $X\alpha$, DV $X\alpha$)等。 $X\alpha$ 计算方法的计算量小,约为从头计算法的1%;精确度较高,运用于对重原子或由重原子组成的多原子体系优势更为明显,因而在催化和材料科学领域应用较为广泛^[12]。针对不同的体系采用不同半经验量子化学计算方法的计算结果大都与实验数据相符合。但是半经验量子化学计算方法毕竟是一种近似方法,不能指望它对每个问题的处理都十分精确和圆满各种方法的应用范围尚需进一步研究,方法本身尚有进一步改进和完善的余地。

近年来密度泛函理论(Density Functional Theory, DFT)在量子化学计算中得到了广泛应用。该方法考虑了电子相关作用,计算的精确度与MP2相当,但计算速度快了

一个数量级，且分子越大，优势越明显^[13]，在大部分的商品量子化学计算软件中，如 Gaussian98、Cerious2等，都包含从头计算、多种近似计算和密度泛函等方法供选择。

第二章 研究的目的、方法及实施步骤

1. 研究目的

近年来分子计算科学已成为药物分子设计、新型材料研究等领域的强有力的工具,同时分子计算科学早已不再局限于实验室理论研究,而更加关注有应用价值的实际复杂体系。杂环分子互变异构影响其化学、生物和药用性质,故引起了化学家及生物化学家的研究兴趣。吡啶衍生物主要具有抗消炎和止痛的效用,本课题旨在运用量子化学计算手段,分别在气相和水相中,通过研究 3-取代吡啶的过渡态结构来探讨 3-取代吡啶的反应机理,总结了不同取代基和溶剂化效应对其过渡态结构以及其异构化反应过程的影响,在实用上将为新颖药品设计提出指导。

2. 研究方法

采用半经验的 AM1 量子化学方法进行初步的几何构型全自由度优化,从而得到分子的优势构象,然后在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上,分别在气相和水相中,对吡啶、3-取代吡啶及其过渡态进行全构型几何优化,并进行零点振动能校正和频率分析。获得优化几何结构、总能量、焓、熵、吉布斯自由能和偶极距。Onsager^[14-19]和 PCM^[20-28]溶剂模型应用于水相计算(水溶剂效应的非传导型常数为 78.39),研究其热力学和动力学性质,探讨不同取代基和溶剂化效应对其过渡态结构以及其异构化反应过程的影响。所有计算工作使用 Gaussian-98W 程序包,在 Pentium 4 微机上完成。

3. 实施步骤

本论文研究分为两个阶段:

一、以 AM1 方法对吡啶、3-取代吡啶互变异构体进行几何构型初步优化。

二、在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上,对吡啶、3-取代吡啶及其过渡态进行全构型几何优化。获得优化几何结构、总能量、焓、熵、吉布斯自由能和偶极距,研究其热力学和动力学性质,探讨不同取代基和溶剂化效应对其过渡态结构以及其异构化反应过程的影响。

第二部分 实验内容

第三章 绪论

密度泛函理论 (Density Functional Theory, DFT) 方法是通过构造电子密度的泛函模拟电子相关的一种近似方法。它将电子能量分为动能、核电子的吸引能和 Coulomb 排斥势、电子与电子势, 以及交换相关能和电子与电子相互作用几项分别处理。在过去的十多年中, 密度泛函理论 (DFT) 被成功地用于获取热化学数据、预测分子结构、力场和频率, 指认质谱 (NMR)、光电子谱 (PES)、电子自旋共振谱 (ESR) 和紫外光谱 (UV), 探讨过渡态结构和活化能, 确定偶极矩以及其他的分子性质^[29-30]。目前 DFT 方法已经深入地用于以前只能由 HF 和超 HF 等从头算方法才能研究的问题, 而且应用面从化学各分支推广到药物学和材料学等。DFT 方法之所以获得迅速发展, 主要原因在于, 在相同水平下, 它所需计算机时较 HF 和超 HF 法少得多, 故可适用于较大体系^[31]。

DFT 的蓬勃发展和广泛应用虽是近十几年的事, 但其基本思想却和量子力学几乎具有相同的历史, 一直可追溯到 Thomas、Fermi、Dirac 和 Wigner 的早期工作^[32-35]。其中在 Thomas 和 Fermi 的理论框架中, 能量的各部分 (动能和静电能) 已经用电子密度 (而不是波函数) 加以描述, 从而触及了 DFT 的本质。尽管 Thomas-Fermi 方法近似程度大, 但由于物理概念清晰, 计算上具有优越性, 故在原子物理学中应用很多^[36-38]。

环化合物普遍存在互变异构现象, 多年来人们通过多种实验和理论计算方法来研究杂环分子互变异构对其化学、生物和药用性质的影响^[39-45]问题。吲唑作为吲哚的生物电子等排体, 日益受到药物研究者的重视。很多具有生物活性的吲哚衍生物, 如色氨酸、色胺、5-羟色胺以及具有很强抗辐射活性的 5-甲氧基色胺等吲唑类似物都相继被合成^[46-48], 这些化合物都不同程度地保留了原吲哚衍生物的活性。吲唑的化学结构虽然与吲哚相似, 但其 3 位的化学反应活性远不如吲哚, 很多在吲哚 3 位能发生的反应在吲唑中却不能进行, 所以在吲唑衍生物的合成中, 在形成吲唑环时, 常在 3 位引入适当的功能基, 最常见的就是引入可以进行多种转化的羧基官能团 (如-COOH、-CONH₂), 另外它的多种衍生物还具有抗精子生成^[49-50]、抗关节^[51]炎及镇吐^[52]等生物

活性，其中盐酸格拉司琼(Granisetron, 2, Chart 1)是一种高度选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂，已广泛用于预防和治疗肿瘤病人因化疗引起的恶心呕吐^[53]。近年来，随着医药工业的快速发展，它作为一种重要的化工产品已受到越来越多的关注。吲唑及吲唑衍生物的实验或理论计算的研究已有多篇报道，如 Catlan 等^[54]报道了用实验的方法研究溶剂中吲唑衍生物在基态或激发态时的生物药性与芳香性和未共用电子对之间的相互作用关系；Ogretir 等^[55,56]报道了通过半经验分子轨道方法 MNDO、AM1、PM3 来研究吲唑 3C 取代衍生物环状互变异构体在气相和水相中的相对稳定性、质子亲和力及偶极距等；Latosinska 等^[57]用 *ab initio* 及 NMR 光谱法，研究了吲唑的热力学稳定性；Anandan 等^[58]同时采用了 *ab initio* 和 DFT 两种方法，讨论了气相和水相中吲唑互变异构现象，另外我们课题组关于异构体的理论研究也很多^[59-74]，但未见到任何关于 3-取代吲唑异构体反应机理的理论计算研究的报道。本文在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上，在气相和水相中，探讨不同的 3-取代基团和溶剂化效应对互变异构体的几何结构、能量、稳定性及反应活化能的影响。

第四章 计算方法

1. 构象的优化

首先在 Hyperchem 中画出所研究的 3-取代吡唑各异构体及其过渡态的构型, 然后采用半经验的 AM1 量子化学方法进行初步的几何构型全自由度优化, 从而得到分子的优势构象。

2. 参数的获得

在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 在气相和水相中 (Onsager 和 PCM 溶剂模型应用于水相计算水溶剂效应的非传导型常数为 78.39), 对吡唑、3-取代吡唑及其过渡态进行全构型几何优化。获得优化几何结构、总能量、焓、熵、吉布斯自由能和偶极距, 研究其热力学和动力学性质。进行 NPA (自然键轨道布居) 分析获得吡唑、3-取代吡唑及其过渡态各互变异构体原子的净电荷, 并对吡唑、3-取代吡唑及其过渡态进行频率分析, 获得过渡态的最低振动频率和 IR 强度最大值对应的振动频率。最低振动频率可以反映所得到的结构是否存在虚频。

3. 势能面的确定

为了获得各反应沿反应途径的势能剖面, 密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 我们还进行了内禀反应坐标 (IRC) 计算, 计算从过渡态开始, 采用 $0.1 \text{amu}^{(1/2)} \text{bohr}$ 步长, 沿最小能量途径向前后各优化扫描 40 个点来确定过渡态是否连接了反应物和生成物。

第五章 3-取代吲唑衍生物互变异构反应机理 的理论研究

§ 5.1 吲唑、3-卤代吲唑互变异构反应机理的理论研究

1. 反应物、过渡态和产物的结构及原子编号

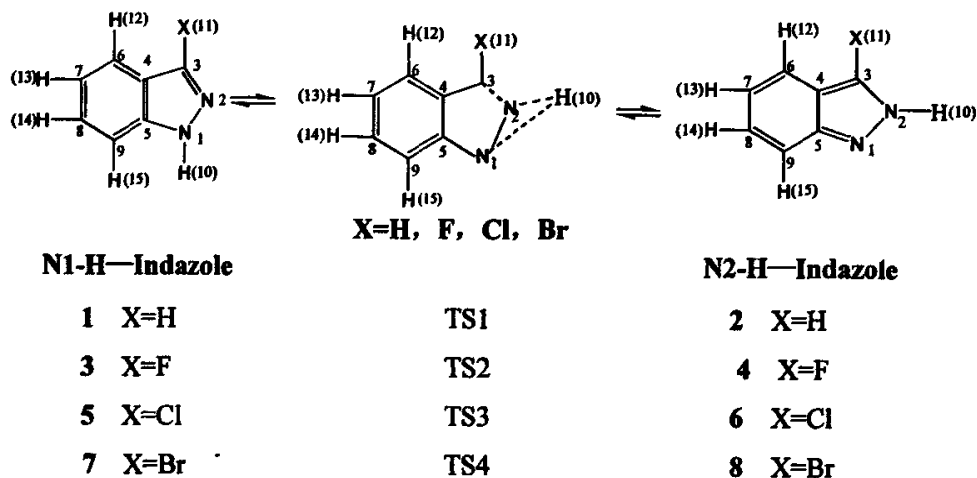


图 5.1 反应物、过渡态和产物的结构及原子编号

2. 结果与讨论

2.1 几何构型

用密度泛函 B3LYP/6-311G**方法计算出的气相和水相中各反应物 (R)、生成物 (P) 和过渡态 (TS) 的几何构型的键长、键角及二面角, 限于篇幅, 表 5.1 中只给出了气相和水相中过渡态的部分几何参数。

对于稳定态来说, 从反应物到生成物的键长除 R3-11 随着卤原子原子半径的增加而增加外, 如气相中 R3-11 由 0.1072 nm 增加到 0.1880 nm, 其余的基本保持不变。两面角也无很大变化, 3-取代吲唑从 H→F→Cl→Br, 到了 Cl、Br 才稍有扭曲, 且扭转角度皆不大于 0.004°, 说明反应物和生成物都仍基本保持平面结构, 同时也说明 3-取代基对分子几何结构的影响不大, 这与文献^[75-76]结论相一致。

表 5.1 B3LYP/6-311G**计算所得气相和水相中各过渡态的优化几何参数

(单位: 键长: nm 键角: °)

	气相				水相			
	TS1	TS2	TS3	TS4	TS1	TS2	TS3	TS4
R ₁₋₂	0.1460	0.1476	0.1465	0.1466	0.1466	0.1481	0.1468	0.1471
R ₂₋₃	0.1339	0.1327	0.1333	0.1333	0.1340	0.1328	0.1334	0.1334
R ₁₋₁₀	0.1281	0.1291	0.1286	0.1286	0.1282	0.1293	0.1288	0.1289
R ₃₋₁₁	0.1081	0.1329	0.1728	0.1886	0.1081	0.1331	0.1730	0.1889
A ₁₋₂₋₃	108.30	106.70	107.35	107.42	108.09	106.48	107.16	107.12
A ₂₋₃₋₄	110.60	113.03	111.95	111.87	110.78	113.27	112.16	112.19
A ₁₋₂₋₁₀	51.74	50.84	51.46	51.44	51.48	50.54	51.26	51.15
A ₂₋₃₋₁₁	119.94	120.26	120.93	120.94	119.95	119.95	120.75	120.75
D ₁₋₂₋₃₋₄	3.14	3.11	3.21	3.21	3.06	2.95	3.09	3.05
D ₁₋₂₋₃₋₅	-0.11	-0.03	-0.18	-0.17	-0.10	0.05	-0.12	-0.09
D ₁₀₋₁₋₂₋₃	117.63	116.32	116.63	116.72	116.48	115.27	115.86	115.55
D ₁₁₋₁₋₂₋₃	-177.94	-177.81	-177.54	-177.53	-177.67	-177.90	-177.55	-177.47

TS1、TS2、TS3 和 TS4 的结构见图 5.1

从表 5.1 可以看出过渡态的 R₁₋₁₀、R₂₋₁₀ 比相应稳定态结构的键长各拉长了约 0.03-0.05 nm, A₁₋₂₋₁₀ 也减小了 65-70°, 两面角 D₁₋₂₋₃₋₄、D₁₀₋₁₋₂₋₃ 与稳定态时的平面结构相比, 扭曲的角度分别为 3°、60-70°左右; D₁₁₋₁₋₂₋₃ 和 D₁₋₂₋₃₋₅ 则分别为 0.1°和 0.3°左右, 这可以看出 C(3)、X(11) 仍和苯环及其他氢原子在同一平面, N(1)、N(2) 与分子平面稍有偏离, 同时形成了 N(2)···H(10) 键, 并形成由 N(1)、N(2) 和 H(10) 三个原子组成的三元环且迁移 H(10) 偏离分子平面 60-70°的过渡态结构。

2.2 能量

表 5.2 列出了气相和水相中, 在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 各反应物、过渡态和产物的热力学参数。

表 5.2 B3LYP 方法的稳定态热力学参数 (单位: $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

	气相				水相			
	ΔE	ΔE_0	ΔH°	ΔG°	ΔE	ΔE_0	ΔH°	ΔG°
1→2	20.65	21.36	20.99	21.65	11.26	10.55	10.49	10.90
3→4	37.11	37.96	37.47	38.35	42.41	56.96	57.7	55.54
5→6	27.04	31.43	32.58	30.16	32.35	31.91	31.6	32.04
7→8	25.19	26.21	25.88	26.29	30.24	413.33	413.67	413.82

表 5.3 B3LYP/6-311G**方法计算所得部分原子的净电荷和分子偶极矩

(单位: 电荷: e 偶极矩: μ)

	气相						水相					
	N (1)	N (2)	C (3)	H (10)	X (11)	μ	N (1)	N (2)	C (3)	H (10)	X (11)	μ
1	-0.350	-0.254	-0.01	0.399	0.201	1.7072	-0.349	-0.262	-0.013	0.4	0.195	2.2931
2	-0.298	-0.289	-0.025	0.401	0.21	2.5056	-0.304	-0.285	-0.015	0.405	0.218	3.2738
3	-0.348	-0.305	0.588	0.398	-0.323	3.2748	-0.354	-0.315	0.584	0.405	-0.343	4.3005
4	-0.310	0.342	0.596	0.41	-0.324	1.1562	-0.313	-0.331	0.595	0.406	-0.313	1.5500
5	-0.335	-0.271	0.155	0.399	0.015	3.473	-0.342	-0.279	0.156	0.406	-0.008	4.5795
6	-0.290	-0.314	0.14	0.411	0.03	0.9325	-0.292	-0.313	0.142	0.411	0.035	1.1631
7	-0.346	-0.272	0.091	0.404	0.081	3.254	-0.342	-0.281	0.095	0.406	0.052	4.5706
8	-0.288	-0.315	0.072	0.411	0.099	1.1583	-0.293	-0.314	0.073	0.412	0.195	1.6303
TS1	-0.412	-0.422	0.064	0.49	0.192	2.5717	-0.424	-0.436	0.072	0.487	0.193	3.2551
TS2	-0.389	-0.434	0.618	0.469	-0.321	2.9517	-0.394	-0.446	0.615	0.465	-0.324	3.7588
TS3	-0.375	-0.406	0.172	0.471	-0.324	2.9837	-0.377	-0.416	0.173	0.467	0.028	3.6502
TS4	-0.375	-0.408	0.108	0.471	0.103	2.8454	-0.378	-0.422	0.11	0.465	0.092	3.8222

由表 5.2 可以看出, N2-H 和 N1-H 构型的总能量差值 (ΔE)、零点能校正后的能量差值 (ΔE_0)、焓变 (ΔH°) 及吉布斯自由能 (ΔG°) 的差值都是大于零, 这说明 N2-H 型的能量高于 N1-H 型的, 也就是说在气相和水相, N1-H 比 N2-H 构型的化合物要稳定, 这与文献^[55-56]的结论相吻合。另外, 我们发现气相中反应由 N1-H→N2-H 转化, 两者能量差值都是高于液相中相对应反应的能量差值, 同时反应 3→4、5→6、7→8 由 N1-H→N2-H 转化, 两者能量差值变化依次减小。从表 5.2 中还可以看出, 3-

卤代吡啶由 N1-H \rightarrow N2-H 转化的能量差值皆比母体相应的反应的能量差值要高。

气相和水相中, 在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 进行自然键轨道布居 (NPA) 分析获得的吡啶、3-卤代吡啶各互变异构体部分原子的净电荷列于表 5.3, 可以看出, 与稳定态相比, 过渡态的 N (1)、N (2) 所带负净电荷都有增加, 其中 N (2) 增加幅度较大, 而且 H (10) 所带正电荷也有很大增加, 这说明电子由 H (10) 流向 N (1)、N (2), 同时 N (1)、N (2)、H (10) 三个原子形成如本文所提三元环结构。另外, 我们考察了气相和水相中各过渡态的 N (1)、N (2) 所带负净电荷的增加量, 发现水相中 N (1)、N (2) 净电荷的增加量高于气相。对于 X (11) 从 F \rightarrow Cl \rightarrow Br 随着卤素原子电负性的增加所带电荷逐渐增加, 如气相中 N1-H 型所带电荷由-0.323e 增加到 0.081e; N2-H 由-0.324e 增加到 0.099 e, 同时结合表 2, 可以知道 3-取代基 X (11) 所带的电荷越多, N1-H \rightarrow N2-H 能量差值越小。而 C (3) 则随着卤素原子电负性的增加, 所带电荷依次减小。

同时考察表 5.3 中的偶极矩 μ , 可以看出虽然溶剂化效应使得水相中各物种及过渡态的偶极矩都比其气相中的要高, 但是对于 3-卤代吡啶的 N1-H 型, 两者差值都在 1.100-1.300 D 左右, 对于 N2-H 型两者差值皆为 0.300-0.400 D 左右, 过渡态的差值都在 0.700 D 左右, 说明溶剂效应对不同的 3-卤代吡啶异构体及其过渡态的偶极矩的影响不大。

表 5.4 B3LYP/6-311G**方法过渡态的动力学参数 (KJ \cdot mol $^{-1}$)

	气相				水相			
	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
1 \rightarrow TS1	224.03	208.16	256.06	256.92	214.88	197.71	254.00	254.91
2 \rightarrow TS1	203.37	186.80	222.82	222.96	203.62	187.16	222.83	222.92
3 \rightarrow TS2	226.86	211.71	260.92	262.51	228.87	213.63	261.31	262.88
4 \rightarrow TS2	189.75	173.75	259.39	211.80	186.46	156.67	261.31	205.31
5 \rightarrow TS3	225.21	200.77	259.39	260.35	227.66	210.99	260.61	261.51
6 \rightarrow TS3	198.17	169.34	259.39	219.02	195.31	179.08	260.61	214.63
7 \rightarrow TS4	224.46	208.87	258.93	259.84	225.96	234.39	259.50	260.37
8 \rightarrow TS4	199.27	182.66	258.93	220.08	195.72	179.28	259.50	216.72

从表 5.4 中各过渡态的动力学参数可以看出, 除 1 \rightarrow 2, 2 \rightarrow 1 外, 其他反应的活化

能在气相和水相中,从 $F \rightarrow Cl \rightarrow Br$, 随着 3-取代基所带电荷的增加, N1-H 型向其过渡态转化的反应活化能逐渐降低, 而 N2-H 型的活化能则依次增加。另外, 在水相中, 对于 N1-H 型到其过渡态, 其反应的活化能比在气相中相对应的反应活化能要高, 平均高了 $1.99 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 约 0.8%; 但对于 N2-H 型, 其反应的活化能则低于气相中相对应的反应活化能, 平均低了 $3.20 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 约 1.7%, 说明溶剂化效应降低了正反应的活化能, 提高了逆反应的活化能, 有利于 3-卤代吡啶的互变异构反应, 但影响甚微。对于气相和水相中, 3-卤代吡啶的从稳定态 \rightarrow 过渡态反应的 ΔH^\ddagger 几乎没有变化, 虽然水相中过渡态的 ΔH^\ddagger 比气相中相对应的 ΔH^\ddagger 高, 但平均高不超过 0.5%; 对于 ΔG^\ddagger 来讲, 都是 N1-H 型向其过渡态 ΔG^\ddagger 值都是高于 N2-H 型向其过渡态, 但在气相和水相中相对应反应的 ΔG^\ddagger 也都是基本没有变化, 如反应 $3 \rightarrow 2$ 气相中 $\Delta G^\ddagger = 262.51 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 水相中 $\Delta G^\ddagger = 262.88 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明溶剂化效应对 ΔH^\ddagger 、 ΔG^\ddagger 影响不大。

同时我们还对气相和水相中吡啶、3-卤代吡啶过渡态结构进行了谐振频率分析, 获得了各过渡态的最低振动频率和 IR 强度最大值对应的振动频率。最低振动频率可以反映所得到的结构是否存在虚频^[77], IR 强度最大值对应的振动频率可以反映最强吸收峰的位置, 过渡态 TS1、TS2、TS3、TS4 都只有唯一的虚频, 气相中分别为: 1727i、1721i、1733i、1733i; 水相中分别为: 1715i、1709i、1724i、1720i, 表明对应的结构为过渡态结构。

3.小结

在气相和水相中, 通过对吡啶、3-卤代吡啶互变异构反应详细的理论研究, 可得到如下主要结论: (1) 对于吡啶、3-卤代吡啶, 其 N1-H 型比 N2-H 型要稳定; (2) N1-H 型 \rightarrow N2-H 型互变异构反应中, 过渡态的结构为 N (1)、N (2) 和 H (10) 三个原子组成三元环结构, 且迁移 H (10) 与原来的分子平面偏离很大; (3) 3-取代卤素原子对反应物、过渡态、产物的几何结构影响不大; (4) 溶剂化效应对 N1-H 型 \rightarrow N2-H 型互变异构化反应的活化能影响很小。

§5.2 3-CHO、-COF 取代吡唑互变异构的理论研究

1、3-CHO、-COF 吡唑各反应物、过渡态、产物的结构及部分原子序号

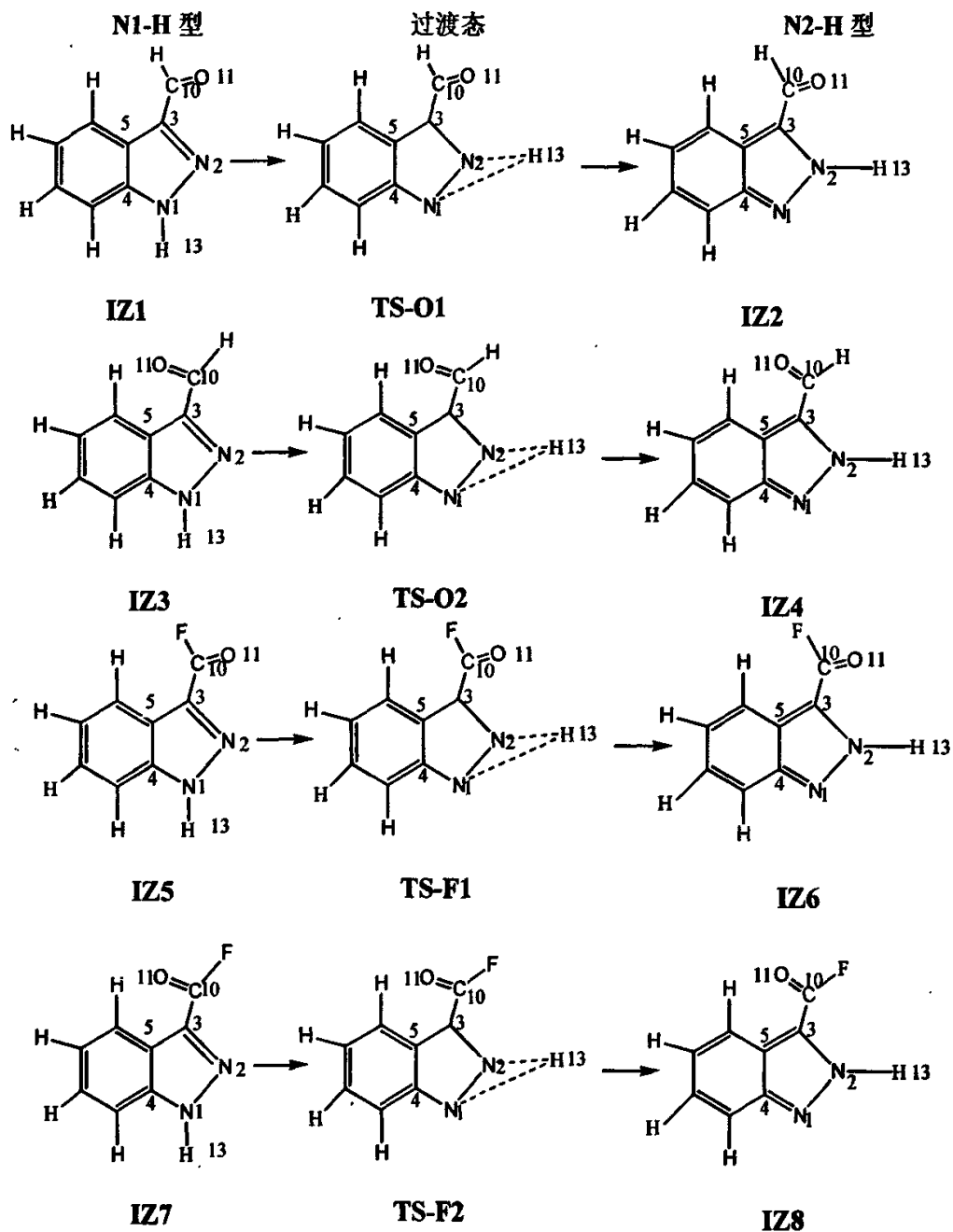


图 5.2 各反应物、过渡态、产物的结构及部分原子序号

2. 结果与讨论

2.1 几何构型

在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 计算了气相和水相中各反应物, 生成物, 过渡态的几何构型的键长、键角及二面角, 限于篇幅, 表 5.5 中只给出了气相和水相中过渡态的部分几何参数。

表 5.5 B3LYP/6-311G**计算所得气相和水相中各过渡态的

优化几何参数 (单位: 键长: nm 键角: °)

	气 相				水 相			
	TS-O1	TS-O2	TS-OF1	TS-OF2	TS-O1	TS-O2	TS-OF1	TS-OF2
R ₁₋₂	0.1434	0.1436	0.1428	0.1431	0.1438	0.1434	0.1429	0.1430
R ₁₋₁₃	0.1265	0.1276	0.1270	0.1272	0.1266	0.128	0.1271	0.1274
R ₃₋₁₀	0.1472	0.1465	0.1465	0.1462	0.1468	0.1460	0.1458	0.1454
R ₁₀₋₁₁	0.1207	0.1212	0.1182	0.1189	0.1211	0.1213	0.1187	0.1189
A ₁₋₂₋₃	108.67	108.66	108.47	108.33	108.32	108.57	108.14	108.06
A ₂₋₃₋₄	109.75	109.89	110.18	110.29	110.00	109.90	110.37	110.41
A ₂₋₁₋₁₃	53.48	52.82	53.51	53.26	53.27	52.85	53.38	53.23
A ₃₋₁₀₋₁	125.06	123.61	129.20	126.51	125.34	124.53	129.45	127.85
D ₁₋₂₋₃₋₄	3.15	2.96	3.09	3.11	2.99	2.78	2.87	2.86
D ₁₋₂₋₃₋₅	-0.07	-0.06	-0.09	-0.11	-0.08	0.11	0.007	0.07
D ₁₀₋₁₋₂₋₃	-176.92	-178.35	-177.35	-178.18	-177.30	-178.86	-178.06	-178.96
D ₁₁₋₁₀₋₃₋₂	3.05	-178.50	3.51	-176.82	1.52	-177.05	2.80	-175.85
D ₁₃₋₁₋₃₋₂	119.44	118.42	119.30	119.07	117.87	118.24	118.07	118.27

在气相和水相中, 对于稳定态来说, 由反应物到生成物的键长 R₁₀₋₁₇ 从 H→F 由于 F 原子半径增大而有所改变及外, 如气相中 R₁₀₋₁₁ 由 0.1072 nm 增加到 0.1880 nm, 其余的基本保持不变。两面角也基本无变化, 说明反应物和生成物都仍基本保持平面结构, 同时也说明 3-取代基及溶剂化效应对于分子几何结构的影响不大, 这与文献结论相一致^[75,76,78]; 但对于同一系列的不同两种构型来讲, 虽然键长、二面角没有什么变化, 但是 A₁₋₂₋₃、A₂₋₃₋₄ 改变较大, 如气相中, N1H 型的 CHO1 构象与 CHO2 构象

相比, 其 A_{1-2-3} 由 106.21 增加到 115.53, A_{2-3-4} 则由 110.83 减小到 104.97, 这就使得分子中含 N 的五元环结构有所改变, 同时也说明了 3-取代基构向对于分子几何结构有一定的影响。从表 5.5 可以看出过渡态的 R_{1-12} 、 R_{2-12} 比相应稳定态结构的键长各拉长了约 0.03 nm, A_{2-1-12} 也减小了 $65-70^\circ$, 两面角 $D_{1-2-3-4}$ 、 $D_{11-10-3-2}$ 、 $D_{13-1-3-2}$ 与稳定态时的平面结构相比, 扭曲的角度分别为 3° 、 2° 、 $60-70^\circ$ 左右; $D_{10-1-2-3}$ 和 $D_{1-2-3-5}$ 则分别为 0.1° 和 1.3° 左右, 这可以看出 C (3)、O 仍和苯环及其他氢原子在同一平面, N (1)、N (2) 与分子平面稍有偏离, 同时形成了 N (2) \cdots H (13) 键, 并形成由 N (1)、N (2) 和 H (13) 三个原子组成的三元环且迁移 H (13) 偏离分子平面 $60-70^\circ$ 的过渡态结构。

2.2 热力学参数

表 5.6 列出了气相和水相中, 在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 各反应的热力学参数。

表 5.6 B3LYP/6-311G**计算所得气相和水相中各反应物、产物的

热力学参数 (单位: $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

	气 相				水 相			
	ΔE	ΔE_0	ΔH	ΔG	ΔE	ΔE_0	ΔH	ΔG
IZ1\rightarrowIZ2	-6.13	-4.51	-4.97	-4.02	7.12	8.13	7.82	8.38
IZ3\rightarrowIZ4	23.35	23.50	23.30	23.49	32.41	23.50	32.13	32.04
IZ5\rightarrowIZ6	5.19	6.13	5.88	6.53	19.07	40.32	37.25	36.58
IZ7\rightarrowIZ8	0.03	0.04	0.02	0.10	15.32	21.64	19.26	24.06

由表 5.6 可以看出, 反应 **IZ3 \rightarrow IZ4**、**IZ5 \rightarrow IZ6**、**IZ7 \rightarrow IZ8** 的 N2-H 和 N1-H 构型的总能量差值 (ΔE)、零点能校正后的能量差值 (ΔE_0)、焓变 (ΔH) 及吉布斯自由能 (ΔG) 的差值都是大于零, 这说明反应相对应的异构体都是 N2-H 型的能量高于 N1-H 型的能量, 也就是说在气相和水相, 其 N1-H 比 N2-H 构型的化合物要稳定, 这与文献^[40,41]的结论相吻合。但是反应 **IZ1 \rightarrow IZ2** 在气相中则刚好相反, 其 N2-H 型的能量低于 N1-H 型的能量, 这是由于其 N2-H 构型 (结构见图 2) 中的 O (11) 易于与 H (13) 形成氢键 ($R_{O-H} = 0.2963$ nm) 从而使得 N2-H 型的比 N1-H 型的要稳定的多。另外, 我们发现所有的反应, 在气相中反应由 N1-H \rightarrow N2-H 转化, 两者能量差

值都是低于水相中相对应反应的能量差值,这是由于(以 IZ1 和 IZ2 结构为例)在水相中 N1-H 型的氮和氧(或氟)能与溶剂水同时形成 $N\cdots H(F\cdots H)$ 、 $O\cdots H$ 氢键,而 N2-H 型不能同时形成两个氢键,故在溶剂化效应使得 N1-H 型能量降低幅度大于 N2-H 型,从而使得水相中各反应的热力学参数的差值高于对应气相中各反应的差值,说明溶剂化效应对异构体的稳定性有影响。

2.3 电荷

气相和水相中,在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上,进行自然键轨道布居(NPA)分析获得的,吡啶、3-卤代吡啶各互变异构体部分原子的净电荷列于表 5.7,可以看出,与稳定态相比,过渡态的 N(1)、N(2) 所带负净电荷都有增加,其中 N(2) 增加幅度较大,(如气相中 IZ1 的 N(2) 所带负电荷由 $-0.1937e$ 变化到 $-0.3283e$ 增加了 $-0.1436e$, N(1) 所带负电荷则由 $-0.3183e$ 变化到 $-0.3538e$ 增加了 $-0.0355e$);而且 H(13) 所带正电荷也有很大增加(气相中 IZ1 的 H(13) 所带正电荷由 $0.4042e$ 变化到 $0.4780e$ 增加了 $0.0738e$),这说明电子是由 H(12) 流向 N(1)、N(2),同时 N(1)、N(2)、H(13) 三个原子形成如本文所提三元环结构。另外,我们考察了气相和水相中各过渡态的 N(1)、N(2) 所带负净电荷的增加量,发现水相中 N(1)、N(2) 净电荷的增加量高于气相。对于 C(10) 来讲,从 H \rightarrow F,由于 F 原子的电负性远大于 H 原子的电负性,所以-COF 系列异构体 C(10) 所带的电荷远远大于-CHO 系列 C(10) 所带的电荷:如气相中 N1-H 型的 IZ1 所带电荷为 $0.3978e$,而 IZ5 的 C(10) 所带电荷为 $0.8776e$ 。

表 5.7 B3LYP/6-311G**方法计算所得部分原子的净电荷

	气 相						水 相					
	N(1)	N (2)	C (3)	C (10)	O (11)	H (12)	N (1)	N (2)	C (3)	C (10)	O (11)	H (12)
IZ1	-0.3183	-0.1937	0.0395	0.3978	-0.4988	0.4042	-0.3078	-0.2083	0.0252	0.4000	-0.5405	0.4061
IZ2	-0.3229	-0.2201	0.0510	0.4005	-0.5302	0.4033	-0.3107	-0.2174	0.0378	0.4001	-0.5553	0.4114
IZ3	-0.2396	-0.2523	0.0332	0.3787	-0.5430	0.4174	-0.2410	-0.2562	0.0292	0.3782	-0.5578	0.4125
IZ4	-0.2481	-0.2654	0.0421	0.3734	-0.5235	0.4050	-0.2392	-0.2629	0.0392	0.3737	-0.5319	0.4076
IZ5	-0.3152	-0.1872	-0.0031	0.8776	-0.5040	0.4064	-0.3031	-0.1960	-0.0196	0.8792	-0.5387	0.4112
IZ6	-0.3178	-0.1954	0.0006	0.8822	-0.5391	0.4059	-0.3044	-0.1990	-0.0167	0.8806	-0.5604	0.4129
IZ7	-0.2344	-0.2488	-0.0149	0.8641	-0.5434	0.4189	-0.2280	-0.2510	-0.0225	0.8630	-0.5586	0.4155
IZ8	-0.3177	-0.1954	0.0006	0.8822	-0.5391	0.4059	-0.3177	-0.1954	0.0006	0.8822	-0.5391	0.4059
TS-O1	-0.3538	-0.3283	0.0588	0.3950	-0.4921	0.4780	-0.3520	-0.3450	0.0503	0.3974	-0.5202	0.4686
TS-O2	-0.3505	-0.3569	0.0666	0.3970	-0.5197	0.4731	-0.3405	-0.3639	0.0569	0.3959	-0.5318	0.4728
TSOF1	-0.3444	-0.3238	0.0125	0.8755	-0.4993	0.4786	-0.3357	-0.3405	-0.0017	0.8783	-0.5333	0.4711
TSOF2	-0.3450	-0.3325	0.0151	0.8800	-0.5296	0.4772	-0.3323	-0.3467	-0.0018	0.8767	-0.5402	0.4722

2.4 动力学参数

在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 计算除各反应物、过渡态和产物的动力学参数列于表 5.8。

表 5.8 B3LYP/6-311G**方法过渡态的动力学参数 (KJ·mol⁻¹)

	气 相				水 相			
	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
IZ1→TS-O1	225.92	209.67	209.49	209.59	230.79	214.41	214.31	214.23
IZ2→TS-O1	248.02	214.18	214.46	213.62	223.67	206.28	206.49	205.84
IZ3→TS-O2	230.08	190.38	213.68	213.87	236.31	209.57	219.64	329.77
IZ4→TS-O2	206.73	214.18	213.71	190.38	203.90	186.07	187.51	297.73
IZ5→TS-F1	229.64	213.32	213.16	213.18	233.89	217.34	214.79	217.13
IZ6→TS-F1	224.44	207.19	207.28	206.65	214.82	177.02	177.54	180.55
IZ7→TS-F2	230.20	213.95	213.74	213.91	234.75	218.11	218.03	217.96
IZ8→TS-F2	230.22	213.90	213.72	213.81	219.44	196.47	198.77	193.89

从表 5.8 中各过渡态的动力学参数可以看出, 从 H→F, 随着 3-取代基吸电子能力的增加, N1-H 型向其过渡态转化的反应活化能逐渐增加, 而 N2-H 型的活化能则依次增加。另外, 在水相中, 对于 N1-H 型到其过渡态, 其反应的活化能比在气相中相对应的反应活化能要高, 平均高了 4.75KJ·mol⁻¹ 左右, 约 2.1%; 但对于 N2-H 型, 其反应的活化能则低于气相中相对应的反应活化能, 平均低了 12.25KJ·mol⁻¹ 左右, 约 5.5%, 说明溶剂化效应提高了正反应的活化能, 降低了逆反应的活化能, 不利于 3-卤代吡啶的互变异构反应, 这是因为如上文所说的因为在水相中 N1-H 型的氮和氧 (或氟) 能与溶剂水同时形成 N···H (F···H)、O···H 氢键, 而 N2-H 型不能同时形成两个氢键, 故在溶剂化效应使得 N1-H 型能量降低幅度大于 N2-H 型。另外, 对于气相和水相中, 3-CHO、-COF 取代吡啶的从稳定态→过渡态反应的 ΔH^\ddagger 、 ΔG^\ddagger 来说, 都是水相中 N1-H 型到其过渡态的 ΔH^\ddagger 、 ΔG^\ddagger 比气相中相对应的要高, N2-H 型向其过渡态的 ΔH^\ddagger 、 ΔG^\ddagger 比气相中相对应的要低, 如反应 **IZ3→TS-O2** 气相中 $\Delta H^\ddagger = 213.68$ KJ·mol⁻¹、 $\Delta G^\ddagger = 213.87$ KJ·mol⁻¹, 水相中 $\Delta H^\ddagger = 219.64$ KJ·mol⁻¹、 $\Delta G^\ddagger = 329.77$

$\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明溶剂化效应对 ΔH^\ddagger 、 ΔG^\ddagger 有一定的影响。

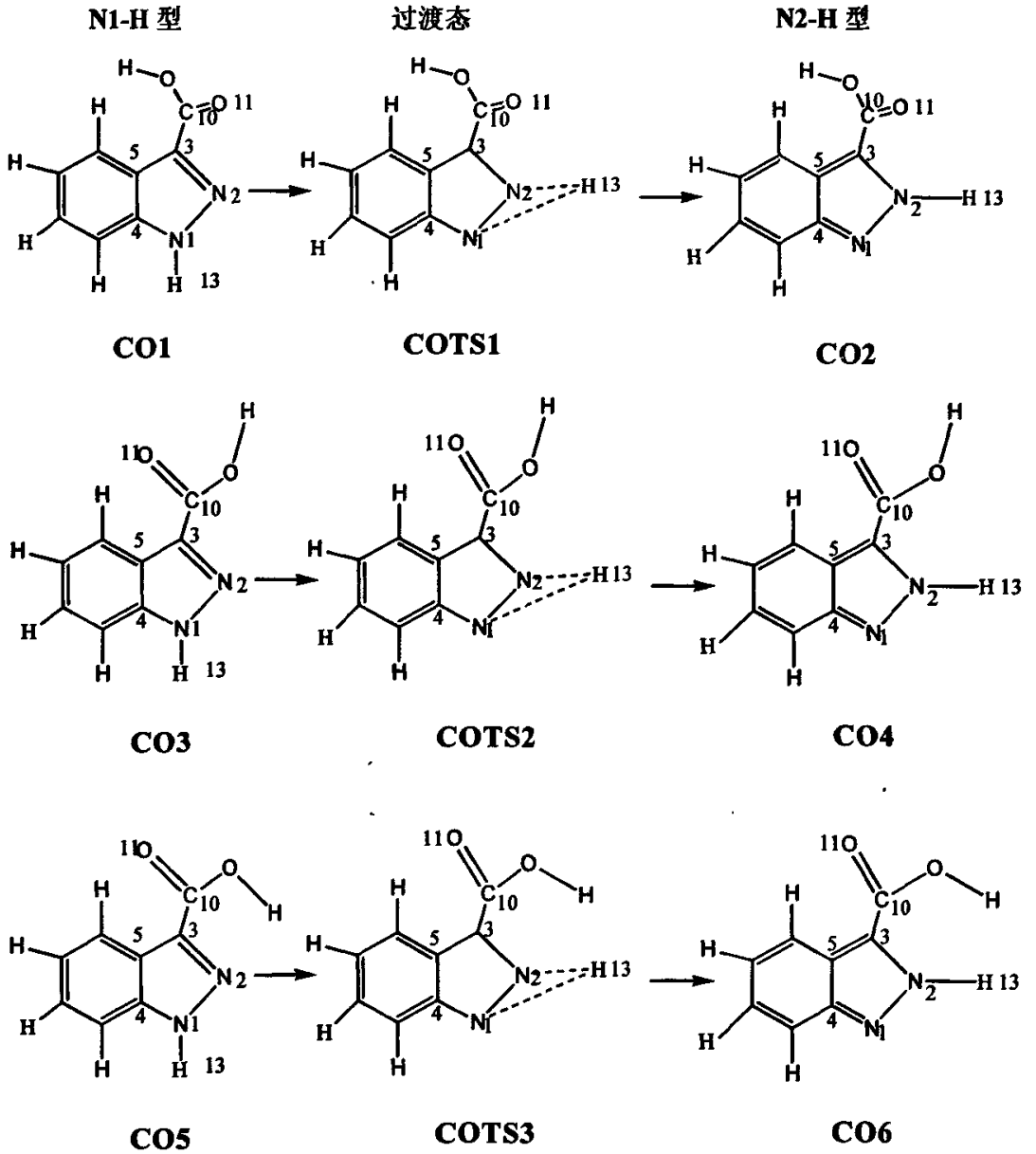
同时我们还对气相和水相中, 3-CHO、-COF 各反应物、过渡态和产物结构进行了谐振频率分析, 获得了反应物、过渡态和产物最低振动频率和 IR 强度最大值对应的振动频率。最低振动频率可以反映所得到的结构是否存在虚频, IR 强度最大值对应的振动频率可以反映最强吸收峰的位置, 结构显示所有稳定态没有虚频, 说明其为驻点上的稳定结构; 过渡态 TS-O1、TS-O2、TS-F1、TS-F2 都只有唯一的虚频, 气相中分别为: 1775i、1749i、1771i、1764i; 水相中分别为: 1758i、1744i、1756i、1753i, 表明对应的结构为过渡态结构。

3.小结

在气相和水相中, 通过 3-CHO、-COF 取代吡啶互变异构反应详细的理论研究, 可得到如下主要结论:

- (1) 对于 3-CHO、-COF 取代吡啶, 在气相中, 除 IZ1、IZ2 外, 都是 N1-H 型比 N2-H 型要稳定;
- (2) 对气相中的 IZ1、IZ2, 由于 IZ2 中的 O (11) 易于与 H (13) 形成氢键从而使得 IZ2 型的比 IZ1 要稳定的多;
- (3) N1-H 型 \rightarrow N2-H 型互变异构反应中, 过渡态的结构为 N (1)、N (2) 和 H (13) 三个原子组成三元环结构, 且迁移 H (13) 与原来的分子平面偏离很大;
- (4) 3-取代基团对反应物、过渡态、产物的几何结构影响不大;
- (5) 溶剂化效应对异构体的稳定性有很大影响, 使得 N1-H 型能量降低幅度大于 N2-H 型, 从而使水相中 3-CHO、COF 取代吡啶都是 N1-H 型比 N2-H 型要稳定;
- (6) 溶剂化效应对 N1-H 型 \rightarrow N2-H 型互变异构化反应的活化能、焓和吉布斯自由能都有一定的影响。

§ 5.3 3-COOH、-CONH2 取代吡唑互变异构的理论研究



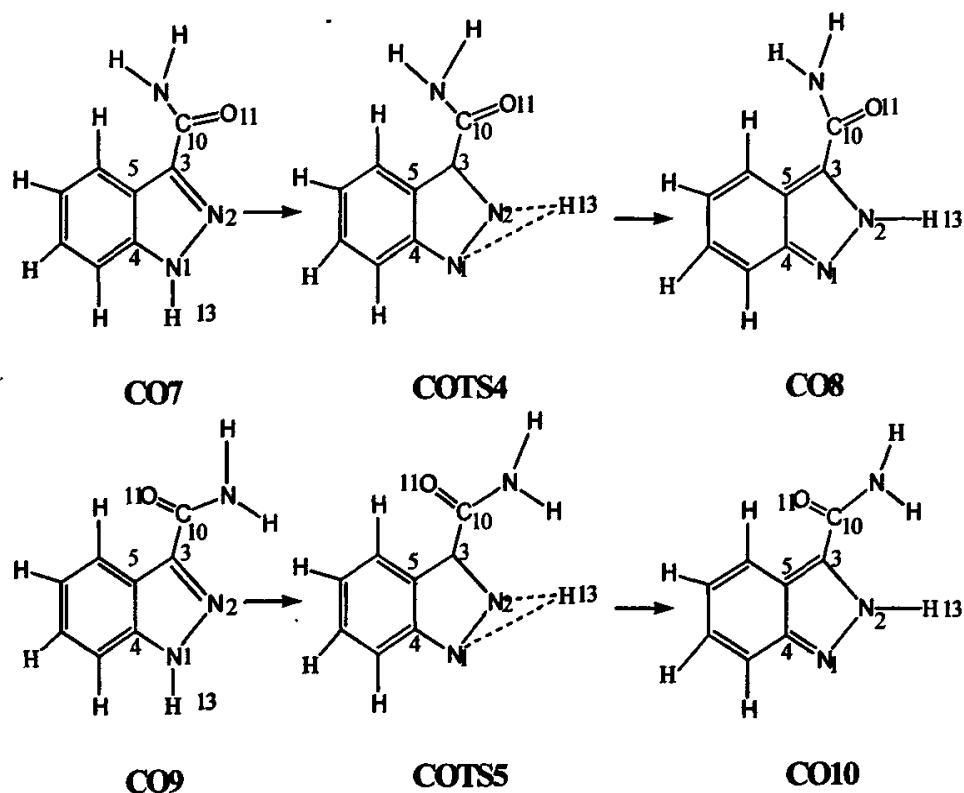


图 5.3 各反应物、过渡态、产物的结构与部分原子序号

2. 结果与讨论

2.1 几何构型

用密度泛函 B3LYP/6-311G**方法计算出的气相和水相中各反应物 (R), 生成物 (P), 过渡态 (TS) 的几何构型的键长、键角及二面角列于表 5.9、5.10、5.11 中。从表 5.9、5.10、5.11 中可以看出: 在气相和水相中, 对于稳定态来说, 从反应物到生成物的键长的基本保持不变。键角除由 N1-H 型到 N2-H 型时改变了 6° 左右, 即由 A_{2-1-13} 变化到 A_{1-2-13} 其余没有什么变化, 两面角也无很大变化, 3-取代吡唑从 $\text{COOH} \rightarrow \text{CONH}_2$, 所有异构体中, 虽然有几个才稍有扭曲, 且扭转角度皆不大于 0.04° (如 $-\text{COOH}_3$ 扭转角度为 0.02°), 说明反应物和生成物都仍基本保持平面结构, 同时也说明 3-取代基对分子几何结构的影响不大, 水相与气相中各几何参数相比较可以看出, 所有异构体发几何参数基本上没有发生变化, 表明溶剂化效应对分子的几何结构没有影响。

表 5.9 B3LYP/6-311G**计算所得 3-COOH 取代吡唑气相稳定态和过渡态的

优化几何参数 (单位: 键长: nm 键角: °)

气 相									
	CO1	CO3	CO5	CO2	CO4	CO6	COTS1	COTS2	COTS3
R ₁₋₂	0.1339	0.1344	0.1341	0.1324	0.1333	0.1327	0.1433	0.1447	0.1438
R ₂₋₃	0.1327	0.1325	0.1326	0.1361	0.1369	0.1363	0.1345	0.1348	0.1345
R ₁₋₁₃	0.1007	0.1007	0.1007	0.1012	0.1010	0.1010	0.1270	0.1287	0.1273
R ₃₋₁₀	0.1477	0.1483	0.1471	0.1456	0.1468	0.1454	0.1477	0.1483	0.1473
A ₁₋₂₋₃	106.16	106.46	105.98	115.38	115.11	115.19	108.63	108.61	108.42
A ₂₋₃₋₄	111.13	111.16	111.30	105.29	104.94	105.25	110.04	110.19	110.21
A ₂₋₁₋₁₃	118.65	119.14	118.67	120.46	117.76	119.67	53.25	52.05	52.96
A ₂₋₃₋₁₀	118.93	120.07	122.63	118.89	124.99	123.42	119.02	120.69	122.83
D ₁₋₂₋₃₋₄	0.00	0.03	0.01	0.00	359.53	0.00	3.14	2.73	3.13
D ₁₋₂₋₃₋₅	0.00	0.00	0.00	0.00	1.08	0.00	-0.08	0.04	-0.13
D ₁₃₋₁₋₂₋₃	180.00	180.19	179.96	180.00	173.21	179.96	120.33	116.6	118.66
D ₁₀₋₁₋₂₋₃	180.00	180.00	179.98	180.00	179.20	179.99	-177.00	-179.28	-178.05

表 5.10 B3LYP/6-311G**计算所得 3-COOH 取代吡唑水相稳定态和过渡态的

优化几何参数 (单位: 键长: nm 键角: °)

水 相									
	CO1	CO3	CO5	CO2	CO4	CO6	COTS1	COTS2	COTS3
R ₁₋₂	0.1339	0.1344	0.1341	0.1324	0.1333	0.1327	0.1438	0.1448	0.1438
R ₂₋₃	0.1327	0.1325	0.1326	0.1361	0.1369	0.1363	0.1345	0.1348	0.1345
R ₁₋₁₃ (₂₋₁₃)	0.1007	0.1007	0.1007	0.1012	0.1010	0.1010	0.1273	0.1287	0.1273
R ₃₋₁₀	0.1477	0.1483	0.1471	0.1456	0.1468	0.1454	0.1473	0.1483	0.1473
A ₁₋₂₋₃	106.15	106.46	105.98	115.38	115.11	115.18	108.42	108.61	108.42
A ₂₋₃₋₄	111.13	111.16	111.30	105.29	104.94	105.25	110.21	110.19	110.21
A ₂₋₁₋₁₃ (₁₋₂₋₁₃)	120.17	119.92	118.67	120.46	117.76	119.67	52.95	52.05	52.95
A ₂₋₃₋₁₀	118.93	120.07	122.63	118.89	124.99	123.42	122.83	120.69	122.83
D ₁₋₂₋₃₋₄	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	3.13	2.72	3.13
D ₁₋₂₋₃₋₅	0.00	0.00	0.00	0.00	1.07	0.00	-0.12	0.05	-0.13
D ₁₃₋₁₋₂₋₃	180.00	180.19	180.00	180.00	179.21	179.96	118.67	116.59	118.66
D ₁₀₋₁₋₂₋₃	180.00	180.00	179.98	0.00	199.90	179.99	-178.03	-179.25	-178.05

表中 R₁₋₁₃ (₂₋₁₃), A₂₋₁₋₁₃ (₁₋₂₋₁₃) 是指 N1H 型为 R₁₋₁₃、A₂₋₁₋₁₃, N2H 型时为 R₂₋₁₃、A₁₋₂₋₁₃

同时对于过渡态来讲：在气相和水相中，过渡态的 R_{1-10} 、 R_{2-10} 比相应稳定态结构的键长各拉长了约 0.2~0.3 nm， A_{1-2-10} 也减小了 $65-70^\circ$ ，两面角 $D_{1-2-3-4}$ 、 $D_{10-1-2-3}$ 与稳定态时的平面结构相比，扭曲的角度分别为 3° 、 $60-70^\circ$ 左右； $D_{10-1-2-3}$ 和 $D_{1-2-3-5}$ 则分别为 1° 和 3° 左右，这可以看出 C (3)、C (10) 仍和苯环及其他氢原子在同一平面，N (1)、N (2) 与分子平面稍有偏离，同时形成了 N (2) \cdots H (13) 键，并形成由 N (1)、N (2) 和 H (13) 三个原子组成的三元环且迁移 H (13) 偏离分子平面 $60\sim 70^\circ$ 的过渡态结构。

表 5.11 B3LYP/6-311G**计算所得 3-CONH₂ 取代吡唑气、水相稳定态和过渡态的优化几何参数 (单位: 键长: nm 键角: 度)

	气 相					水 相				
	CO7	CO9	CO8	CO10	COTS5	CO7	CO9	CO8	CO10	COTS5
R ₁₋₂	0.1326	0.1335	0.1438	0.1453	0.1348	0.1341	0.1348	0.1326	0.1335	0.1439
R ₂₋₃	0.1356	0.1365	0.1342	0.1346	0.1324	0.1348	0.1326	0.1335	0.1439	0.1453
R ₁₋₁₃ (₂₋₁₃)	0.1013	0.1009	0.1280	0.1283	0.1007	0.1324	0.1356	0.1365	0.1343	0.1346
R ₃₋₁₀	0.1477	0.1473	0.1495	0.1490	0.1488	0.1007	0.1013	0.1010	0.1270	0.1283
A ₁₋₂₋₃	106.80	106.36	115.93	115.39	108.90	106.80	106.36	115.93	115.29	108.96
A ₂₋₃₋₄	110.47	111.09	104.98	104.05	109.55	110.47	111.09	104.98	104.95	109.65
A ₂₋₁₋ (₁₋₂₋₁₃)	118.75	119.03	121.26	118.37	51.99	118.75	119.03	121.20	118.32	52.99
A ₂₋₃₋₁₀	117.05	121.68	116.65	124.50	119.21	117.05	121.60	116.65	124.59	119.25
D ₁₋₂₋₃₋₄	0.00	0.08	0.00	0.00	3.87	0.00	0.09	0.00	0.00	3.82
D ₁₋₂₋₃₋₅	179.90	0.00	0.00	0.00	-0.64	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.64
D ₁₃₋₁₋₂₋₃	179.99	180.00	180.00	180.00	119.09	179.99	180.00	180.00	180.00	119.09
D ₁₀₋₁₋₂₋₃	180.00	180.00	180.00	180.00	-177.19	180.00	180.00	180.00	180.00	-177.19

2.2 热力学参数

表 5.12 列出了气相和水相中, 在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 各反应物、过渡态和产物的热力学参数。

表 5.12 B3LYP 方法的稳定态热力学参数 (单位: $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

	气 相				水 相			
	ΔE	ΔE_0	ΔH°	ΔG°	ΔE	ΔE_0	ΔH°	ΔG°
CO1→CO2	0.47	1.49	1.17	2.17	0.44	1.48	1.15	2.14
CO3→CO4	53.08	51.69	52.00	51.02	53.08	51.60	51.80	51.02
CO5→CO6	8.38	8.79	8.61	9.08	8.38	8.79	8.61	9.08
CO7→CO8	-10.52	-8.80	-10.16	-6.57	-10.51	-8.79	-10.15	-6.57
CO9→CO10	24.91	26.38	24.83	29.83	24.81	26.18	24.83	29.80

由表 5.12 可以看出, N2-H 和 N1-H 构型的总能量差值 (ΔE)、零点能校正后的能量差值 (ΔE_0)、焓变 (ΔH°) 及吉布斯自由能 (ΔG°) 的差值除了反应 CO7→CO8 都是大于零, 这说明对于 -COOH 取代吡啶和 -CONH₂ 取代吡啶中异构体 CO7、CO8、CO9、CO10 来说, 其 N2-H 型的能量高于 N1-H 型的, 也就是说在气相和水相, 这些异构体 N1-H 型比 N2-H 构型的化合物要稳定, 但对于 -CONH₂ 取代吡啶中异构体 3、4、5、6 由图 5.3 可以看出: 其 N2-H 构型中 O(11)⋯H(13) 存在氢键 ($R_{11-13}=0.2417\text{nm}$), 因此 N2-H 构型反而比 N1-H 型稳定的多。另外, 我们发现气相中反应由 N1-H → N2-H 转化, 两者能量差值都是稍高于液相中相对应反应的能量差值, 但差值很小, 说明溶剂化效应大对 3-COOH、-CONH₂ 取代吡啶的各热力学参数的影响很小。

2.3 自然键轨道布居

气相和水相中, 在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 我们还进行自然键轨道布居 (Natural population analysis) 分析的方法获得的 3-COOH、-CONH₂ 取代吡啶各互变异构体部分原子 N (1)、N (1)、C (3) 和 H (13) 的净电荷列于表 5.13:

表 5.13 B3LYP/6-311G**方法计算所得部分原子的净电荷

	气 相				水 相			
	N (1)	N (2)	C (3)	H (13)	N (1)	N (2)	C (3)	H (13)
CO1	-0.323	-0.194	0.025	0.404	-0.325	-0.199	0.035	0.404
CO2	-0.324	-0.277	0.044	0.405	-0.324	-0.277	0.044	0.405
CO3	-0.325	-0.205	0.031	0.403	-0.325	-0.205	0.031	0.403
CO4	-0.249	-0.250	0.015	0.419	-0.249	-0.250	0.015	0.419
CO5	-0.257	-0.287	0.010	0.403	-0.257	-0.287	0.010	0.403
CO6	-0.252	-0.258	0.016	0.417	-0.252	-0.258	0.016	0.417
CO7	-0.320	-0.185	0.048	0.403	-0.320	-0.185	0.048	0.403
CO8	-0.323	-0.250	0.061	0.400	-0.323	-0.250	0.061	0.400
CO9	-0.253	-0.245	0.042	0.422	-0.253	-0.245	0.042	0.422
CO10	-0.253	-0.245	0.042	0.422	-0.253	-0.245	0.042	0.422
COTS1	-0.356	-0.341	0.047	0.474	-0.359	-0.361	0.047	0.484
COTS2	-0.348	-0.415	0.057	0.473	-0.349	-0.426	0.059	0.483
COTS3	-0.356	-0.341	0.047	0.474	-0.356	-0.341	0.047	0.474
COTS4	-0.367	-0.333	0.072	0.475	-0.367	-0.333	0.073	0.476
COTS5	-0.361	-0.404	0.091	0.659	-0.371	-0.454	0.091	0.469

可以看出,与稳定态相比,过渡态的 N (1)、N (2) 所带负净电荷都有增加,其中 N (2) 增加幅度较大(如气相中 CO1→COTS1 的 N (1) 所带电荷由-0.323e 变化-0.356e, 负电荷增加了-0.033e, 而 N (2) 所带电荷则由-0.194 变化-0.341e, 增加了-0.147e), 同时 H (13) 所带正电荷也有很大增加(如气相中从 CO1→COTS1 的 H (13) 所带正电荷由 0.404e→0.474e), 这说明电子由 H (13) 流向 N (1)、N (2), N (2) …H (13) 键部分形成, 同时 N (1)、N (2)、H (13) 三个原子形成如本文所提迁移基团 H (13) 偏离分子平面 60-70° 的三元环结构。另外, 我们考察了气相和水相中各过渡态的 N (1)、N (2) 所带负净电荷的增加量, 发现水相中 N (1)、N (2) 净电荷的增加量基本和气相中 N (1)、N (2) 所带负净电荷相同, 其他原子的电荷也没有明显的变化, 说明溶剂化效应对电荷的自然分布也是基本没有影响。

2.4 动力学参数

表 5.14 B3LYP/6-311G**方法过渡态的动力学参数 (KJ·mol⁻¹)

	气 相				水 相			
	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
CO1→COTS1	221.92	206.04	205.76	206.29	221.95	206.09	205.76	206.39
CO2→COTS1	221.48	204.55	204.59	204.11	220.38	204.55	204.59	204.30
CO3→COTS2	233.70	217.57	217.30	217.56	233.78	217.57	217.30	217.86
CO4→COTS2	180.63	165.88	165.31	166.53	179.90	165.88	165.30	166.53
CO5→COTS3	227.22	217.57	210.88	211.11	227.27	211.13	210.88	211.17
CO6→COTS3	218.84	202.34	202.27	202.03	218.90	202.34	202.27	202.03
CO7→COTS4	195.99	189.34	190.07	188.28	195.98	189.34	190.08	188.32
CO8→COTS4	206.50	198.13	200.23	194.85	208.50	198.13	200.23	194.90
CO9→COTS5	204.46	197.35	198.24	197.33	204.86	197.35	198.24	197.36
CO10→COTS5	179.55	170.97	173.41	167.49	178.55	170.97	173.41	167.49

从表 5.14 中各过渡态的动力学参数可以看出, 除 CO7→CO8, CO8→CO7 外, 其他反应的活化能在气相和水相中, 从 COOH→CONH₂, N1-H 型向其过渡态转化的反应活化能都是高于 N2-H 型的活化能, 这进一步说明了 3-COOH 和 3-CONH₂ 取代吡啶的中 CO8 构型的 N1-H 形式比 N2-H 形式稳定, 而 3-CONH₂ 取代吡啶的 7 构型则相反。另外, 在水相中, 对于 N1-H 型到其过渡态, 其反应的活化能比在气相中相对应的反应活化能要高, 而对于 N2-H 型, 其反应的活化能则低于气相中相对应的反应活化能, 说明溶剂化效应降低了正反应的活化能, 提高了逆反应的活化能, 有利于互变异构反应的进行, 但从表中数据可以看出数据变化很小, 说明溶剂化效应虽然有利于 3-取代吡啶的互变异构反应, 但影响甚微。对于气相和水相中, 3-COOH 和 3-CONH₂ 吡啶从稳定态→过渡态反应的 ΔH^\ddagger 几乎没有变化。对于 ΔG^\ddagger 来讲, 都是 N1-H 型向其过渡态 ΔG^\ddagger 值都是高于 N2-H 型向其过渡态, 但在气相和水相中相对应反应的 ΔG^\ddagger 也都是基本没有变化, 如反应 CO3→COTS2 气相中 $\Delta G^\ddagger=217.86$ KJ·mol⁻¹, 水相中 $\Delta G^\ddagger=217.56$ KJ·mol⁻¹, 说明溶剂化效应对 ΔH^\ddagger 、 ΔG^\ddagger 影响不大。

同时我们还对气相和水相中 3-COOH、-CONH₂ 取代吡啶过渡态结构进行了谐振动频率分析, 获得了各过渡态的最低振动频率和 IR 强度最大值对应的振动频率, 过渡

态 COTS1、COTS2、COTS3、COTS4、COTS5 都只有唯一的虚频，气相中分别为：1757i、1725i、1759i、1770i、1727i；水相中分别为：1759i、1725i、1724i、1720i、1727i，表明对应的结构为过渡态结构。

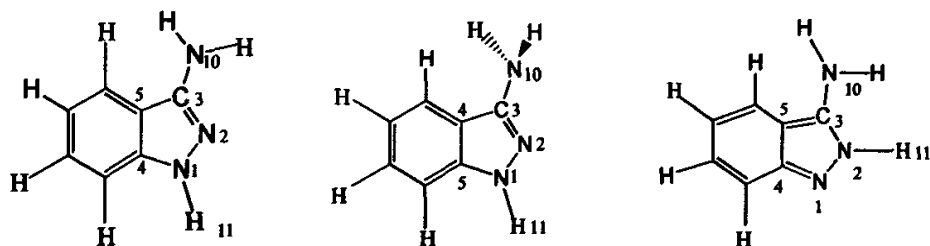
3.小结

在气相和水相中，通过对吡啶、3-卤代吡啶互变异构反应详细的理论研究，可得到如下主要结论：

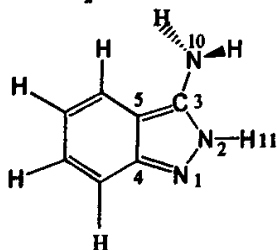
- (1) 3-COOH 取代吡啶和 3-CONH₂ 取代吡啶中异构体 CO7、CO8、CO9、CO10 来说，N1-H 型比 N2-H 构型的化合物要稳定，但对于 -CONH₂ 取代吡啶中异构体 CO3、CO4、CO5、CO6 其 N2-H 构型中 O(11)⋯H(13) 存在氢键 ($R_{11-13}=0.2417\text{nm}$)，因此 N2-H 构型反而比 N1-H 型稳定的多；
- (2) N1-H 型→N2-H 型互变异构反应中，过渡态的结构为 N(1)、N(2) 和 H(10) 三个原子组成三元环结构，且迁移 H(10) 与原来的分子平面偏离很大；
- (3) 3-COOH 和 3-CONH₂ 取代吡啶的取代基团和溶剂化效应对反应物、过渡态、产物的几何结构影响不大；
- (4) 溶剂化效应对 N1-H 型→N2-H 型互变异构化反应的活化能、电荷分布和分子几何构型的影响很小。

§ 5.4 3-NH₂、-OH 取代吡唑衍生物互变异构体的理论研究

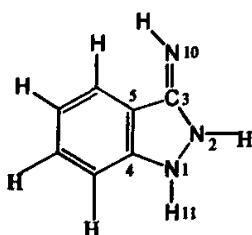
1. 3-NH₂、-OH 取代吡唑异构体的构型



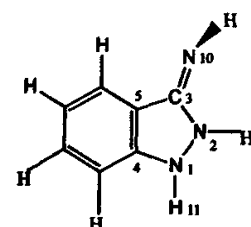
IZNH₂1



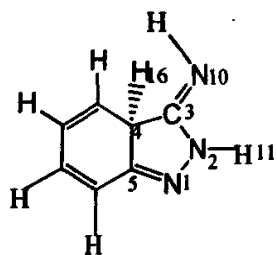
IZNH₂2



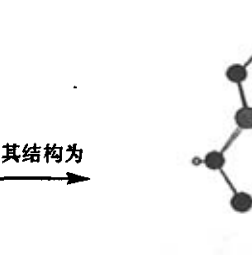
IZNH₂3



IZNH₂4



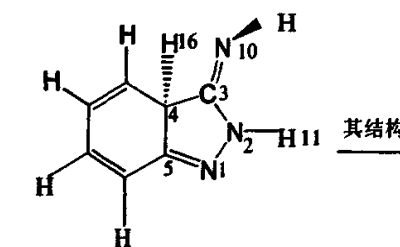
IZNH₂5



IZNH₂6



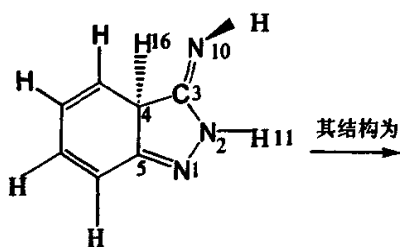
IZNH₂7



其结构为



IZNH₂8



其结构为



3-OH 取代吡唑异构体的构型

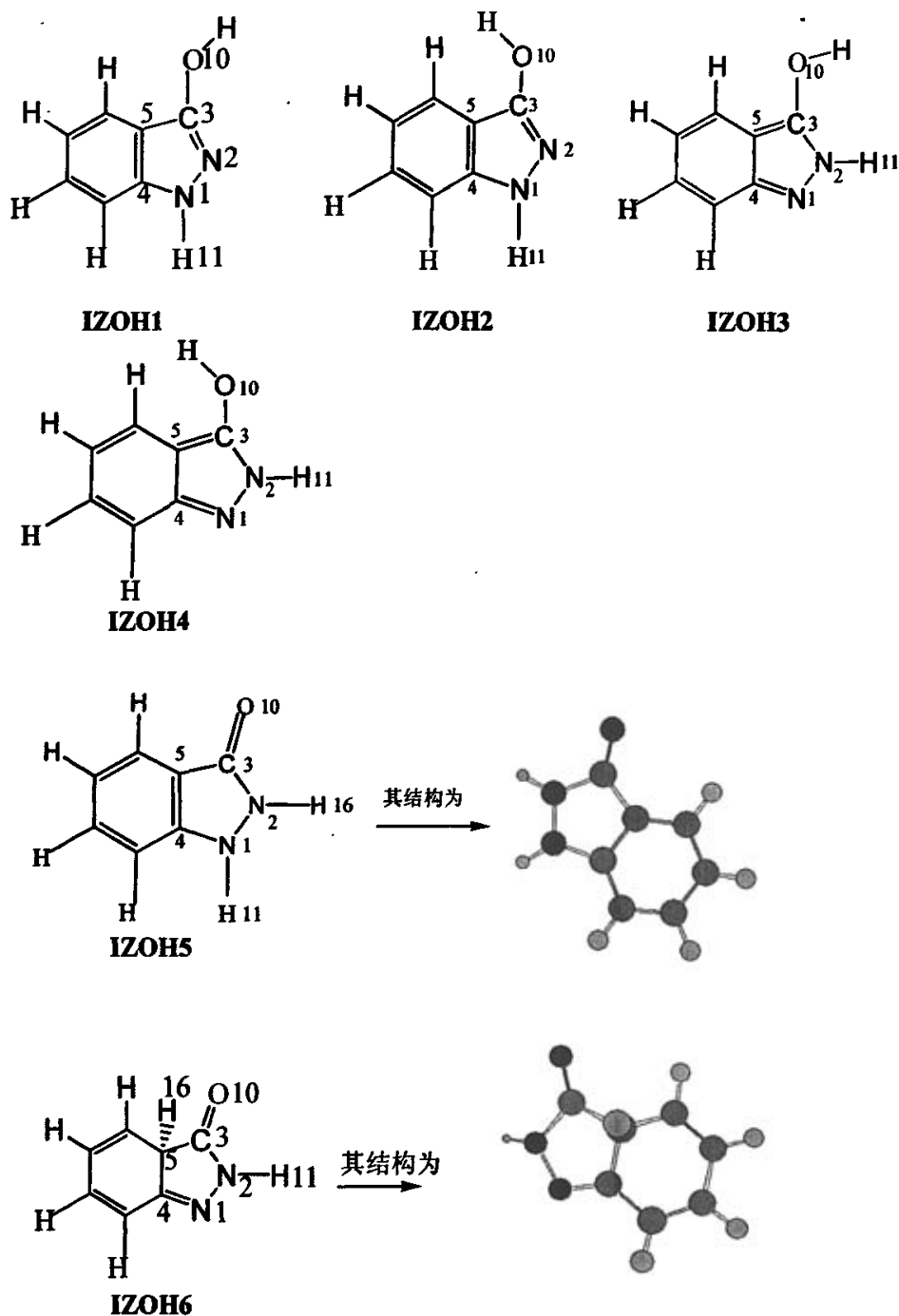


图 5.4 3-NH₂、OH 取代吡啶各异构体的结构及部分原子编号

2. 结果与讨论

2.1 几何构型

用密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 计算出的气相和水相中各异构体几何构型的键长(R)、键角(A)及二面角(D), 表 5.15、5.16 中给出了气相和水相中 3-NH₂、OH 取代吡啶气相和水相中各稳定态异构体的部分优化几何参数。

计算结果表明: 对于 3-OH 取代吡啶来说, 在气相和水相中, 其醇式异构体的键长、键角和二面角从 N1-H 型到 N2-H 构型, 基本没有什么变化, 如气相中 IZOH1 的键长 $R_{1-2}=0.1373$ nm, 其对应的 N2-H 构型的 IZOH3 的键长 $R_{1-2}=0.1365$ nm, 同时气相中的几何构型与水相中基本一样, 例如: 在气相中 IZOH2 的 $A_{1-2,3}=105.43^\circ$, 水相中的 $A_{1-2,3}=105.44^\circ$, 说明 3-取代的-OH 构型和溶剂化效应对异构体的几何构型没有影响。由表 5.15 可以看出所有 3-OH 取代吡啶的醇式异构体皆为平面结构; 对于酮式结构的异构体 IZOH5 和 IZOH6, 与醇式异构体相比较其键长 R_{3-10} 由 C—O 单键到 C=O 双键, 键长减小(如气相中 IZOH5 和 IZOH6 的 R_{3-10} 分别为 0.1218 和 0.1206 nm, 而其他醇式结构的 R_{3-10} 都在 0.1350 nm 左右), 另外键角也有所改变, 但 IZOH5 仍然保持平面结构, 而 IZOH6 由表中可以其二面角扭转的角度很大, 其 C(5)、C(4)、H(16)、H(11)偏离分子平面分别为 9° 、 13.5° 、 32° 、 30.26° 左右 (IZOH6 构型见图 1)。但溶剂化效应对两者的构型也无影响。

对于 3-NH₂ 取代吡啶的从表 5.16 可以看出醇式结构的 IZNH₂1、IZNH₂3 基本保持平面结构, 而 IZNH₂2、IZNH₂4 除了 H(16)偏出分子平面约 60° 左右外, 其他的原子仍然保持平面结构, 而对于其亚胺式结构 IZNH₂5、IZNH₂6、IZNH₂7 和 IZNH₂8 来说, 其 R_{3-10} 也是由 C-N 单键到 C=N 双键减小了约 0.0120 nm (如相中 IZNH₂5 的 R_{3-10} 为 0.1276 nm 而 IZNH₂1 的 R_{3-10} 为 0.1392 nm), 同时 IZNH₂5 基本保持分子平面结构, IZNH₂6 除 H(16)外, 也基本保持平面结构, 而 IZNH₂7、IZNH₂8 (构型见图 5.4) 的 C(5)、C(4)、H(16)、H(11)则偏离分子平面分别为 12° 、 16° 、 32° 、 80° 左, 同样所有-NH₂取代吡啶衍生物的亚胺式异构体在水相的构型与气相中构型基本保持一致, 说明溶剂化效应对其构型无影响。

表 5.15 B3LYP/6-311G**计算所得 3-NH₂ 取代吡啶气相和水相中各稳定态异构体的优化几何参数

	气 相											水 相										
	IZNH ₁	IZNH ₂	IZNH ₃	IZNH ₄	IZNH ₅	IZNH ₆	IZNH ₇	IZNH ₈	IZNH ₁	IZNH ₂	IZNH ₃	IZNH ₄	IZNH ₅	IZNH ₆	IZNH ₇	IZNH ₈						
R ₁₋₂	0.1372	0.1372	0.1340	0.1341	0.1436	0.1442	0.1383	0.1395	0.1372	0.1373	0.1340	0.1341	0.1437	0.1442	0.1384	0.1395						
R ₃₋₃	0.1316	0.1316	0.1355	0.1356	0.111	0.1422	0.1396	0.1400	0.1317	0.1316	0.1355	0.1356	0.1113	0.1422	0.1396	0.1401						
R ₃₋₁₀	0.1392	0.1392	0.1410	0.1411	0.1276	0.1275	0.1268	0.1268	0.1392	0.1392	0.1410	0.1411	0.1276	0.1275	0.1268	0.1268						
R ₁₋₁₁ (₂₋₁₁)	0.1004	0.1004	0.1009	0.1009	0.1015	0.1015	0.1009	0.1009	0.1005	0.1004	0.1009	0.1009	0.1015	0.1015	0.1009	0.1009						
A ₁₋₂₃	105.90	105.90	115.79	115.79	109.84	109.62	113.91	113.49	105.90	105.90	115.80	115.79	109.84	109.62	113.91	113.49						
A ₂₋₃₄	111.44	111.44	104.94	104.93	104.75	105.06	102.34	102.50	111.44	111.44	104.94	104.93	104.75	105.06	102.34	102.50						
A ₂₋₁₁ (₁₋₂₋₁₁)	118.74	118.74	119.89	119.89	109.42	108.96	116.68	114.98	118.74	118.74	119.89	119.89	109.42	108.96	116.68	114.90						
D ₁₋₂₃₄	0.00	0.00	0.00	0.00	346.48	349.30	341.57	341.76	0.00	0.00	0.00	0.00	346.48	349.30	341.57	341.76						
D ₁₋₂₃₅	0.00	0.00	0.00	0.00	7.13	5.00	11.15	10.97	0.00	0.00	0.00	0.00	7.13	5.00	11.15	9.97						
D ₁₁₋₁₂₃	180.00	180.00	180.00	180.00	179.61	179.70	172.70	172.83	180.00	180.00	180.00	180.00	179.61	179.70	172.70	172.83						
D ₁₆₋₁₀₋₂₃	180.00	118.64	180.00	119.24	180.00	133.73	161.17	159.64	180.00	118.69	180.00	119.23	36.98	133.73	161.18	159.64						

表 5.16 B3LYP/6-311G**计算所得 3-OH 取代吡啶气相和水相中各稳定态异构体的优化几何参数

	气 相						水 相					
	IZOH1	IZOH2	IZOH3	IZOH4	IZOH5	IZOH6	IZOH1	IZOH2	IZOH3	IZOH4	IZOH5	IZOH6
R ₁₋₂	0.1373	0.1369	0.1365	0.1361	0.1395	0.1391	0.1373	0.1369	0.1365	0.1361	0.1395	0.1391
R ₂₋₃	0.1310	0.1309	0.1352	0.1345	0.1394	0.1388	0.1310	0.1309	0.1352	0.1345	0.1394	0.1388
R ₃₋₁₀	0.1350	0.1355	0.1351	0.1352	0.1218	0.1206	0.1350	0.1355	0.1351	0.1352	0.1218	0.1206
R ₁₋₁₁ (2-11)	0.1005	0.1005	0.1009	0.1008	0.1003	0.1009	0.1005	0.1005	0.1009	0.1008	0.1003	0.1009
A ₁₋₂₋₃	105.40	105.43	114.40	114.50	111.99	114.85	105.40	105.44	114.40	114.50	111.99	114.85
A ₂₋₃₋₄	112.47	112.24	106.38	106.57	102.97	102.06	112.47	112.24	106.38	106.57	102.97	102.06
A ₂₋₁₋₁₁ (1-2-11)	118.81	119.45	118.08	119.37	117.66	117.47	118.81	118.51	118.08	119.37	121.66	117.47
D ₁₋₂₋₃₋₄	0.00	0.00	0.00	180.00	0.00	13.50	0.00	0.00	0.00	180.00	0.00	13.50
D ₁₋₂₋₃₋₅	0.00	-0.00	0.00	180.00	0.00	-171.10	0.00	0.00	0.00	180.00	0.00	-171.1
D ₁₁₋₁₋₂₋₃	179.90	179.90	180.00	0.00	180.00	147.82	179.9	179.99	180.00	0.00	180.00	147.82
D ₁₆₋₁₀₋₂₋₃	-0.00	180.00	180.00	0.00	180.00	30.26	180.0	180.00	180.00	0.00	180.00	30.26

由图 5.4 可知表中 R₁₋₁₁ (2-11), A₂₋₁₋₁₁ (1-2-11) 时指 NIH 型为 R₁₋₁₁、A₂₋₁₋₁₁, N2H 型时为 R₂₋₁₁、A₁₋₂₋₁₁

2.2 热力学参数

表 5.17 B3LYP/6-311G**所得气相中 3-NH₂、-OH 取代吡啶的
热力学参数 (单位: KJ·mol⁻¹)

	IZNH _{2,1}	IZNH _{2,2}	IZNH _{2,3}	IZNH _{2,4}	IZNH _{2,5}	IZNH _{2,6}	IZNH _{2,7}	IZNH _{2,8}
E	-1142868.57	-1142868.57	-1142836.41	-1142836.41	-1142803.43	-1142803.10	-1142705.56	-1142704.68
E₀	-1142514.92	-1142515.92	-1142482.49	-1142482.47	-1142449.30	-1142449.09	-1142356.44	-1142329.45
H	-114249.89	-1142492.89	-1142459.90	-1142459.90	-1142427.77	-1142427.57	-1142334.42	-1142307.42
G	-1142600.36	-1142600.36	-1142567.41	-1142567.35	-1142532.61	-1142532.39	-1142440.51	-1142413.08
	IZOH1	IZOH2	IZOH3	IZOH4	IZOH5	IZOH6		
E	-1195040.13	-1195022.59	-1194987.16	-1194999.58	-1195016.13	-1194940.97		
E₀	-1194623.85	-1194703.44	-1194654.55	-1194679.06	-1195010.70	-1194623.85		
H	-1194697.46	-1194680.53	-1194631.69	-1194656.90	-1194902.30	-1194602.29		
G	-1194803.67	-1194788.35	-1194739.91	-1194763.15	-1194809.96	-1194707.62		

表 5.18 B3LYP/6-311G**所得水相中 3-NH₂、OH 取代吡啶的
热力学参数 (单位: KJ·mol⁻¹)

	IZNH _{2,1}	IZNH _{2,2}	IZNH _{2,3}	IZNH _{2,4}	IZNH _{2,5}	IZNH _{2,6}	IZNH _{2,7}	IZNH _{2,8}
E	-1142868.57	-1142868.57	-1142836.43	-1142836.41	-1142803.43	-1142803.16	-1142705.56	-1142704.68
E₀	-1142515.93	-1142515.92	-1142482.49	-1142482.49	-1142449.34	-1142449.09	-1142356.47	-1142329.45
H	-1142492.87	-1142492.89	-1142459.95	-1142459.90	-1142427.76	-1142427.57	-1142334.48	-1142307.43
G	-1142600.39	-1142600.36	-1142567.41	-1142567.35	-1142532.61	-1142532.39	-1142440.53	-1142413.08
	IZOH1	IZOH2	IZOH3	IZOH4	IZOH5	IZOH6		
E	-1195040.14	-1195022.61	-1194987.17	-1194999.58	-1195016.14	-1194940.97		
E₀	-1194623.85	-1194703.44	-1194654.57	-1194679.06	-1195010.70	-1194623.87		
H	-1194697.46	-1194680.54	-1194631.69	-1194656.90	-1194902.30	-1194602.29		
G	-1194803.69	-1194788.35	-1194739.91	-1194763.15	-1194809.96	-1194707.63		

我们在密度泛函 B3LYP/6-311G**水平上计算出所有 3-NH₂、-OH 取代吡啶衍生物异构体的能量(E), 零点校正振动能(E₀)、焓(H)和吉布斯自由能(G), 表 5.16、5.17、5.18 中列出了气相和水相中 3-NH₂、-OH 取代吡啶的热力学参数。

从表 5.16 中热力学参数可以看出 3-OH 取代吡啶异构体都是醇式构型比酮式构型要稳定一些, 而在醇式构型中 N1-H 比 N2-H 构型的化合物要稳定, 这与文献^[22,23]的结论相吻合; 对于 3-NH₂ 取代吡啶异构体也是胺式的要稳定于亚胺式, 同时胺式中的 N1-H 构型比 N2-H 构型稳定, 也就是说对于 3-OH 取代吡啶异构体其稳定性为 N1-H 构型 > N2-H > 酮式构型, 如气相中 IZNH₂1 的能量比 IZNH₂3 的能量高约 30 KJ·mol⁻¹ 比 IZNH₂5 能量高约 60 KJ·mol⁻¹; 对于 3-NH₂ 取代吡啶异构体其稳定性为 N1-H 构型 > N2-H 构型 > 亚胺式构型, 而对于相同构型不同构向 3-取代基团的异构体来讲其稳定性基本一样, 如气相中 IZNH₂3 的 E=-1142836.41KJ·mol⁻¹, IZNH₂4 的 E=-1142836.41 KJ·mol⁻¹, 这说明相同取代基的不同构向对 3-取代吡啶衍生物的稳定性无影响。

同时我们对表 5.17、5.18 气相和水相中各异构体的热力学稳定性, 发现所有的热力学参数基本没有变化, 如 IZNH₂7 气相中 E、E₀、H、G 分别为-1142705.56、-1142356.44、-1142334.42、-1142440.51 KJ·mol⁻¹, 而水相中则分别为-1142705.56、-1142356.47、-1142334.48、-1142440.56 KJ·mol⁻¹, 的这说明溶剂化效应对气热力学稳定性影响甚微。

2.3 过渡态及频率分析

表 5.19、5.20、5.21 列出了 IZ NH₂1 的 3 种互变异构反映过渡态的几何参数、部分原子电荷及其动力学参数。

由表 5.19 几何参数和表 5.20 中部分原子电荷稳定态的相对照, 可以看出 3-NH₂、-OH 取代吡啶由 N1-H 型→N2-H 型互变异构反应, 其过渡态的结构仍前面所提的由 N (1)、N (2) 和 H (10) 三个原子组成三元环, 且 H (10) 偏离分子平面 60~70°。而反应 II 与反应 III 的过渡态结构为 N (2)、N (10)、H (16) 和 C (3) 组成的四元环。另外, 由表 5.19 中我们可以看出 IZNH₂1→亚胺式互变异构反应中过渡态 IZ1TS2 和 IZ1TS3 的几何参数是一样的, 同时表 5.20 中 IZ1TS2 和 IZ1TS3 的原子电荷也是相同的, 而表 5.21 中这两个过渡态活化能只是因为异构体 IZ NH₂3、IZ NH₂7 的能量相差 30 KJ·mol⁻¹ 而相差了 30 KJ·mol⁻¹, 这说明了过渡态 IZ1TS2 和 IZ1TS3 的

结构可能是一样的,也就是说反应 II 和 III 实际上可能是一种过渡态的两种不同的断键方式,见图 5.6。

表 5.19 B3LYP/6-311G**计算所得气相和水相中各过渡态的优化
几何参数(单位: 键长: nm 键角: °)

	气 相			水 相		
	IZNTS1	IZNTS2	IZNTS3	IZNTS1	IZNTS2	IZNTS3
R ₁₋₂	0.1497	0.1478	0.1478	0.1497	0.1478	0.1478
R ₂₋₃	0.1337	0.1337	0.1337	0.1338	0.1336	0.1336
R ₁₋₁₀	0.1277	0.1290	0.1290	0.1277	0.1290	0.1290
R ₃₋₁₁	0.1415	0.1329	0.1329	0.1415	0.1329	0.1329
A ₁₋₂₋₃	107.75	106.70	106.70	107.70	106.75	106.75
A ₂₋₃₋₄	110.80	113.03	113.03	110.80	113.03	113.03
A ₁₋₂₋₁₀	50.46	51.84	51.84	50.46	51.84	51.84
D ₁₋₂₋₃₋₄	3.20	3.02	3.02	3.20	3.02	3.02
D ₁₋₂₋₃₋₅	0.37	0.04	0.04	0.37	0.08	0.08
D ₁₀₋₁₋₂₋₃	-113.61	116.32	116.32	-113.61	116.32	116.32
D ₁₁₋₁₋₂₋₃	179.57	-178.80	-178.80	179.50	-177.82	-177.82

TS1、TS2、TS3 的结构见图 5.4

表 5.20 B3LYP/6-311G**方法计算所得过渡态部分原子的净电荷

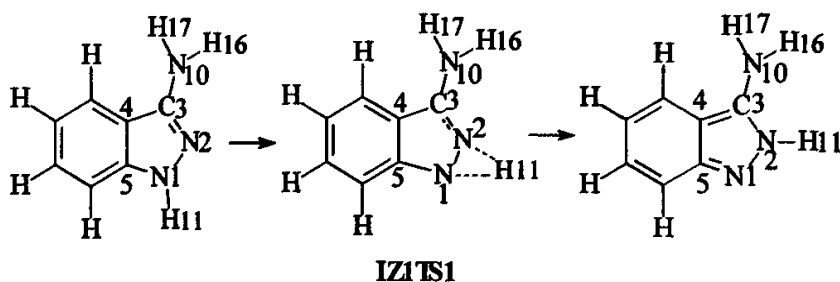
	气 相				水 相			
	N (1)	N (2)	C (3)	H (13)	N (1)	N (2)	C (3)	H (13)
TS1	-0.356	-0.341	0.047	0.474	-0.359	-0.361	0.047	0.484
TS2	N (2)	N (10)	C (4)	H (16)	N (2)	N (10)	C (4)	H (16)
	-0.348	-0.415	0.057	0.473	-0.349	-0.426	0.059	0.483
TS3	N (2)	N (10)	C (4)	H (17)	N (2)	N (10)	C (4)	H (17)
	-0.348	-0.415	0.057	0.473	-0.349	-0.426	0.059	0.483

表 5.21 B3LYP/6-311G**方法过渡态的动力学参数 (KJ·mol⁻¹)

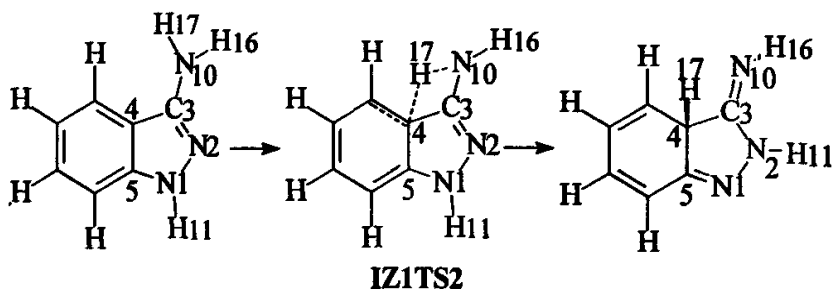
	气相				水相			
	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger_0	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
IZNH ₂ 1→IZ1TS1	215.905	200.05	108.76	201.99	215.91	200.05	108.76	201.99
IZNH ₂ 3→IZ1TS1	214.80	201.05	109.56	201.03	214.81	201.05	109.56	201.03
IZNH ₂ 1→IZ1TS2	52.76	488.42	156.60	29.24	52.76	488.40	156.60	29.24
IZNH ₂ 5→IZ1TS2	150.76	134.42	134.97	134.24	150.76	134.42	134.97	134.24
IZNH ₂ 1→IZ1TS3	55.76	480.40	157.36	29.45	-55.71	480.40	157.38	29.45
IZNH ₂ 7→IZ1TS3	22.89	41.56	41.62	42.13	22.89	41.57	41.62	42.14

3-NH₂、-OH 取代吡唑有三种互变异构反应如图 5.5 所示(以 IZNH₂1 反应为例):

反应 I:



反应 II:



反应III:

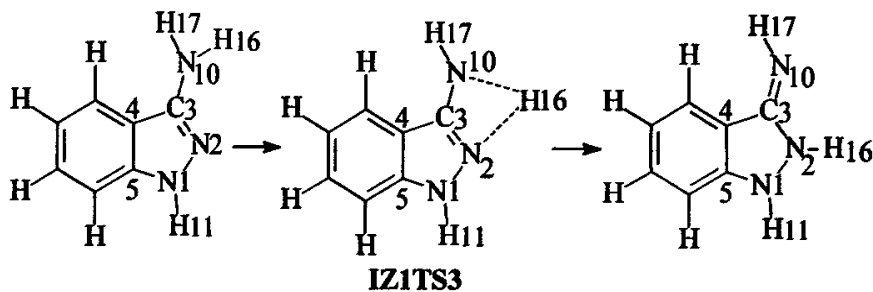


图 5.5 IZ1 三种异构化反应历程

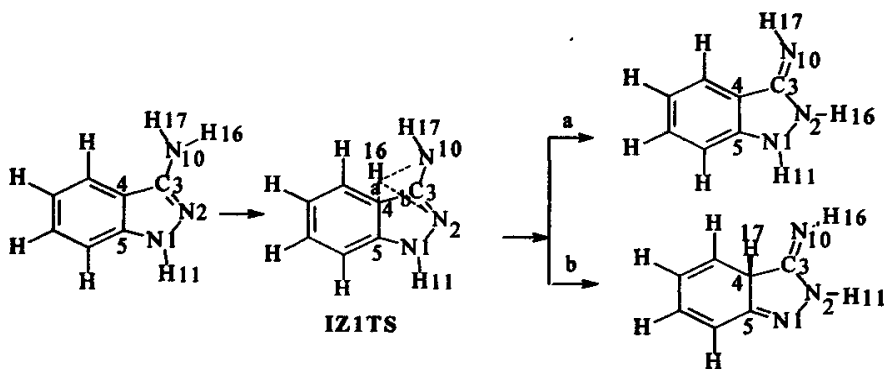


图 5.6 IZ1→亚胺式互变异构反应示意图

参考表 5.20 中二面角的数据可以看出, 迁移基团 H (16) 偏离分子平面约 50° 左右, 即过渡态 IZ1TS 的结构 N (2)、N (10)、C (4)、H (16) 组成的三角锥形, 且 H (16) 偏离分子平面 50° 左右。同时从表 5.19、5.20、5.21 可以看出溶剂化效应对两种反应过渡态的几何结构、电荷及反应的活化能几乎没有什么影响。

同时我们还对气相和水相中 3-NH₂、-OH 取代吡唑各异构体的结构进行了谐振频率分析 (如 IZTS1 气相与水相中的频率分别为-1709.5i 和-1708.5i), 结果显示所有过渡态都只有唯一的虚频, 这表明对应的结构都是驻点上的过渡态结构。

3.小结

在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 在气相和水相中, 通过对 3-NH₂、-OH 取代吡唑各异构体的详细的理论研究, 可得到如下主要结论:

(1) 3-取代基团的构型和溶剂化效应对 3-NH₂、-OH 取代吡唑异构体的几何构

型没有影响;

- (2) 对于 3-OH 取代吡啶异构体其稳定性为 N1-H 构型 > N2-H > 酮式构型;
- (3) 对于 3-NH₂ 取代吡啶异构体其稳定性为 N1-H 构型 > N2-H 构型 > 亚胺式构型;
- (4) 3-NH₂、-OH 取代吡啶 N1-H 型 → N2-H 型互变异构反应中, 过渡态的结构为 N (1)、N (2) 和 H (10) 三个原子组成三元环结构, 且迁移 H (10) 与原来的分子平面偏离很大;
- (5) 3-NH₂、-OH 取代吡啶 N1-H 型 → 亚胺式互变异构反应中, 过渡态的结构为 N (2)、N (10)、C (4)、H (16) 组成的三角锥形, 且 H (16) 偏离分子平面 50°左右。

第六章 总结

在密度泛函 B3LYP/6-311G**理论水平上, 在气相和水相中, 通过对 3-取代吡啶各异构体的详细的理论研究, 可得到如下结论:

1、 3-取代基团

通过详细的理论研究, 3-取代基团的构象对 3-取代吡啶反应物、过渡态、产物的几何结构影响不大。

2、 溶剂化效应

溶剂化效应用于吡啶、3-卤代和 3-COOH 和 3-CONH₂ 及 3-NH₂、-OH 取代吡啶取代吡啶的反应物、过渡态、产物的几何结构以及对 N1-H 型→N2-H 型互变异构化反应的活化能、电荷分布和分子几何构型的影响很小; 但是对于 3-CHO、-COF 取代吡啶来讲溶剂化效应对其各异构体稳定性及 N1-H 型→N2-H 型互变异构化反应的活化能有很大影响。

3、 异构体的稳定性

对于吡啶、3-卤代吡啶, 都是其 N1-H 型比 N2-H 型要稳定;

对于 3-CHO、COF 取代吡啶在气相中, 除 IZ1、IZ2 外, 都是 N1-H 型比 N2-H 型要稳定; 对气相中的 IZ1、IZ2, 由于 IZ2 中的 O (11) 易于与 H (13) 形成氢键从而使得 IZ2 型的比 IZ1 要稳定的多;

对于 3-COOH 取代吡啶中异构体 CO7、CO8、CO9、CO10 来说, N1-H 型比 N2-H 构型的化合物要稳定, 但对于-CONH₂ 取代吡啶中异构体 CO3、CO4、CO5、CO6 其 N2-H 构型中 O(11) ...H(13)存在氢键($R_{11-13}=0.2417$ nm), 因此 N2-H 构型反而比 N1-H 型稳定的多。

对于 3-OH 取代吡啶异构体其稳定性为 N1-H 构型 > N2-H > 酮式构型; 对于 3-NH₂ 取代吡啶异构体其稳定性为 N1-H 构型 > N2-H 构型 > 亚胺式构型。

4、 过渡态结构及势能剖面

3-取代吡啶由 N1-H 型→N2-H 型互变异构反应中, 过渡态的结构皆为 N (1)、N (2) 和 H (10) 三个原子组成三元环结构, 且迁移 H (10) 与原来的分子平面偏离约

60~70°; 另外, 对于 3-NH₂、-OH 取代吡啶来讲其 N1-H 型→亚胺式互变异构反应中, 过渡态的结构为 N (2)、N (10)、C (4)、H (16) 组成的三角锥形, 且 H (16) 偏离分子平面 50°左右。同时为了获得各反应沿反应途径的势能剖面, 我们还进行了内禀反应坐标 (IRC) 计算, 计算从过渡态开始, 采用 0.1amu^(-1/2)bohr 步长, 沿最小能量途径向前后各优化扫描 40 个点, 计算结果表明: 从过渡态向后优化过程中, R₁₋₁₀ 逐渐减小, A₂₋₁₋₁₀ 逐渐增大; 在向前优化过程中, A₁₋₂₋₁₀ 逐渐增大, 说明过渡态确实连接了反应物和产物, 限于篇幅下图 5.7 只给出了根据计算绘制的 1→TS1→2 反应途径势能剖面示意图。

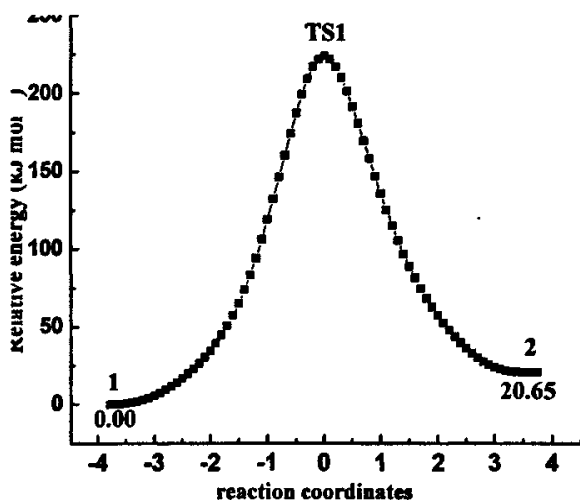


图 5.7 吡啶异构化反应的势能剖面图

参 考 文 献

- [1] 卢翠英, 计算化学研究进展, 榆林学院学报, 2004,14(3):48-51.
- [2] 刘志平, 黄世萍, 汪文川, 分子计算科学—化学工程新的生长点, 化工学报, 2003,54:464-476.
- [3] 徐光宪, 黎乐民, 王德民, 量子化学基本原理和从头计算法 北京: 科学出版社, 1999.
- [4] 林梦海, 量子化学计算方法与应用 北京: 科学出版社, 2004.
- [5] Yang P., Gao F., Principle of Bioinorganic Chemistry, Beijing: Science Press, 2002:463-465.
- [6] Wang Z.Z., Li X.D., Theory and Application of Semi-empirical Molecular Orbit Method, Beijing: Science Press, 1981: 4-14.
- [7] Pople J, A Theory of Molecular Orbit Approximate Method Jiang Yuansheng, trans.Beijing: Science Press, 1976:64-74.
- [8] Dewar M S J The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry Dai Shushan, Liu Youde, trans. Beijing: Science Press, 1997:114-124.
- [9] Heilbronner E., Bock H The HMO Model and Its Application I Vol I Wang Zong mu, Chen Yin yi, trans. Beijing: Science Press, 1982:104-110.
- [10] Dewar M S J. The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry, Dai Shushan, Liu Youde, trans. Beijing: Science Press, 1997:549-552.
- [11] Pan Y.G., Li J.Q., Zhu J.K., Li Du Theory and Application of X α Method (X α 方法的理论和应用) Beijing: Science Press, 1987:36-56.
- [12] Cheng X., Chen Y.M., Preliminary Applications of Calculation Method of Quantum Chemistry in Field of Material Science., *Journal of Shandong Institute of Building Materia*, 1994,8(2):1-4.
- [13] Zhu W.L., Jiang H.L., Chen K.X., Ji Ruyun Quantum Chemistry Calculation Methods of the Intermolecular Interactions. *Progress in Chemistry*, 1999, 11(3):247-253.
- [14] Wong M.W., Frisch M.J., Wiberg K. B., Solvent effects. 1. The mediation of electrostatic effects by solvents, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113(13):4776-4782.
- [15] Wong M.W., Wiberg K.B., Frisch M.J., Solvent effects. 2. Medium effect on the structure, energy, charge density, and vibrational frequencies of sulfamic acid, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, 1992, 114(2):523-529.
- [16] Wong M.W., Wiberg K.B., Frisch M., Hartree-Fock second derivatives and electric field properties in a solvent reaction field: Theory and application, *J. Chem. Phys.*, 1991, 95(12):8991-8998.
- [17] Kirkwood J.G., Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions, *J. Chem. Phys.*, 1934,2(7):351-361.
- [18] Onsager L., "Electric Moments of Molecules in Liquids," 1936,58:1486.
- [19] Wong M.W., Wiberg K.B., Frisch M.J., Solvent effects. 3. Tautomeric equilibria of formamide and 2-pyridone in the gas phase and solution: an ab initio SCRF study, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114(5):1645-1652.
- [20] Miertus S., Scrocco E., Tomasi J., Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects, *Chem. Phys.*, 1981, 55(1):117-129.
- [21] Miertus S., Tomasi J., Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes, *Chem. Phys.*, 1982, 65(2):239-245.
- [22] Cossi M., Barone V., Cammi R., Tomasi J., Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model, *Chem. Phys. Lett.*, 1996, 255:327-335.
- [23] Cancès E., Mennucci B., Tomasi J., A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics, *J. Chem. Phys.*, 1997, 107(8):3032-3041.
- [24] Barone V., Cossi M., Mennucci B., Tomasi J., A new definition of cavities for the computation of solvation free energies by the polarizable continuum model, *J. Chem. Phys.*, 1997, 107(8):3210-3221.
- [25] Cossi M., Barone V., Mennucci B., Tomasi J., Ab initio study of ionic solutions by a polarizable continuum dielectric model, *Chem. Phys. Lett.*, 1998, 286:253-260
- [26] Barone V., Cossi M., Tomasi J., Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model, *J. Comp. Chem.*, 1998, 19(4):404-417.
- [27] Barone V., Cossi M., Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model, *J. Phys. Chem. A*, 1998, 102(11):1995-2001.
- [28] Mennucci B., Cammi R., Tomasi J., Excited states and solvatochromic shifts within a

- nonequilibrium solvation approach: A new formulation of the integral equation formalism method at the self-consistent field, configuration interaction, and multiconfiguration self-consistent field level, *J. Chem. Phys.*, 1998, 109(7):2798-2807.
- [29] 肖鹤鸣, 陈兆旭, 四唑化学的现代理论, 北京: 科学出版社, 2000.
- [30] Ziegler T., Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics, *Chem. Rev.*, 1991, 91(5):651-667.
- [31] Scuseria G. E., Linear scaling density functional calculations with Gaussian orbitals, *J. Phys. Chem. A*, 1999, 103(25):4782-4790.
- [32] Thomas L.H., Calculation of atom field, *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, 1927, 23:542.
- [33] Fermi E., Statistical method of investigating electrons in atoms, *Z. Phys.*, 1928, 48:73-79.
- [34] Dirac P.A.M., Exchange phenomena in the Thomas atom, *Proc. Camb.Phil.Soc.*, 1930, 26:376-395.
- [35] Wigner E., On the interaction of electrons in metals, *Phys. Rev.*, 1934, 46:1002-1011.
- [36] Gombas P. In *Die Statischen Theorie des Atomes? Anwendungen*; Springer-Verlag: West Berlin, 1949.
- [37] March N.H., The Thomas-Fermi approximation in quantum mechanics, *Adv. Phys.*, 1957, 6:1-101.
- [38] March N H., *Self-Consistent Fields in Atoms*, Pergamon: Oxford,1975.
- [39] Durig J.R., Davis J.F., Wang A., Conformational stability, barriers to internal rotation, vibrational assignment and ab initio calculations of oxalyl chloride *J. Mol. Struct.*, 1996, 375:67-81.
- [40] Sanz J.F., Anguiano J., Vilarrasa J., Theoretical calculations of proton affinities of azines. Prediction of the relative basicities and preferred protonation sites, *J. Comput. Chem.*, 2004, 9:784-789.
- [41] Catalan J., Gomez J., Saiz J.L., Couto A., Ferraris M., Laynez J., Calorimetric quantification of the hydrogen-bond acidity of solvents and its relationship with solvent polarity, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*, 1995: 2301-2305.
- [42] Yekeler H., Ab initio study on tautomerism of 2-thiouracil in the gas phase and in solution, *Journal of Computer-aided Molecular design*, 2000, 14(3) :243-250.
- [43] Senthilkumar K., Kolandaivel P., Quantum chemical studies on tautomerism of barbituric acid in gas phase and in solution, *Journal of Computer-aided Molecular*

- 'design, 2002, 16(4):263-272.
- [44] 李金山, 肖鹤鸣, 董海山, 苯并氧化吡啶稳定性和异构化的DFT和ab initio研究, 化学物理学报, 2000, 13(1):55-60.
- [45] 张敬畅, 张森, 杨作银, 曹维良, (4-溴甲基双环[4.4.1]-1,3,5,7,9-十一碳五烯基-3-)-甲醇环氧化反应机理的理论研究, 化学物理学报, 2005, 18(2):167-173.
- [46] Kharasch M.S., Mosher R.A., Bengelsdorf I.S., Organophosphorus Chemistry. Addition Reactions of Diethyl Phosphonate and the Oxidation of Triethyl Phosphite, *J. Org. Chem.*, 1960, 25(6):1000-1006.
- [47] Texier-Boullet F., Foucaud A., Synthesis of 1-hydroxy alkane phosphonic esters on alumina, *Synthesis*, 1982:916.
- [48] Texier-Boullet F., Foucaud A., Convenient synthesis of dialkyl 1-droxyalkane phosphonates using potassium or caesium fluoride without solvent, *Synthesis*, 1982:165-166.
- [49] Françoise T.B., Lequitte M., An unexpected reactivity of simple heterogeneous mixture of γ -alumina and potassium fluoride: 1-hydroxyalkane phosphonic esters synthesis from non-activated ketones in "dry media", *Tetrahedron Letters*, 1986, 27(30):3515-3516.
- [50] Ruveda M.A., De Licastro S.A., Synthesis of dimethyl α -hydroxy phosphonates from dimethyl phosphite and phenacyl chloride and cyanide, *Tetrahedron*, 1972, 28(24):6012-6018.
- [51] Springs B., Haake P., A One-step synthesis of epoxyphosphonates, *J.org Chem*, 1976, 41(7):1165-1168.
- [52] 李玉桂, 刘庆山, 刘斌, 一锅反应合成1-羟基-3-苯基烯丙基膦(次膦)酸脂, 有机化学, 1990,10(3):247-251.
- [53] 陈芬儿, 有机药物合成法, 北京: 中国医药科技出版社, 1999, 465.
- [54] Catalan J., de Paz J.L.G., Elguero J., Importance of aromaticity on the relative stabilities of indazole annular tautomers: an ab initio study, *J.Chem.Soc.Perkin Tras.2*, 1996:57-60.
- [55] Ogretir C., Funda N.Kaypak, Quantum chemical calculations on the annular tautomerism of some indazole derivatives. 1. A gas phase study, *J. Mol.Struct. Theochem*, 2002, 583:137-144.

- [56] Oğtetur C., Funda N.Kaypak, Investigation of the structure and properties of some indazole derivatives using the AM1, PM3 and MNDO semiempirical methods. 2. An aqueous phase study, *J.Mol.Struct.Theochem*, 2002, 588:145-153.
- [57] Latosinska J.N., Thermodynamic stability of indazole studied by NMR-NQR spectroscopy and ab initio calculations, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2000, 38(3):192-196.
- [58] Anandan K., Kolandaivel P., Kumaresan R., Ab initio and DFT studies on tautomerism of indazole in gaseous and aqueous phases, *J.Mol.Struct.Theochem*, 2004, 686(1-3):83-89.
- [59] 李宝宗, 6-巯基咪唑互变异构体的密度泛函理论计算, *化学学报*, 2004, 62(11):1075-1079.
- [60] 李宝宗, 7-硫代鸟嘌呤互变异构体的密度泛函理论计算, *化学学报*, 2004, 62(19):1963-1967.
- [61] 李宝宗, 6-硫代黄嘌呤互变异构体的密度泛函理论计算, *物理化学学报*, 2004, 20(5):503-506.
- [62] 李宝宗, 2-硫代黄嘌呤互变异构体的密度泛函理论计算, *物理化学学报*, 2004, 20(12):1455-1458.
- [63] 李宝宗, 嘧啶及其异构体的密度泛函理论研究, *化学研究与应用*, 2004, 16(6):792-794.
- [64] 李宝宗, 5-氟尿嘧啶和 5-氯尿嘧啶及其互变异构体的理论计算研究, *化学学报*, 2005, 63(16):1495-1499.
- [65] 李宝宗, 可乐定分子构象异构和互变异构的理论研究, *化学学报*, 2006, 64(4):278-282.
- [66] 李宝宗, 5-氟胞嘧啶互变异构的密度泛函理论计算, *化学学报*, 2006, 64(13):1299-1303.
- [67] 李宝宗, 黄嘌呤及其互变异构体的密度泛函理论研究, *化学研究与应用*, 2006, 18(1):56-60.
- [68] 姜恒香, 李宝宗, 国永敏, 5-卤代 1,2,3-三唑互变异构的密度泛函理论研究, *化学研究与应用*, 2006, 18(8): 907-911.
- [69] 国永敏, 李宝宗, 2,6-二硫代黄嘌呤互变异构体的密度泛函理论计算, *计算机与应用化学*, 2006, 23(7): 659-662.

- [70] 国永敏, 李宝宗, 3-氨基-2-吡啶酮互变异构的密度泛函理论计算, 化学研究, 2006, 17(2):74-76.
- [71] 李艳荣, 国永敏, 李宝宗, 2-巯基吡啶质子迁移过程的理论研究, 化学研究, 2006, 17(3):71-73.
- [72] 李艳荣, 国永敏, 李宝宗, 2-噻啶酮互变异构的密度泛函理论计算, 海南师范学院学报(自然科学版), 2006, 19(3):256-258.
- [73] 李艳荣, 国永敏, 李宝宗, 2-巯基噻啶互变异构的密度泛函理论计算, 北京工商大学学报(自然科学版), 2007, 25(1):19-21.
- [74] 李宝宗, 4(3H)噻啶酮及其类似物互变异构的理论研究, 化学研究, 2007, 18(1):54-56.
- [75] 陈兆旭, 肖鹤鸣, 四唑衍生物异构化反应的理论研究, 化学学报, 1999, 7:17-21.
- [76] 肖鹤鸣, 陈兆旭, 四唑互变异构反应的密度泛函理论(DFT)研究, 化学学报, 1999, 57:1206-1212.
- [77] 刘玉海, 2-氨基-5-巯基-1,3,4-噻二唑(AMT)异构体互变的势能面, 山西师范大学学报(自), 2002, 16(3):35-39.
- [78] Yu Haiyan, Li Baozong, Guo Yongmin, Theoretical Study on Reaction Mechanism of Tautomerization Indazole and 3-halogeno-indazole, *Chin. J. Chem. Phys.*, 2006, 19(3): 234-237

硕士期间已发表和待发表的学术论文

- 1、 Yu Haiyan, Li Baozong, Guo Yongmin, Chin. J. Chem. Phys. 2006, 19(3):234~237.

致 谢

论文即将付梓之际,我要向三年来一直关心和帮助我的老师、同学及亲友表示深深的谢意!

我的论文是在我的导师李宝宗老师的悉心指导下完成的。三年来,我的每一点进步都凝聚着李宝宗老师辛勤栽培的汗水,他渊博的专业知识,严谨的治学态度,高尚的人格品质给我留下了难以磨灭的印象。在攻读硕士期间,李老师给予我足够的发挥空间,使得我个人专业理论基础得到了极大的提高。在此向导师表示衷心的感谢和美好的祝愿!

我还要特别感谢郎建平、戴洁、马桂林、顾建胜教授等担任基础理论课教学的老师们,对他们的辛勤劳动表示衷心的感谢。感谢实验中心的老师们为我们顺利完成实验提供的多方面帮助!感谢姜恒香以及科研室其他与我朝夕相处的朋友,给予我真诚的帮助和合作,感谢他们给我创造了和谐的学习和科研环境!

最后,衷心感谢我的家人和我的丈夫和儿子,感谢他们在精神上对我学业的支持!

谨以此文献给所有关心和帮助我的人!