

# 水分子(簇)和水溶剂对 脯氨酸铜(II)对映异构的影响\*

刘芳, 辛志荣, 范艳洁, 李心雨, 潘宇, 杨清荟, 姜春旭, 王佐成

白城师范学院物理学院, 吉林 白城 137000

**摘要:** 采用密度泛函理论的M06和MN15方法, 结合自洽反应场理论的SMD模型方法, 研究了水分子(簇)和水溶剂对气相S-脯氨酸二价铜配合物(S-Pro•Cu(II))对映异构的影响。研究发现: S-Pro•Cu(II)的对映异构可在5个通道a、b、c、d和e实现, a、b和c通道分别是 $\alpha$ -H直接以O、Cu、N为桥迁移; c和d通道是Cu与羰基O双齿配位后,  $\alpha$ -H以O为桥以及O和N联合为桥迁移(其中 $\alpha$ -H以Cu为桥迁移是氢负离子迁移, 其他为氢质子迁移)。势能面计算表明: 孤立的S-Pro•Cu(II)在b和c通道的对映异构有明显的优势, 反应活化能分别是153.4和160.3 kJ•mol<sup>-1</sup>。水汽环境下c通道最具优势, 反应活化能是143.7 kJ•mol<sup>-1</sup>, b通道最具劣势, 在该通道的对映异构不能实现。水溶剂效应使c通道的反应活化能降到89.9 kJ•mol<sup>-1</sup>。结果表明: 脯氨酸铜(II)在气相和水汽相下可以保持其手性特征, 在水液相下容易对映异构。

**关键词:** 脯氨酸; 二价铜离子; 水分子(簇); 水溶剂; 对映异构; 密度泛函理论; 过渡态; 能垒

**中图分类号:** O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2022)05-0105-12

## The effect of water molecule (cluster) and aqueous solvent on proline copper(II) enantiomerization

LIU Fang, XIN Zhirong, FAN Yanjie, LI Xinyu, PAN Yu,  
YANG Qinghui, JIANG Chunxu, WANG Zuocheng

College of Physics, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China

**Abstract:** The study investigated the effect of water molecule (cluster) and aqueous solvent on S-proline (Pro) divalent copper complex (S-Pro•Cu(II)) enantiomerization under the gas phase using the methods of M06 and MN15 based on density functional theory combining with self-consistent reaction field of SMD model. The results showed that gas phase Cu<sup>2+</sup> and carbonyl O monodentate ligand is the most stable. The enantiomerization of S-Pro•Cu(II) can be realized in 5 channels a, b, c, d and e. In channel a, b and c  $\alpha$ -H transfers directly with O, Cu and N as a bridge respectively. After Cu and carbonyl O are bidentately coordinated  $\alpha$ -H transfers with O and O and N unite as a bridge in channel c and d ( $\alpha$ -H transfers with Cu as a bridge, it is hydrogen anion migration. The other is hydrogen proton migration). The potential energy surface calculation shows that the dominant pathways of the enantio-

\* 收稿日期: 2021-08-25 录用日期: 2021-09-30 网络首发日期: 2022-01-07

基金项目: 吉林省教育厅科学研究项目 (JKKH20200002KJ); 全国大学生创新项目 (202010206014); 吉林省自然科学基金 (20130101131JC)

作者简介: 刘芳 (1983年生), 女; 研究方向: 原子与分子物理; E-mail: liufang@bcnu.edu.cn

通信作者: 姜春旭 (1988年生), 男; 研究方向: 计算机应用化学; E-mail: jcx@bcnu.edu.cn

王佐成 (1963年生), 男; 研究方向: 量子化学; E-mail: wzc@bcnu.edu.cn

(姜春旭、王佐成为共同通信作者)

merization of isolated  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  are pathways b and c, and the activation energy of the reaction is 153.4 and 160.3  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  respectively. The dominant pathway is channel c in the water vapor phase environment, and the activation energy of the reaction is 143.7  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Channel b is the most disadvantaged, and the enantiomerization in this channel cannot be achieved. The activation energy of channel c drops to 89.9  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  under the effect of aqueous solvent. The results show that  $\text{Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  can maintain its chiral characteristics well in the gas phase, and is easy to be enantiomerized in the water vapor phase.

**Key words:** proline(Pro); cupric ion ( $\text{Cu}^{2+}$ ); water molecule (cluster); aqueous solvent; enantiomerization; density functional theory; transient state; energy barrier

氨基酸铜配合物有抑细菌、造血、清除超氧自由基( $\text{O}_2^-$ )的功效,成为防治癌症、辐射病、免疫病和心血管疾病的药物<sup>[1-3]</sup>。铜氨基酸配合物可作为天然氧载体血红蛋白、肌红蛋白及血蓝蛋白等理想的模型配合物<sup>[4]</sup>,铜是人体健康不可缺少的微量营养素。生命体内的铜是二价态, $\text{Cu}^{2+}$ 氨基酸配合物的形成可促进铜输送到血清蛋白中,参与体内的代谢及生化过程<sup>[4]</sup>。 $\text{Cu}^{2+}$ 氨基酸配合物已部分用于临床,可为生命体同补氨基酸和金属元素,以及用于癌症等疾病的治疗<sup>[5-6]</sup>。

脯氨酸(Pro)是构成蛋白质的主要成分,按构型分为  $S\text{-Pro}$  和  $R\text{-Pro}$ ,按旋光作用分为  $L\text{-Pro}$ (左旋体)和  $D\text{-Pro}$ (右旋体)。在生命体内  $L\text{-Pro}$  有活性,可合成胶原蛋白,促进软骨修复,具有治疗骨关节炎、减轻持续性软组织疼痛和慢性背痛的作用<sup>[7]</sup>。

Pro的手性特征使其金属配合物具有手性。手性药物分子的不同对映异构体在活性、代谢过程及毒性等方面存在差异,往往是一个有效,另一个有负作用<sup>[8-9]</sup>。如“沙利度胺”的右旋体有镇静和止吐作用,左旋体则有致畸作用,其右旋体的消旋导致“沙利度胺”事件<sup>[10-11]</sup>。研究手性分子对映异构对人们安全使用手性药,实验上实现劣构体向优构体转变均有重要意义。基于此,学者们对  $\alpha$ -丙氨酸金属配合物的对映异构进行了系统研究,文献[12]报道了气相下  $\alpha\text{-Ala}$  与  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$  等配合物的手性不能反转;气相下  $\alpha\text{-Ala}$  与  $\text{Co}^{3+}$  和  $\text{Cu}^{2+}$  的配合物可以缓慢地实现手性反转;水液相下  $\alpha\text{-Ala}$  与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{3+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}$  和  $\text{Mn}^{2+}$  配合物只能微量或痕量地手性反转,用于生命体同补  $\alpha\text{-Ala}$  和相应的金属元素具有安全性,水液相下  $\alpha\text{-Ala}$  与  $\text{Co}^{2+}$  的配合物可以少量地手性反转,其不能长期用于

生命体同补  $\alpha\text{-Ala}$  和  $\text{Co}^{2+}$ 。文献[13]表明,  $\alpha$ -丙氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸等与  $\text{Cu}(\text{II})$  配合物的手性对映体异构反应速率不尽相同,或少量、或微量、或痕量消旋。

脯氨酸金属配合物对映异构的研究工作已经开展。黄煜纯等<sup>[14]</sup>研究表明,气相脯氨酸钙的手性难以改变,水分子存在时脯氨酸钙只能痕量地消旋;孟雪飞等<sup>[15]</sup>研究表明,脯氨酸钙在水液相环境只能很少量地消旋,其用于生命体同补脯氨酸和钙具有较好的安全性。目前,关于脯氨酸二价铜对映异构的理论研究未见报道,为说明在气相、水汽相及水液相下手性脯氨酸铜(II)是否容易保存,利用脯氨酸铜(II)为生命体同补脯氨酸和二价铜是否安全,本工作对标题反应进行了理论研究。

## 1 模型选取及计算方法

$\text{Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$  是  $\text{Cu}^{2+}$  与 Pro 的 O 单齿配位、羧基为顺式结构、五元杂环共面程度较大的最稳定构象(在讨论部分给予了说明),将  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$  作反应物,研究其向对映体  $R\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$  的异构。对孤立体系、水汽环境下水分子簇辅助的体系及水分子簇辅助体系的水溶剂效应分别进行研究。

采用密度泛函理论的 M06<sup>[16]</sup> 方法,在 6-311+G(d,p) 基组水平优化反应过程在双重态势能面上驻点物种的结构,吉布斯自由能热校正 1 个标准大气压 (101.33 kPa) 298.15 K 温度下进行。通过对过渡态<sup>[17]</sup> 进行内禀反应坐标(IRC)计算<sup>[18]</sup>,确认其在势能面上与期望的稳定点相连。在 MN15<sup>[19]</sup>/6-311++G(2df,pd) 理论水平计算单点能,总自由能用自由能热校正与单点能相加获得,势能曲线的零势点为该曲线上各个驻点物种的相对势能零点。水溶剂效应是在优化和单点能计算两

个阶段都采用SMD模型处理<sup>[20]</sup>。采用NBO 5.0程序<sup>[21]</sup>中的自然键轨道(NBO)理论和AIM 2000程序<sup>[22]</sup>中的分子中的原子理论(AIM), 计算主要驻点物种的NPA电荷、成键临界点(BCP)的电荷密度( $\rho_{\text{BCP}}$ )、成环临界点(RCP)的电荷密度( $\rho_{\text{RCP}}$ )以及电荷密度的拉普拉斯值( $\nabla^2\rho$ )。S-Pro•Cu<sup>2+</sup>在c、d和e通道异构的第1个公用的S-手性过渡态记作S-T1<sup>c(d,e)</sup>, 中间体记作S-II<sup>c(d,e)</sup>; 在c通道的手性对映体产物记作R-Pro•Cu(II)<sup>e</sup>。5个H<sub>2</sub>O与T4<sup>d(e)</sup>的Cu<sup>2+</sup>配位, 2聚水与T4<sup>d(e)</sup>氢键作用的体系记作T4<sup>d(e)</sup>←

5H<sub>2</sub>O•(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, 其他体系表示法相似。文中计算工作采用Gaussian 16程序<sup>[23]</sup>。

## 2 结果与讨论

优化的孤立S-Pro•Cu<sup>2+</sup>配合物的手性对映体见图1。图1(b)所示的R-Pro Cu(II)与图1(a)S-Pro Cu(II)关于与纸面垂直的平面对称放置, 图1(c)所示的R-Pro Cu(II)与图1(a)S-Pro Cu(II)关于纸面平面对称放置。

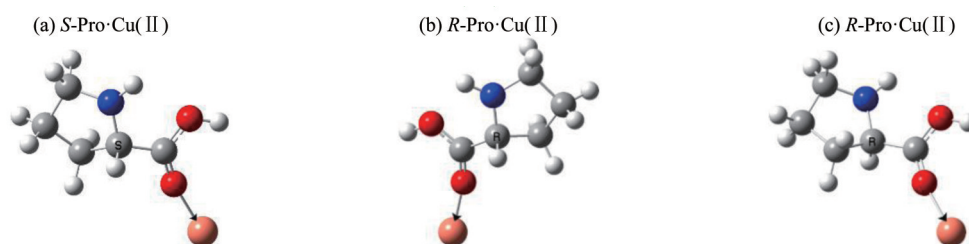


图1 Pro•Cu(II)手性对映体的几何构型

Fig. 1 Geometric conformation of Pro•Cu(II) chiral enantiomer

首先讨论孤立脯氨酸铜(II)的对映异构, 然后讨论水分子(簇)的作用及水溶剂效应。

### 2.1 孤立脯氨酸铜(II)的对映异构

研究发现, S-Pro•Cu<sup>2+</sup>的对映异构可在 $\alpha$ -H直接以与铜配位的O、Cu和N为桥迁移的通道实现, 也可以在Cu<sup>2+</sup>与羰基O双齿配位后,  $\alpha$ -H以O以及O和N联合为桥迁移的5个主要通道实现, 这5个通道分别命名为a、b、c、d和e。S-Pro•Cu<sup>2+</sup>的对映异构反应历程见图2(a和b通道)和图3(c、d和e通道), 反应过程中各物种的相对吉布斯自由能见图4。下面分别进行讨论。

**2.1.1 a通道** 第1基元反应。S-Pro•Cu(II)经过过渡态T1<sup>a</sup>,  $\alpha$ -氢质子9H(NPA电荷计算表明迁移的9H是质子)从 $\alpha$ -碳1C迁移到8O, 异构成II<sup>a</sup>。从S-Pro•Cu(II)到T1<sup>a</sup>, 1C—9H键从0.111 1 nm拉伸至0.150 7 nm,  $\rho_{\text{BCP}}$ 分别从0.267 5 a.u.锐减到0.100 2 a.u. ( $\nabla^2\rho < 0$ , 仍为共价键); 6C—8O键从0.122 1 nm拉伸至0.130 1 nm, 8O—18Cu键从0.196 3 nm拉伸至0.203 4 nm; 1C—9H—8O—6C的 $\rho_{\text{RCP}}$ 从0 a.u.增加到0.084 1 a.u. ( $\nabla^2\rho > 0$ , 成四元环); 二面角2N—1C—5C—6C从125.9°增加到154.3°, 6C—1C键右视顺时针内旋转42.2°, 这些变化使T1<sup>a</sup>产生了221.0 kJ·mol<sup>-1</sup>的内禀能垒。

第2基元反应。II<sup>a</sup>经过过渡态T2<sup>a</sup>, 18Cu、11H

和9H左右协同翻转, 分别从骨架原子N、C、O所在的准平面右侧、左侧和左侧翻转到对称的左侧、右侧和右侧, 异构成I2<sup>a</sup>。从I1<sup>a</sup>到T2<sup>a</sup>, 7O—6C内旋转60.7°, T2<sup>a</sup>产生的内禀能垒只有9.1 kJ·mol<sup>-1</sup>。

第3基元反应。I2<sup>a</sup>经与T1<sup>a</sup>镜像对称的过渡态T3<sup>a</sup>, 9H在纸面里从8O迁移到1C, 异构成R-Pro•Cu(II)<sup>a</sup>, S-Pro•Cu(II)实现对映异构。从I2<sup>a</sup>到T3<sup>a</sup>, 8O—9H键从0.097 2 nm拉伸至0.131 8 nm, T3<sup>a</sup>产生了215.4 kJ·mol<sup>-1</sup>的内禀能垒。

此通道的驻点物种构象及能量关于T2<sup>a</sup>镜像对称。

从I2<sup>a</sup>向R-Pro•Cu(II)<sup>a</sup>异构, 也可通过11H从7O向1C的迁移实现, 计算表明此过程能垒高于9H从8O向1C的迁移(原因是11H距离1C较远), 为节省篇幅, 本文不予讨论。

**2.1.2 b通道** 第1基元反应。S-Pro•Cu(II)经过过渡态T1<sup>b</sup>, 9H从1C迁移到18Cu(NPA电荷计算表明此过程迁移的是H负离子, T1<sup>b</sup>的9H电荷量是-0.075 e), 异构成II<sup>b</sup>。从S-Pro•Cu(II)到T1<sup>b</sup>, 1C—9H键从0.111 1 nm拉伸至0.166 1 nm,  $\rho_{\text{BCP}}$ 分别从0.267 5 a.u.锐减到0.069 4 a.u. ( $\nabla^2\rho > 0$ ), 1C—9H变为范德华作用; 1C—9H—18Cu—8O—6C的 $\rho_{\text{RCP}}$ 从0 a.u.增加到0.024 6 a.u. ( $\nabla^2\rho > 0$ , 形成五元环); 二面角2N—1C—5C—6C从125.9°增

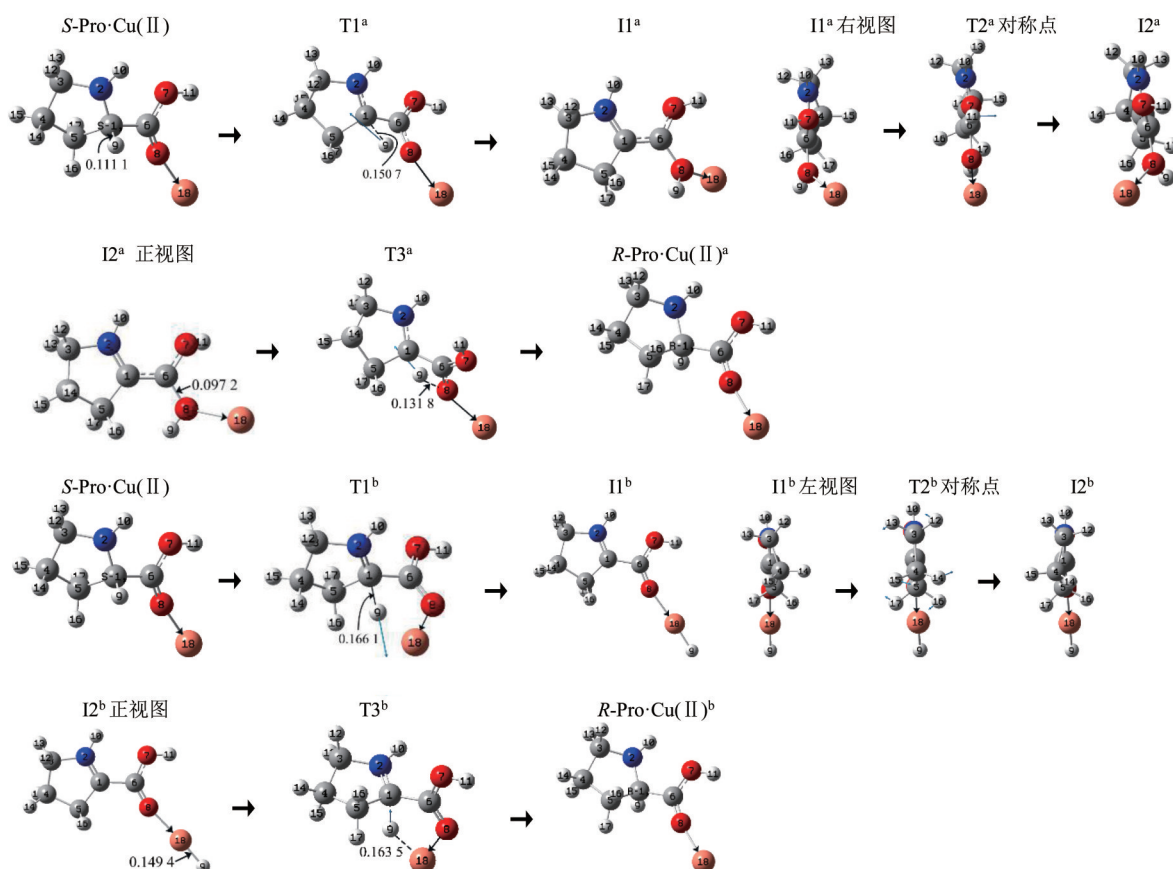


图2  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 在a和b通道的对映异构反应历程(键长单位: nm)

Fig. 2 Reaction process of  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  enantiomerization in channel a and b (bond length unit: nm)

加到  $151.5^\circ$ ,  $6\text{C}-1\text{C}$  键右视顺时针旋转  $70.6^\circ$ ,  $18\text{Cu}$  从羧基内侧翻转到外侧, 这些变化使  $\text{T1}^b$  产生了  $153.4\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  的内禀能垒。  $\text{T1}^b$  比  $\text{T1}^a$  产生的内禀能垒低很多, 主要是由于以下 5 个原因: ① 前者是  $1\text{C}-9\text{H}-18\text{Cu}-8\text{O}-6\text{C}$  成五元环, 后者是  $1\text{C}-9\text{H}-8\text{O}-6\text{C}$  成四元环, 五元环比四元环张力小, 更稳定; ② 键角  $1\text{C}-9\text{H}-18\text{Cu}$  比  $1\text{C}-9\text{H}-8\text{O}$  小, 并且  $1\text{C}-9\text{H}-18\text{Cu}-8\text{O}-6\text{C}$  的共面性远好于  $1\text{C}-9\text{H}-8\text{O}-6\text{C}$ ; ③  $2\text{N}-1\text{C}$  和  $8\text{O}-6\text{C}$  的  $\rho_{\text{BCP}}$  分别从  $0.3222$ 、 $0.3373\text{ a.u.}$  显著增加到  $0.3463$ 、 $0.3906\text{ a.u.}$ ,  $R$ -基杂环的  $\rho_{\text{RCP}}$  从  $0.0400\text{ a.u.}$  增加到  $0.0418\text{ a.u.}$ ; ④ 从  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  到  $\text{T1}^b$  是  $\text{H}$  负离子从  $\alpha\text{-C}$  向  $18\text{Cu}$  迁移,  $\text{Cu}(\text{II})$  的空轨道接收电子的能力较强; ⑤ 从  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  到  $\text{T1}^b$  的  $1\text{C}-9\text{H}$  键是从共价键的库仑引力作用向非共价键(范德华弱作用)变化, 拉伸  $1\text{C}-9\text{H}$  所需的能量会显著减小。

第 2 基元反应。  $\text{I1}^b$  经过渡态  $\text{T2}^b$ , 亚甲基  $15\text{H}-4\text{C}-14\text{H}$  左右翻转, 从原子  $\text{N}$ 、 $\text{C}$ 、 $\text{O}$  所在平面的右侧对称地翻转到左侧, 异构成  $\text{I2}^b$ 。从  $\text{I1}^b$  到  $\text{T2}^b$ , 二面角  $2\text{N}-3\text{C}-4\text{C}-5\text{C}$  从  $18.2^\circ$  减小到

$0.1^\circ$ , 二面角微小改变所需能量很小,  $\text{T2}^b$  产生的内禀能垒只有  $3.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 3 基元。  $\text{I2}^b$  经与  $\text{T1}^b$  镜像对称的过渡态  $\text{T3}^b$ ,  $9\text{H}$  在纸面里侧从  $18\text{Cu}$  迁移到  $1\text{C}$ , 异构成  $R\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})^b$ ,  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  实现对映异构。从  $\text{I2}^b$  到  $\text{T3}^b$ ,  $18\text{Cu}-9\text{H}$  键从  $0.1494\text{ nm}$  拉伸至  $0.1635\text{ nm}$ ,  $\text{T3}^b$  产生了  $97.5\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  的内禀能垒。

b 通道的驻点物种构象及能量关于  $\text{T2}^b$  镜像对称。

**2.1.3 c、d、e 通道 第 1 基元反应(公用)。**  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  经过渡态  $S\text{-T1}^{\text{c(d,e)}}$ , 亚甲基  $15\text{H}-4\text{C}-14\text{H}$  左右翻转, 从图 3 可知,  $2\text{N}$ 、 $1\text{C}$ 、 $5\text{C}$  所在平面的右侧翻转到左侧, 异构成  $S\text{-I1}^{\text{c(d,e)}}$ 。从  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  到  $S\text{-T1}^{\text{c(d,e)}}$ , 二面角  $2\text{N}-1\text{C}-4\text{C}-5\text{C}$  从  $-27.6^\circ$  增加到  $6.7^\circ$ ,  $S\text{-T1}^{\text{c(d,e)}}$  产生的内禀能垒只有  $14.4\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

### 1) c 通道专属的反应。

第 2 基元反应。  $S\text{-I1}^{\text{c(d,e)}}$  经过渡态  $\text{T2}^c$ ,  $9\text{H}$  从  $1\text{C}$  迁移到  $2\text{N}$ (NPA 电荷计算表明此过程迁移的是质子), 异构成  $\text{I2}^c$ 。从  $S\text{-I1}^{\text{c(d,e)}}$  到  $\text{T2}^c$ ,  $1\text{C}-9\text{H}$  键

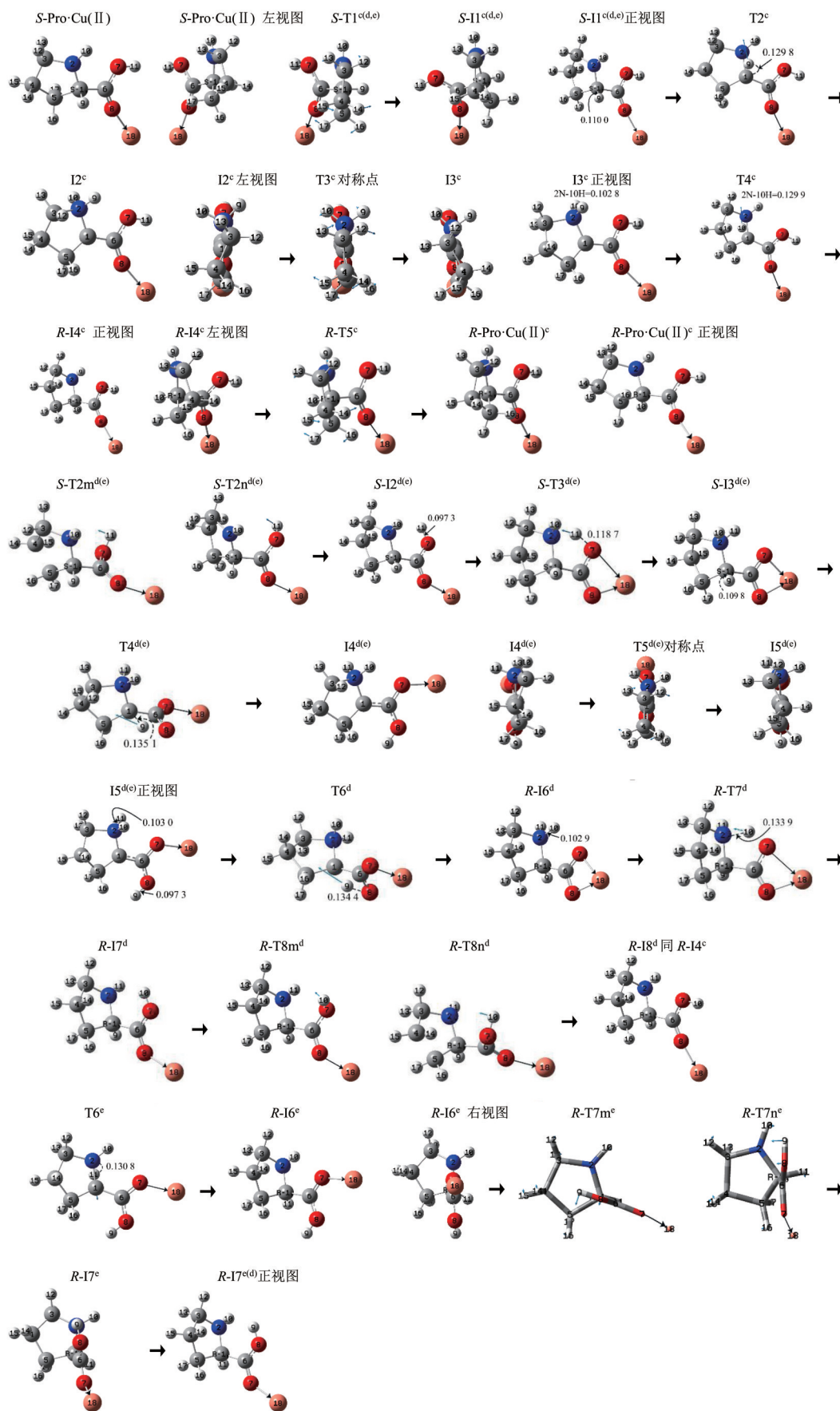
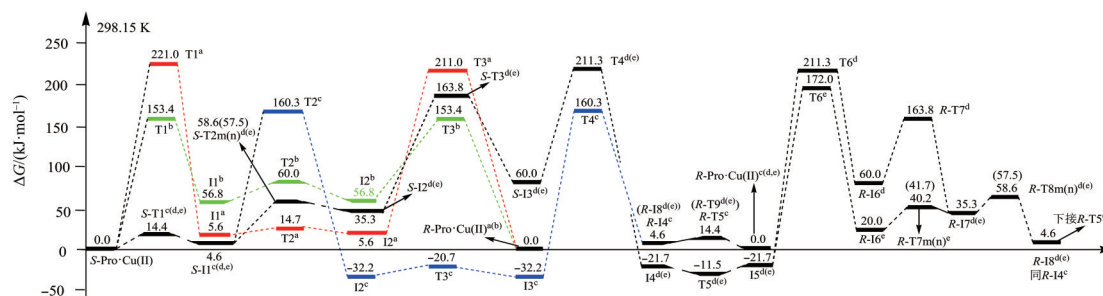


图3 S-Pro•Cu(II)在c、d和e通道的对映异构反应历程(键长单位: nm)

Fig. 3 Reaction process of S-Pro•Cu(II) enantiomerization in channel c, d and e (bond length unit: nm)

图 4  $S$ -Pro•Cu(II)对映异构反应驻点物种的相对自由能势能面Fig. 4 Relative free energy potential energy surface of  $S$ -Pro•Cu(II) enantiomerization stagnation point species

从 0.110 0 nm 拉伸至 0.129 8 nm, 二面角 2N—1C—5C—6C 从 119.6° 增加到 158.7°, 6C—1C 键右视逆时针内旋转 20.3°,  $T2^c$  产生了 155.7 kJ·mol<sup>-1</sup> 的内禀能垒。 $T2^c$  比  $T1^a$  产生的内禀能垒低很多, 原因有 3 个: ①  $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup> 的 9H 与 2N 的库仑引力比  $S$ -Pro•Cu(II) 的 9H 与 8O 的库仑引力大(计算表明大 2 倍多); ② 从  $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup> 到  $T2^c$  过程 1C—9H 的拉伸幅度(0.019 8 nm)明显小于从  $S$ -Pro•Cu(II) 到  $T1^a$  过程 1C—9H 键的拉伸(0.039 6 nm); ③  $T2^c$  与  $T1^a$  相比,  $T2^c$  的骨架原子基本共面, 形成了离域的大  $\pi$  键, 构象较稳定。然而  $T2^c$  产生的内禀能垒并不是很低, 原因是  $T2^c$  的 1C—9H 键已经断裂(计算表明  $\rho_{BCP}$  已不存在), 1C—2N—9H 不成环(计算表明  $\rho_{RCP}$  已不存在), 导致  $T2^c$  不稳定。

第 3 基元反应。 $I2^c$  经过渡态  $T3^c$ , 亚甲基 15H—4C—14H 左右翻转, 从骨架原子 N、C、O 所在平面的左侧对称地翻转到右侧, 异构成  $I3^c$ 。从  $I2^c$  到  $T3^c$ , 二面角 2N—1C—5C—6C 从 37.6° 减小到 0.3°,  $T3^c$  产生的内禀能垒是 11.5 kJ·mol<sup>-1</sup>。

第 4 基元反应。 $I3^c$  经过渡态  $T4^c$ , 10H 质子在纸面内从 2N 迁移到 1C, 异构成  $R$ -I4<sup>c</sup>,  $S$ -Pro•Cu(II) 实现手性转变。从  $I3^c$  到  $T4^c$ , 2N—10H 键从 0.102 8 nm 拉伸至 0.129 9 nm,  $T4^c$  产生了 192.5 kJ·mol<sup>-1</sup> 的能量。该能垒高于第 2 基元的正反应能垒许多, 原因有 2 个: ①  $I3^c$  的稳定性好于  $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup>,  $T4^c$  和  $T2^c$  在势能面的同一高度; ②  $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup> 的 1C—9H 红外伸缩振动频率(3 052.7 cm<sup>-1</sup>)小于  $I3^c$  的 2N—10H 红外伸缩振动频率(3 474.5 cm<sup>-1</sup>)许多,  $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup> 的 1C—9H 活化程度好于  $I3^c$  的 2N—10H。

第 5 基元反应。 $R$ -I4<sup>c</sup> 经过渡态  $R$ -T5<sup>c</sup>, 亚甲基 15H—4C—14H 左右翻转, 从图示 2N、1C、5C 所在平面的右侧翻转到左侧, 异构成产物  $R$ -Pro•Cu(II)<sup>c</sup>。从  $R$ -I4<sup>c</sup> 到  $R$ -T5<sup>c</sup> 过程只是二面角异构, 所需能量很

小,  $R$ -T5<sup>c</sup> 产生的内禀能垒只有 9.8 kJ·mol<sup>-1</sup>。

驻点物种构象及能量关于  $T3^c$  镜像对称,  $S$ -Pro•Cu(II) 在 c 通道的异构也展现了对映异构的内在美和过程美。

## 2) d、e 通道公用的 2、3、4、5 基元。

第 2 基元反应。 $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup> 经过渡态  $S$ -T2m<sup>d(e)</sup> 或  $S$ -T2n<sup>d(e)</sup>, 11H 在纸面外(或内)从羧基内侧转到外侧, 异构成  $S$ -I2<sup>d(e)</sup>。从  $S$ -I1<sup>c(d,e)</sup> 到  $S$ -T2m<sup>d(e)</sup>, 7O—6C 键俯视逆时针旋转 98.9°,  $S$ -T2m<sup>d(e)</sup> 产生的内禀能垒是 54.0 kJ·mol<sup>-1</sup>。相似的  $S$ -T2n<sup>d(e)</sup> 产生的内禀能垒是 52.9 kJ·mol<sup>-1</sup>, 不再赘述。

第 3 基元反应。 $S$ -I2<sup>d(e)</sup> 经过渡态  $S$ -T3<sup>d(e)</sup>, 质子 11H 从 7O 迁移到 2N, 异构成  $S$ -I3<sup>d(e)</sup>。从  $S$ -I2<sup>d(e)</sup> 到  $S$ -T3<sup>d(e)</sup>, 7O—11H 键从 0.097 3 nm 拉伸至 0.118 7 nm,  $S$ -T3<sup>d(e)</sup> 产生了 128.5 kJ·mol<sup>-1</sup> 的内禀能垒。该基元质子迁移能垒小于前面讨论的质子迁移的能垒, 原因有 2 个: ① 从  $S$ -I2<sup>d(e)</sup> 到  $S$ -T3<sup>d(e)</sup> 过程 7O—11H 的拉伸幅度较小,  $\rho_{BCP}$  从 0.341 3 a. u. 变为 0.185 9 a. u., 其  $\nabla^2\rho$  始终为负值, 7O—11H 始终是共价键; ②  $S$ -T3<sup>d(e)</sup> 的 2N—1C—6C—7O—11H 的  $\rho_{RCP}$  是 0.044 0 a. u., 其  $\nabla^2\rho$  始终为正值, 2N—1C—6C—7O—11H 成环, 过渡态  $S$ -T3<sup>d(e)</sup> 较稳定。

第 4 基元反应。 $S$ -I3<sup>d(e)</sup> 经过渡态  $T4^d(e)$ , 质子 9H 从 1C 迁移到 8O, 构型异构成  $I4^d(e)$ 。从  $S$ -I3<sup>d(e)</sup> 到  $T4^d(e)$ , 1C—9H 键从 0.109 8 nm 拉伸至 0.135 1 nm, 6C—8O 键从 0.127 4 nm 拉伸至 0.130 0 nm, 8O—18 Cu 键断裂, 二面角 2N—1C—5C—6C 从 119.6° 增加到 148.0°,  $T4^d(e)$  产生了 151.3 kJ·mol<sup>-1</sup> 的内禀能垒。该能垒小于  $T1^a$  产生的能垒许多, 主要原因有 2 个: ①  $T4^d(e)$  比  $T1^a$  的 1C—9H—8O—6C 的  $\rho_{RCP}$  大(前者是 0.088 0 a. u., 后者是 0.084 1 a. u.), 五元环稳

定;②从 $S\text{-I3}^{\text{d(e)}}$ 到 $T4^{\text{d(e)}}$ 比 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 到 $T1^{\text{a}}$ , $1\text{C}-9\text{H}$ 键的拉伸幅度小, $T4^{\text{d(e)}}$ 比 $T1^{\text{a}}$ 的 $1\text{C}-9\text{H}$ 键 $\rho_{\text{RCP}}$ 大(前者是0.147 9 a.u.,后者是0.100 2 a.u.), $1\text{C}-9\text{H}$ 键拉伸所需能量要少些。

第5基元反应。相似于c通道第3基元, $I4^{\text{d(e)}}$ 经过渡态 $T5^{\text{d(e)}}$ ,亚甲基 $15\text{H}-4\text{C}-14\text{H}$ 左右翻转,从N、C、O所在平面的左侧对称地翻转到右侧,异构成 $I5^{\text{d(e)}}$ , $T5^{\text{d(e)}}$ 产生的内禀能垒是 $10.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

接下来 $I5^{\text{d(e)}}$ 的异构分成两个通道d和e。

### 3) d通道专属的反应。

第6基元。 $I5^{\text{d(e)}}$ 经过渡态 $T6^{\text{d}}$ ,9H从8O在纸面里迁移到1C,异构成 $R\text{-I6}^{\text{d}}$ , $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 在d通道实现手性转变。从 $I5^{\text{d(e)}}$ 到 $T6^{\text{d}}$ , $8\text{O}-9\text{H}$ 键从 $0.097\ 3\text{ nm}$ 拉伸至 $0.134\ 4\text{ nm}$ , $T6^{\text{d}}$ 产生了 $233.0\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能垒。此能垒远高于第4基元正反应能垒,原因是 $I5^{\text{d(e)}}$ 的稳定性远好于 $S\text{-I3}^{\text{d(e)}}$ 。

第7基元。 $R\text{-I6}^{\text{d}}$ 经过渡态 $R\text{-T7}^{\text{d}}$ ,10H从2N迁移到7O,异构成 $R\text{-I7}^{\text{d}}$ 。从 $R\text{-I6}^{\text{d}}$ 到 $R\text{-T7}^{\text{d}}$ , $2\text{N}-10\text{H}$ 键从 $0.102\ 9\text{ nm}$ 拉伸至 $0.133\ 9\text{ nm}$ , $R\text{-I7}^{\text{d}}$ 产生了 $103.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的内禀能垒。

第8基元。 $R\text{-I7}^{\text{d}}$ 经过渡态 $R\text{-T8m}^{\text{d}}$ 或 $R\text{-T8n}^{\text{d}}$ ,10H在纸面外(或内)从羧基外侧转到内侧,异构成 $R\text{-I8}^{\text{d}}$ 。从 $R\text{-I7}^{\text{d}}$ 到 $R\text{-T8m}^{\text{d}}$ , $7\text{O}-6\text{C}$ 键俯视逆时针旋转 $89.6^\circ$ , $R\text{-T8m}^{\text{d}}$ 产生的内禀能垒是 $23.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。相似的 $R\text{-T8n}^{\text{d}}$ 产生的内禀能垒是 $22.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。 $R\text{-T8m}^{\text{d}}$ 和 $R\text{-T8n}^{\text{d}}$ 比 $S\text{-T2m}^{\text{d(e)}}$ 和 $S\text{-T2n}^{\text{d(e)}}$ 产生的能垒小很多,原因是从 $R\text{-I7}^{\text{d}}$ 到 $R\text{-T8m}^{\text{d}}$ 和 $R\text{-T8n}^{\text{d}}$ 过程,10H质子的运动方向逆着偶极矩矢量,体系电场力做正功。相反,从 $S\text{-INT1}^{\text{c(d,e)}}$ 到 $S\text{-T2m}^{\text{d(e)}}$ 和 $S\text{-T2n}^{\text{d(e)}}$ ,体系电场力对质子的运动做负功。

结构分析表明, $R\text{-I8}^{\text{d}}$ 同于 $R\text{-I4}^{\text{c}}$ ,其以 $R\text{-I4}^{\text{c}}$ 的异构方式构型异构成 $R\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})^{\text{d(c)}}$ , $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 在d通道实现了对映异构,这里从略。

驻点物种构象及能量关于 $T5^{\text{d(e)}}$ 镜像对称, $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 在d通道的异构历程同样展现了对映异构的内在美和过程美。

### 4) e通道专属的反应。

第6基元。 $I5^{\text{d(e)}}$ 经过渡态 $T6^{\text{e}}$ ,质子11H在纸面内从2N迁移到1C,异构成 $R\text{-I6}^{\text{e}}$ , $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 实现了手性转变。从 $I5^{\text{d(e)}}$ 到 $T6^{\text{e}}$ , $2\text{N}-11\text{H}$ 键从 $0.103\ 0\text{ nm}$ 拉伸至 $0.130\ 8\text{ nm}$ , $T6^{\text{e}}$ 产生了 $193.7\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能垒。该能垒较高的原因相似于前面讨论的 $T4^{\text{c}}$ 产生了较高的能垒。

第7基元。 $R\text{-I6}^{\text{e}}$ 经过渡态 $R\text{-T7m}^{\text{e}}$ (或 $R\text{-T7n}^{\text{e}}$ ), $6\text{C}-1\text{C}$ 键右视顺(或逆)时针内旋转,异构成 $R\text{-I7}^{\text{e}}$ 。从 $R\text{-I6}^{\text{e}}$ 到 $R\text{-T7m}^{\text{e}}$ (或 $R\text{-T7n}^{\text{e}}$ ), $6\text{C}-1\text{C}$ 键右视顺时针旋转 $129.2^\circ$ (或逆时针旋转 $137.2^\circ$ ), $R\text{-T7m}^{\text{e}}$ 和 $R\text{-T7n}^{\text{e}}$ 产生的能垒分别是 $20.2$ 和 $21.7\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

结构分析表明, $R\text{-I7}^{\text{e}}$ 同于 $R\text{-I7}^{\text{d}}$ , $R\text{-I7}^{\text{e}}$ 接下来的异构同于 $R\text{-I7}^{\text{d}}$ 的异构,最后异构成 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 的手性对映体 $R\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})^{\text{c}}$ 。

从图4可以看出, $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$ 在b通道的对映异构最具优势,c通道为亚优势通道,这两个通道的反应活化能(气相反应是势能面的总包能垒,亦即表观能垒)分别是 $153.4$ 和 $160.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (在误差允许的范围内可以认为相同);a、d和e通道为劣势通道,反应活化能是 $221.1$ 和 $211.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (在误差允许的范围内也可以认为相同)。 $153.4\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 已经接近极限反应能垒 $167.0\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ <sup>[24]</sup>,气相 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$ 不能实现对其对映异构,亦即脯氨酸铜(II)在干燥的环境下可以保持其手性特征。由于反应能垒低于 $40.0\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的反应可以通过分子间的碰撞过程实现<sup>[24]</sup>,因此反应物应是以 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$ 和 $S\text{-II}^{\text{c(d,e)}}$ 两种构象存在,只是前者的分布高些。

从图4还可看出, $I2^{\text{c}}$ 和 $I3^{\text{c}}$ 的稳定性明显好于 $S\text{-II}^{\text{c(d,e)}}$ 和 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ ,原因是 $I2^{\text{c}}$ 和 $I3^{\text{c}}$ 的骨架原子基本共面性,形成了离域的大 $\pi$ 键,而 $S\text{-II}^{\text{c(d,e)}}$ 和 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 则不然。

从图4还可看出,单齿配位的 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 比双齿配位的 $S\text{-I3}^{\text{d(e)}}$ 构象稳定性好许多,原因之一是 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 的骨架原子共面性程度好于 $S\text{-I3}^{\text{d(e)}}$ ;原因之二是 $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 比 $S\text{-I3}^{\text{d(e)}}$ 的 $18\text{Cu}$ 的NPA电荷少许多(分别是 $0.975\text{ e}$ 和 $1.327\text{ e}$ ), $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$ 的 $18\text{Cu}$ 的空轨道被占据得多,导致体系更稳定。

## 2.2 水分子(簇)对脯氨酸铜(II)对映异构主要过程的影响及水溶剂效应

文献[15]研究表明,水分子(簇)对非氢迁移过程的能垒影响较小,对氢迁移过程的能垒影响可能较大,因此主要讨论水分子(簇)作用下的氢迁移过程。综合前面的讨论可知, $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$ 对映异构反应的最优势通道b、亚优势通道c、季优势通道d和e、最劣势通道a的表观能垒分别来自过渡态 $T1^{\text{b}}$ 、 $T2^{\text{c}}$ 、 $T4^{\text{d(e)}}$ 和 $T1^{\text{a}}$ ,这些过渡态所在的基元反应均为氢迁移反应。基于文献[25]的研究经验可知, $18\text{Cu}$ 会与 $S\text{-Pro}$ 的羰基氧8O及水分子的

O 配位饱和,  $\alpha$ -氢原子不能以水分子(簇)为媒介从  $\alpha$ -碳向 18Cu 迁移, 水汽环境下  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}^{2+}$  不能在气相的优势通道 b 实现对映异构。因此, 为节省篇幅, 同时考虑到给读者呈现出镜像对称的手性转变过程, 对水分子(簇)作用下过渡态  $T2^\circ$ 、 $T3^\circ$ 、 $T4^\circ$  和  $T4^{d(e)}$ 、 $T5^{d(e)}$ 、 $T6^d$  所在的基元反应进行讨论。而对于 d 和 e 通道公用的第 2 决速步(质子迁移反应, 第 3 和第 7 基元), 计算表明, 水分子的作用使  $S\text{-T}3^{d(e)}$  和  $R\text{-T}7^d$  产生的能垒降到了温和反应能垒  $84.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  [24] 以下, 本文不给予讨论。

$\text{Cu}^{2+}$  的配位数是 6, 反应过程中的相关气相物种是  $\text{Cu}^{2+}$  与 1 个羰基 O 配位, 水液相下会有 5 个水分子再与  $\text{Cu}^{2+}$  配位。考虑到配位键较强, 水分子与

$\text{Cu}^{2+}$  配位后很难解离, 水汽环境下的反应物及中间体等都是气相的单体物种与水分子配位的配合物; 水分子(簇)与相关物种分子的氢键可以通过分子的碰撞过程解离。为科学地揭示水分子(簇)对氢迁移反应能垒的影响, 对水分子(簇)与主要物种的氢键作用一并进行讨论。

**2.2.1 水分子(簇)对  $T2^\circ$ 、 $T3^\circ$  和  $T4^\circ$  所在基元反应的影响及水溶剂效应** 计算表明, 对  $T2^\circ$  和  $T4^\circ$  所在基元反应, 3 个水分子簇作 H 迁移媒介并不比 2 个水分子簇作媒介具有优势, 为节省篇幅并使问题简便, 只讨论 2 个水分子簇作质子迁移媒介的情况, 反应历程见图 5, 势能面见图 6, 括号内的能量是水溶剂效应下的值。

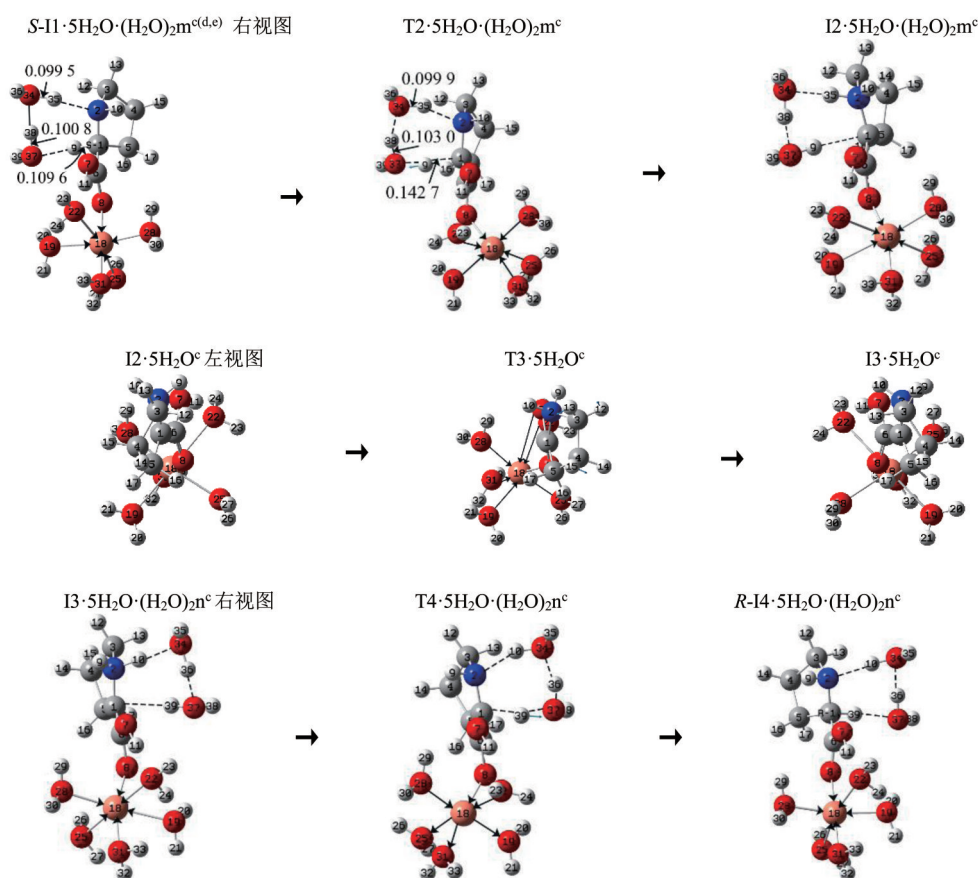
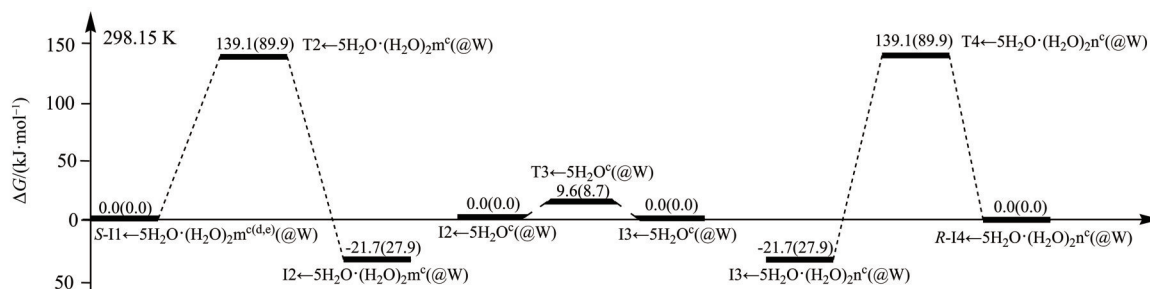


图 5 水分子(簇)作用下  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  在 c 通道对映异构的主要过程

Fig. 5 The main process of  $S\text{-Pro}\cdot\text{Cu}(\text{II})$  enantiomerization in channel c under the action of water molecule (cluster)

第 2 基元,  $(\text{H}_2\text{O})_2$  与  $S\text{-I}1\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^{d, e}$  的  $\alpha\text{-H}$  和 N 氢键作用形成的中间体反应物  $S\text{-I}1\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^{d, e}$ , 经 3 质子协同非同步迁移的过渡态  $T2\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ , 实现了质子从  $\alpha\text{-C}$  向氨基 N 的净迁移, 异构成  $I2\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 。从  $S\text{-I}1\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^{d, e}$  到  $T2\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ , 键长  $1\text{C}-9\text{H}$ 、 $37\text{O}-38\text{H}$  和

$34\text{O}-35\text{H}$  分别从  $0.1096$ 、 $0.1008$  和  $0.0995 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1427$ 、 $0.1030$  和  $0.0999 \text{ nm}$ , 二面角  $2\text{N}-1\text{C}-5\text{C}-6\text{C}$  从  $125.3^\circ$  增加到  $151.9^\circ$ ,  $T2\cdot 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$  产生了  $139.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  的能垒。这与  $T2^\circ$  产生的能垒  $155.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  相比明显减小, 说明水分子起了很好的催化作用。原因有 3 个:

图6 水分子(簇)及水溶剂效应作用下 *S*-Pro•Cu(II) 在 *c* 通道对映异构主要过程的自由能势能面Fig. 6 The free energy potential energy surface of the main process of *S*-Pro•Cu(II) enantiomerization in channel *c* under the effect of water molecule (cluster) and aqueous solvent

① 过渡态  $T2 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^c$  的 1C、9H、37O、38H、34O、35H、2N 七单元成环, 形成较稳定的大  $\pi$  键 (计算表明其  $\rho_{BCP}$  是 0.008 1 a.u.,  $\nabla^2 \rho > 0$ ); ②  $T2 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^c$  的 7 元环存在 3 条较强的氢键 (结构分析表明), 增加了过渡态的稳定性; ③ 从  $S-11 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{(d,e)}$  到  $T2 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^c$ , 1C—9H 从 0.109 6 拉伸至 0.142 7 nm, 其  $\rho_{BCP}$  是 0.121 5 a.u.,  $\nabla^2 \rho$  为负值, 仍是共价键作用, 另两个化学键拉伸可以忽略 (而  $T2^c$  的 1C—9H 已经断裂, 且过渡态不成环)。

水溶剂效应下的结构优化计算表明, 驻点物种的结构变化不大, 为节省篇幅, 从略。势能面计算表明, 此基元反应的内禀能垒骤降到 89.9 kJ·mol<sup>-1</sup>。此基元反应内禀能垒显著减小的原因是过渡态比稳定点的偶极矩大很多, 在强极性水溶剂的作用下过渡态变得相对稳定。

第 3 基元,  $I2 \cdot 5H_2O^c$  经过过渡态  $T3 \cdot 5H_2O^c$ , 亚甲基 15H—4C—14H 左右翻转, 从 N、C、O 所在平面的左侧对称地翻转到右侧, 异构成  $I3 \cdot 5H_2O^c$ 。从  $I2 \cdot 5H_2O^c$  到  $T3 \cdot 5H_2O^c$ , 二面角 2N—3C—4C—5C 从 39.6° 减小到 1.0°,  $T3 \cdot 5H_2O^c$  产生的能垒是 9.6 kJ·mol<sup>-1</sup>。这与  $T3^c$  产生的能垒 11.5 kJ·mol<sup>-1</sup> 比较, 相对值变化很小, 水分子与 Cu<sup>2+</sup> 的配位对 *R*-基的形变能垒影响可以忽略。

水溶剂化的结构优化表明, 驻点的结构变化不大, 从略。势能面计算表明, 此基元反应的内禀能垒小幅下降到 8.7 kJ·mol<sup>-1</sup>。能垒减小的原因是过渡态比稳定点的偶极矩稍大, 在强极性水溶剂的作用下过渡态变得相对稳定。

第 4 基元, 与第 2 基元对称,  $I3 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 n^c$  经过过渡态  $T4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 n^c$ , 质子从 N 净迁移到  $\alpha$ -C, 异构成  $R-14 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 n^c$ ,  $S-11 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{(d,e)}$

实现对映异构。 $T4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 n^c$  产生的能垒是 160.8 kJ·mol<sup>-1</sup>。

水溶剂化计算表明, 此基元反应的能垒骤降到 62.0 kJ·mol<sup>-1</sup>, 能垒骤降的原因是过渡态比反应物的偶极矩大很多, 在强极性水溶剂的作用下过渡态变得相对稳定。

结合势能面图 6 和图 4 可知, 水分子(簇)的作用使 *S*-Pro•Cu(II) 在 *c* 通道对映异构的活化能降到 143.7 kJ·mol<sup>-1</sup> ( $139.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} + 4.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = 143.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), 水液相下 *S*-Pro•Cu(II) 在 *c* 通道对映异构的活化能是 89.9 kJ·mol<sup>-1</sup> (水液相下反应的活化能是决速步的内禀能垒)。

2.2.2 水分子(簇)对  $T4^{d(e)}$ 、 $T5^{d(e)}$  和  $T6^d$  所在基元反应的影响及水溶剂效应 水分子(簇)作用下  $T4^{d(e)}$ 、 $T5^{d(e)}$  和  $T6^d$  所在基元反应的反应历程见图 7, 势能面见图 8, 括号内的能量是水溶剂效应下的值。

第 4 基元,  $(H_2O)_2$  与  $S-13 \cdot 5H_2O^{d(e)}$  的  $\alpha$ -H 和 8O 氢键作用形成的  $S-13 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$ , 经过过渡态  $T4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$ , 实现了质子从 1C 向 8O 的净迁移, 异构成  $I4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$ 。从  $S-13 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$  到  $T4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$ , 键长 1C—9H、34O—36H 和 37O—30H 分别从 0.109 7、0.098 8 和 0.096 9 nm 拉伸至 0.170 7、0.133 2 和 0.103 2 nm, 二面角 2N—1C—5C—6C 从 120.8° 增加到 126.6°,  $T4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$  产生了 162.3 kJ·mol<sup>-1</sup> 的能垒。该能垒高于  $T4^{d(e)}$  产生的能垒 151.3 kJ·mol<sup>-1</sup>, 说明水分子(簇)对此基元产生了负催化作用。原因是:  $T4 \cdot 5H_2O \cdot (H_2O)_2 m^{d(e)}$  的 1C—9H ( $\rho_{BCP}$  是 0.065 0 a.u.,  $\nabla^2 \rho$  为正值) 的化学键已经断裂, 其八元环结构 1C—9H—34O—36H—37O—30H—8O—6C 虽已成环, 但其  $\rho_{BCP}$  仅有 0.007 0 a.u., 大  $\pi$  键强度很小;

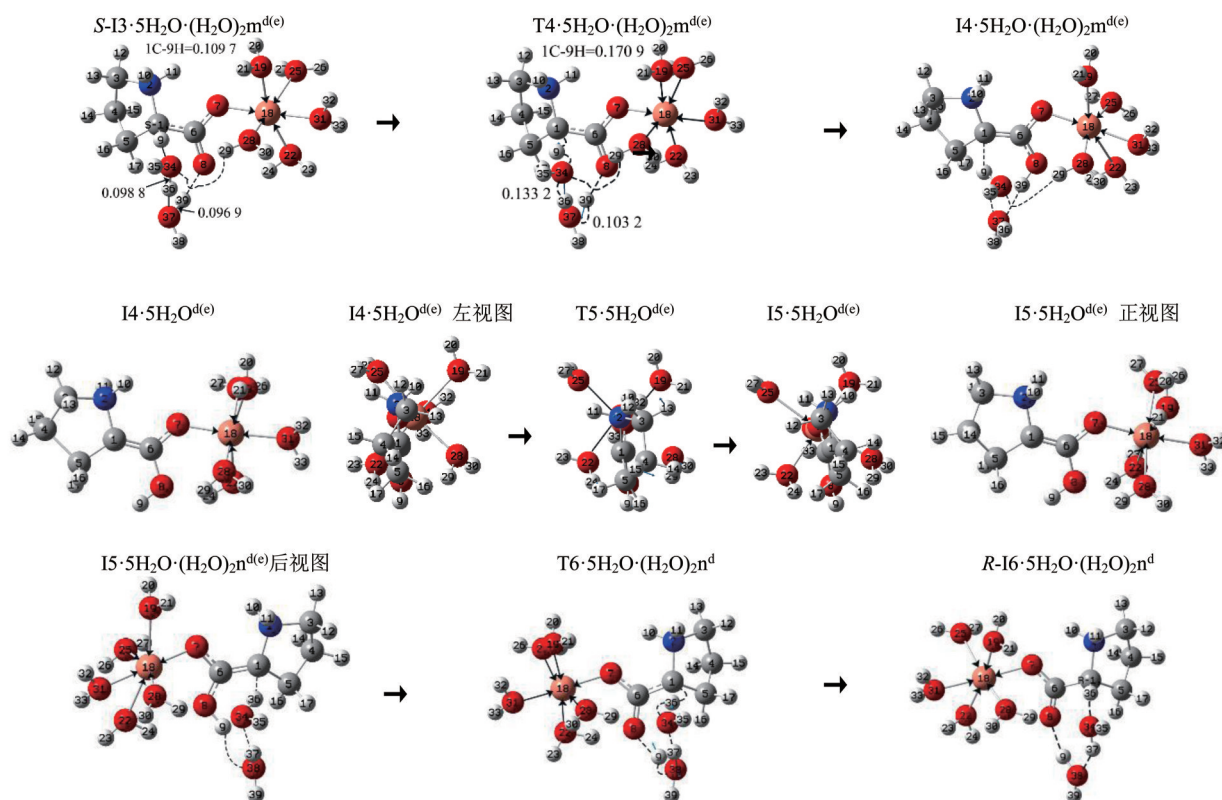


图7 水分子(簇)作用下 *S*-Pro•Cu(II) 在 d 通道对映异构的主要过程

Fig. 7 The main process of *S*-Pro•Cu(II) enantiomerization in channel d under the action of water molecule (cluster)

$T4^{d(e)}$  的  $1C-9H$  ( $\rho_{BCP}$  是 0.147 9 a.u.,  $\nabla^2\rho$  为负值) 的共价键尚未断裂, 其 4 元环结构  $1C-9H-8O-6C$  的  $\rho_{RCP}$  是 0.088 0 a.u.,  $\pi$  键强度较大。但  $T4\cdot 5H_2O\cdot (H_2O)_2m^{d(e)}$  产生的能垒并没比  $T4^{d(e)}$  产生的能垒高很多, 原因是过渡态八元环结构存在 3 条氢键  $1C-9H-34O$ 、 $34O-36H-37O$  和  $37O-30H-8O$ 。

计算表明, 水溶剂效应使此基元反应的内禀能垒小幅下降到  $153.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 原因同于 2.2.1 的讨论。

第 5 基元,  $I4\cdot 5H_2O^{d(e)}$  经过渡态  $T5\cdot 5H_2O^{d(e)}$ , 亚甲基  $15H-4C-14H$  左右翻转, 从 N、C、O 所在平面的左侧对称地翻转到右侧, 异构成  $I5\cdot 5H_2O^{d(e)}$ 。从  $I2\cdot 5H_2O^o$  到  $T3\cdot 5H_2O^o$ , 二面角  $2N-3C-4C-5C$  从  $40.2^\circ$  减小到  $-0.4^\circ$ ,  $T5\cdot 5H_2O^{d(e)}$  产生的内禀能垒是  $9.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。这与  $T5^{d(e)}$  产生的内禀能垒  $10.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  比较, 变化很小, 水分子与  $Cu^{2+}$  的配位对 *R*-基的形变能垒影响可以忽略。

计算表明, 水溶剂化效应使此基元反应的能垒小幅下降到  $8.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 原因同于 2.2.1 的讨论。

第 6 基元, 与第 4 基元对称,  $I5\cdot 5H_2O\cdot (H_2O)_2n^{d(e)}$

经过渡态  $T6\cdot 5H_2O\cdot (H_2O)_2n^d$ , 质子在纸面里侧从  $8O$  净迁移到  $1C$ , 异构成  $R-I6\cdot 5H_2O\cdot (H_2O)_2n^d$ ,  $S-I3\cdot 5H_2O^{d(e)}$  实现对映异构。 $T6\cdot 5H_2O\cdot (H_2O)_2n^d$  产生的能垒是  $88.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

计算表明, 水溶剂效应使此基元反应的内禀能垒小幅下降到  $60.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 原因同于 2.2.1 的讨论。

结合势能面图 8 和图 4 可知, 水分子(簇)的作用使 *S*-Pro•Cu(II) 在 d 通道对映异构反应的活化能升高到  $222.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  ( $162.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} + 60.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = 222.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), 水溶剂效应使 *S*-Pro•Cu(II) 在 d 通道对映异构反应的活化能降到  $153.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

综合前面的讨论可知, 水汽相下 c 通道最具优势, 反应活化能是  $143.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 水溶剂效应使活化能降到  $89.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; d 为亚优势通道, 反应活化能是  $222.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 水溶剂效应使活化能降到  $153.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。 $143.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  接近极限反应能垒  $83.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  [24], 说明水汽相环境下 *S*-Pro• $Cu^{2+}$  不容易对映异构, 水液相环境下 *S*-Pro• $Cu^{2+}$  容易对映异构。

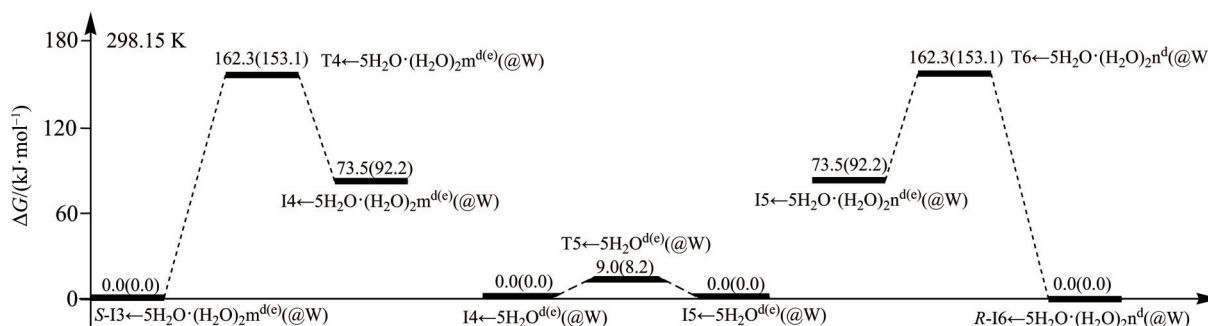


图8 水分子(簇)及水溶剂效应作用下 *S*-Pro•Cu(II)在d通道对映异构主要过程的势能面

Fig. 8 The potential energy surface of the main process of *S*-Pro•Cu(II) enantiomerization in channel d under the effect of water molecule (cluster) and aqueous solvent

### 3 结论与展望

在 MN15/6-311++G (2df, pd)// M06/6-311+G (d, p) 和 MN15/SMD/6-311++G (2df, pd)// M06/SMD/6-311+G(d, p) 双水平对气相 Pro•Cu<sup>2+</sup>的稳定构象、对映异构机制、水分子(簇)的作用及水溶剂效应进行研究, 得到如下结论:

(1) Cu<sup>2+</sup>与羰基O单齿配位的 Pro•Cu<sup>2+</sup>构象最稳定。

(2) Pro•Cu<sup>2+</sup>的对映异构可在  $\alpha$ -H 直接以 O、Cu<sup>2+</sup>、N 为桥迁移和 Cu<sup>2+</sup>与羰基O双齿配位后  $\alpha$ -H 以 O 为桥、O 和 N 联合为桥迁移 5 个通道 a、b、c、d 和 e 实现。

(3) 孤立的 Pro•Cu<sup>2+</sup>在 b 和 c 通道的对映异构具有优势, 反应活化能分别是 153.4 和 160.3 kJ·mol<sup>-1</sup>。

(4) 水汽环境下 c 通道最具优势, 反应活化能是 143.7 kJ·mol<sup>-1</sup>, 水溶剂效应使反应活化能降到 89.9 kJ·mol<sup>-1</sup>。

结果表明: Pro•Cu<sup>2+</sup>在气固相及水汽相能很好地保持其手性特征, 在水液相下容易对映异构, 不能用于生命体同补脯氨酸和二价铜离子。

期待双脯氨酸及三脯氨酸螯合二价铜在水液相下能较好地保持其手性特征, 可安全地用于生命体同补脯氨酸和二价铜离子, 相关工作正在进行中。

#### 参考文献:

- [1] 靳文娟, 杨帆. 氨基酸铜配合物的抗氧化活性分析[J]. 化学试剂, 2016, 38(4): 349-352.
- [2] 林秀丽, 主沉浮, 魏云鹤, 等. 光度法对铜-苯丙氨酸配合物组成及稳定常数的测定[J]. 无机化学学报, 1999(1): 46-52.
- [3] 古琴, 林庆斌, 乐学义. TATP-铜(II)-L-氨基酸配合物的合成、表征及其 SOD 活性[J]. 化学通报, 2007(6): 450-455.
- [4] 杜俊, 张俊豪, 方宾. 氨基酸配合物的性质及应用[J]. 化学进展, 2003, 15(4): 288-294.
- [5] 董璐. 氨基酸金属配合物的合成与表征[D]. 北京: 北京理工大学, 2015.
- [6] 葛蓓蕾, 徐霞, 陈小让. 铜(II)配合物抗癌活性研究进展[J]. 中国医药科学, 2013, 3(16): 30-32.
- [7] 漆剑. L-脯氨酸和L-缬氨酸构型转换的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2006.
- [8] HAY I D, ANNESLEY T M, JIANG N S, et al. Simultaneous determination of *D*- and *L*-thyroxine in human serum by liquid chromatography with electrochemical detection [J]. Journal of Chromatography, 1981, 226(2): 383-390.
- [9] 杜灿屏, 梁文平, 唐晋. 手性药物的化学与生物学研究[J]. 化学进展, 2002, 14(2): 156-158.
- [10] 章伟光, 张仕林, 郭栋, 等. 关注手性药物: 从“反应停事件”说起[J]. 大学化学, 2019, 34(9): 1-12.
- [11] TIAN C, XIU P, MENG Y, et al. Enantiomerization mechanism of thalidomide and the role of water and hydroxide ions [J]. Chem Eur J, 2012, 18, 14305-14313.
- [12] 刘芳, 姜春旭, 杨晓翠, 等.  $\alpha$ -丙氨酸及其金属配合物的旋光异构理论研究进展[J/OL]. 武汉大学学报(理学版), [2021-12-25]. <https://doi.org/10.14188/>

- j. 1671-8836. 2021. 0107.
- [13] HERLINGER A W, WENHOLD S L, VEACH L T. Infrared spectra of amino acids and their metal complexes. II geometrical isomerism in bis( amino acidato) copper( II) complexes [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1970(4): 6474-6481.
- [14] 黄煜纯,张雪娇,刘芳,等. 气相脯氨酸Ca<sup>2+</sup>配合物旋光异构及水分子(簇)催化的机理[J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2021, 67(5): 426-437.
- [15] 孟雪飞,张雪娇,胡焯铭,等. 水液相下脯氨酸Ca(II)配合物旋光异构的密度泛函理论研究[J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2021, 67(5): 458-469.
- [16] ZHAO Y, TRUHLAR D G. Density functionals with broad applicability in chemistry [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2008, 41(2): 157-167.
- [17] GARRETT B C, TRUHLAR D G. Criterion of minimum state density in the transition state theory of bimolecular reactions [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1979, 70(4): 1593-1598.
- [18] HRATCHIAN H P, SCHLEGEL H B. Using hessian updating to increase the efficiency of a hessian based predictor-corrector reaction path following method [J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2005, 1(1): 61-69.
- [19] YU H S, HE X, LI S L, et al. MN15: A kohn-sham global-hybrid exchange-correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions [J]. *Chem Sci*, 2016, 7(8): 5032-5051.
- [20] ALEKSANDR V, MARENICE C J, CRAMER, et al. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2009, 113(18): 6378-6396.
- [21] GLENDENING E D, BADENHOOP, J K, REED A E, et al. NBO 5.0 Theoretical chemistry institute [M]. Madison, WI:University of Wisconsin, 2001.
- [22] BIEGLER-KÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al. AIM 2000, Version 2.0 [CP]. McMaster University, 2002.
- [23] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 16 Revision C. 01 [CP]. Pittsburgh, USA: Gaussian, Inc, 2019.
- [24] GORB L, LESZCZYNSKI J. Intramolecular proton transfer in mono- and dihydrated- tautomers of guanine: An ab initio post hartree-fock study[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120: 5024-5032.
- [25] 刘军,姜春旭,胡焯铭,等. 水液相环境下两性 $\alpha$ -丙氨酸Fe(II)配合物的构型反转[J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2021, 67(4): 375-385.

(责任编辑 张冰)