

水液相下 α -丙氨酸 Se(IV) 配合物手性翻转的 密度泛函理论研究*

乔朝阳¹, 刘芳², 张雪娇¹, 徐亚华³,
王旭², 杨清荟², 杨晓翠², 王佐成²

1. 白城师范学院计算机科学学院, 吉林 白城 137000
2. 白城师范学院物理学院, 吉林 白城 137000
3. 白城市中心医院心血管内科, 吉林 白城 137000

摘要: 采用密度泛函理论的 M06 和 MN15 方法, 结合极化连续介质的 SMD 模型方法, 研究了 S - α -丙氨酸 (S - α -Ala) 与 4 价硒 (Se(IV)) 配合物 (Se(IV)) 的手性翻转机理。反应通道研究发现, S - α -Ala·Se(IV) 可在 α -H 质子只以羰基 O 作媒介迁移; α -H 质子向羰基 O 迁移后, 质子再从氨基 N 向 α -C 迁移; 质子从质子化氨基向羰基 O 迁移后, α -H 质子再以氨基 N 作媒介迁移的 3 个通道上实现手性翻转。势能面计算表明: 第 3 个反应通道最具优势, 隐性水溶剂效应下的自由能垒是 227.6 kJ/mol, 来自于质子从氨基 N 向 α -C 迁移的过渡态; 显性水溶剂效应下的自由能垒是 155.6 kJ/mol, 来自于质子从质子化氨基 N 向羰基 O 迁移的过渡态。结果表明: 水液相下手性 α -Ala·Se(IV) 很难消旋, 其用于生命体同补 α -Ala 和 Se(IV) 有较好的安全性。

关键词: α -丙氨酸; 4 价硒; 密度泛函理论; 手性翻转; 能垒

中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2023)01-0149-12

Density function theoretical study on the chiral flip of α -alanine Se(IV) complex in water-liquid phase environment

QIAO Chaoyang¹, LIU Fang², ZHANG Xuejiao¹, XU Yahua³,
WANG Xu², YANG Qinghui², YANG Xiaocui², WANG Zuocheng²

1. College of Computer Science, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
2. College of Physics, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
3. Department of Cardiology, Baicheng Central Hospital, Baicheng 137000, China

Abstract: The chiral flip mechanism of S - α -alanine (S - α -Ala) and tetravalent selenium (Se(IV)) complexes (S - α -Ala·Se(IV)) was studied by means of M06 and MN15 methods based on density functional theory and SMD model method of polarized continuum. The study of reaction channels shows that S - α -Ala·Se(IV) can be transferred when the carbonyl O atom as the only medium of α -H proton; the proton transfers to α -C from amino group N after the α -H proton is transferred to carbonyl O atom;

* 收稿日期: 2021-12-31

录用日期: 2022-02-19

网络首发日期: 2022-06-07

基金项目: 全国大学生创新项目 (202110206011); 吉林省教育厅科学研究规划项目 (JJKH20210010KJ); 吉林省科技发展计划自然科学基金 (20130101131JC)

作者简介: 乔朝阳 (1969 年生) 男; 研究方向: 计算机应用化学, E-mail: qcy@bcnu.edu.cn

通信作者: 杨晓翠 (1965 年生), 女; 研究方向: 物理化学; E-mail: yxc@bcnu.edu.cn

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

(杨晓翠、王佐成为共同通信作者)

after the proton of protonated amino transfers to carbonyl O atom, α -H proton achieves chiral flip in three channels with amino group N as the medium of protolysis. Investigation on the potential energy surface shows that the third reaction channel has the most advantage, the free energy barrier is 227.6 kJ/mol under the effect of recessive solvent, it comes from the transient state of the proton moving from amino group N to α -C; Under the dominant solvent effect, the free energy barrier is 155.6 kJ/mol, it comes from the transient state of the proton moving from protonated amino group N to carbonyl O atom. The results show that chiral α -Ala·Se(IV) is difficult to racemize in water-liquid phase, and thus it is relatively safe to be used to supply α -Ala and Se(IV) for life simultaneously.

Key words: α -alanine; tetravalent selenium; density functional theory; chiral flip; energy barrier

硒(Se)是一种准金属,是生命体必需的微量元素,在生命体内主要是正四价态,有抗细胞氧化、抗机体衰老、抗病毒、预防心脑血管疾病等作用^[1]。硒缺乏会对生命体的多种重要器官功能产生不利影响,从而导致关节炎、心肌病、克山病和大骨节等疾病的发生^[2]。当生命体内硒缺乏时,日常膳食的补充无济于事,需利用药物补充^[3]。传统的补硒方法是用无机硒亚硒酸钠等,其进入生命体后硒较快地解离出来,可能导致体内硒超标,有潜在硒中毒的危险。研究表明,有机硒氨基酸硒中的硒不易解离,安全性好于无机硒^[4]。

α -丙氨酸是生命体中重要的手性氨基酸,是生命体内的重要配体。在生命体中其左旋体(*L*- α -Ala)是优构体,具有生物活性^[5]。*L*- α -Ala为配体的配合物可以在补充生命体所需微量元素的同时补充氨基酸,提高了生物吸收率^[6],*L*-丙氨酸硒配合物可能是同时补充*L*-丙氨酸和硒的很好的选择。

α -丙氨酸的手性特征使其金属配合物具有手性。然而,手性药的药理作用是药物分子通过与体内大分子间严格地手性识别和匹配实现的;不同手性的药物分子在代谢过程、毒性及活性等方面存在较大的差异,通常是一个有效,另一个则有负作用^[7-8]。例如,“沙利度胺”右旋体可以止吐和镇静,而左旋体则会致畸,其右旋体的消旋导致了“沙利度胺”事件^[9-10]发生。优构体能否向劣构体转化以及转化速率会严重影响其疗效,手性分子对映体翻转异构机理的研究对指导临床上的使用,以及指导实验上实现劣构体向优构体的转变均有重要意义。基于此,人们对 α -Ala金属配合物的对映体异构进行了较系统的研究,以往的研究^[11]表明,水液相下 α -Ala与 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Na^+ 等主族金属以及 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 和 Cu^{2+} 等过渡金属配合物

只能微量或痕量地消旋,这些配合物可以安全地给生命体同补 α -Ala和相应的金属元素。

目前, α -Ala·Se(IV)在水液相下手性翻转的理论研究鲜见报道。基于以往的研究经验^[12-13],本文研究了水液相下 α -Ala·Se(IV)的手性翻转机理,期望从手性分子旋光异构的角度说明临床使用 α -Ala·Se(IV)补充丙氨酸和硒是否具有安全性,同时为研究 α -Ala与其他准金属配合物的手性翻转提供借鉴经验。

1 计算方法

采用密度泛函理论中对过渡金属有较好表现的M06^[14]方法,结合自洽反应场理论的SMD^[15]方法,在6-311+G(d,p)基组水平全优化反应历程的三重态势能面上的驻点构象(计算表明本研究体系在三重态最稳定),吉布斯自由能热校正,在101.325 kPa压强和298.15 K温度下进行。通过对过渡态^[16]虚频振动模式的分析及进行内禀反应坐标(IRC)计算^[17],确认过渡态与期望的稳定点相连接。为获得精确的势能面,采用密度泛函理论的高精度计算过渡金属体系的MN15^[18]方法结合SMD模型,在6-311++G(2df,2pd)基组水平下计算单点能。自由能热校正与单点能之和作为总自由能,每段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。采用NBO 5.0程序^[19]中的自然键轨道(NBO)理论计算物种的NPA电荷,采用AIM 2000程序^[20]中的分子中的原子理论(AIM)分别计算成键临界点(BCP)、成环临界点(RCP)的电荷密度 ρ_{BCP} 、 ρ_{RCP} ,以及电荷密度的拉普拉斯值($\nabla^2\rho$),分析关键物种的成键特征。*S*- α -Ala与Se(IV)配位的配合物记作*S*- α -Ala·Se(IV),其在a和b通道异构共用的过渡态记作T1^{a(b)},中间体记作I1^{a(b)},其在a通道翻转异构的产物,记作*R*- α -Ala·Se(IV)^a;一个H₂O与*S*- α -Ala·Se(IV)的

Se(IV) 配位, 记作 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}$, 2 个水分子簇(2 聚水)与 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}$ 氢键作用, 记作 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$; 2 聚水在 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}$ 的上部、前部和后部, 分别记作 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2\text{u}}$ 、 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2\text{f}}$ 和 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2\text{r}}$, 其他体系表示法相似。文中计算工作采用 Gaussian16

程序^[21]。

2 结果与讨论

计算表明水液相下的 $\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 是 Se(IV) 与两性 $\alpha\text{-Ala}$ 的去质子化羧基 O 双齿螯合配合物的构象最稳定, 优化的水液相下的 $\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 配合物的手性对映体见图 1。

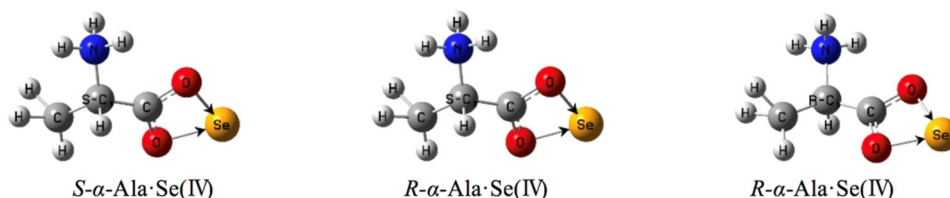


图1 $\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 手性对映体的几何构型

Fig. 1 Geometric conformation of $\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ chiral enantiomers

本文将 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 作为反应物, 研究其手性翻转。水液相下 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 的手性翻转反应是在水溶剂的强极性以及水分子(簇)的共同作用下进行的。以往的研究表明, 水分子(簇)与金属离子的配位对非氢迁移反应能垒的影响不大^[22], 只与底物氢键作用但没参与反应的水分子(簇)对反应能垒影响也很小^[23]。基于单分子异构反应过程中氢迁移能垒高于或远高于非氢迁移过程的能垒, 为使问题讨论清晰简洁, 先讨论在水溶剂的强极性作用下(隐性溶剂效应) $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 的手性翻转, 后讨论其在水溶剂的极性下(显性溶剂效应)手性翻转过程中的质子迁移过程。

2.1 隐性水溶剂效应下 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 的手性翻转

隐性水溶剂效应下 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 手性翻转的 3 个通道 a、b 和 c 的反应历程见图 2, 反应的自由能势能面见图 3。为节省篇幅, 对重要的质子迁移过程做详细的讨论, 对非氢迁移过程只做一般讨论。

2.1.1 a 和 b 通道

1) a 和 b 通道共用的基元反应

第 1 基元。 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 经氢迁移的过渡态 $\text{T1}^{\text{a(b)}}$, H13 沿过渡态矢量的负向从 α -碳 1C 迁移到羧基 O11, 构型异构成中间体 $\text{II}^{\text{a(b)}}$ 。NPA 电荷计算表明, 从 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 经 $\text{T1}^{\text{a(b)}}$ 到 $\text{II}^{\text{a(b)}}$, H13 的电荷量从 0.422 e 变为 0.612 e, 再变为 0.661 e, 此基元是质子迁移过程。

从 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 到 $\text{T1}^{\text{a(b)}}$, C1—H13 键从

0.112 3 nm 拉伸至 0.153 9 nm, ρ_{BCP} 从 0.255 1 a.u. 减小到 0.088 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.843 2 变为 -0.039 9, 共价键减弱; C1—H13—O11—C9 的 ρ_{RCP} 从 0 a.u. 增加到 0.063 1 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0 变为 0.227 2, $\text{T1}^{\text{a(b)}}$ 成环; O11—Se14 键从 0.185 1 nm 拉伸至 0.204 2 nm, 配位键减弱; 二面角 N6—C1—C4—C9 从 132.0° 增加到 164.1°, C9—C1 右视顺时针旋转 98.3°, $\text{T1}^{\text{a(b)}}$ 产生的能垒是 140.3 kJ/mol。

140.3 kJ/mol 比水液相下 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}$ 手性翻转的此基元反应能垒 247.9 kJ/mol^[24] 显著降低, 说明 Se(IV) 的配位对此基元反应起了极好的催化作用。主要原因有 3 个: 一是 Se(IV) 的配位使 C1—H13 键长从 0.109 2 nm^[24] 拉伸至 0.112 3 nm, C1—H13 键被活化; 二是 Se(IV) 的配位使 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 到 $\text{T1}^{\text{a(b)}}$ 过程的 C4—C1 和 N6—C1 键长缩短, 共价键增强, 体系释放能量; 三是基元反应的 H13 质子迁移方向与偶极矩矢量相反, 体系的电场力对质子迁移做正功。

从图 3 可以看出, $\text{II}^{\text{a(b)}}$ 在势阱的底部, 其稳定性远好于 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 。原因有 2 个: 一是与 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 比较, $\text{II}^{\text{a(b)}}$ 的 N6—C1—C4—C9—H12—H2 共面, C1—C9—O11—O10—Se14—H13 共面, 形成了 2 个超共轭大 π 键, 而 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 只是 C9—O11—Se14—C10 形成了大 π 键; 二是与 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 比较, 对应的骨架原子间距除了 C1—C9 变化很小, 其他均显著地缩小, C4—C1 键长从 0.147 8 nm 缩小至 0.138 1 nm, ρ_{BCP} 从 0.267 7 a.u. 增加到 0.318 5 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.681 7 变为 -0.984 4, 共价键增强; N6—C1 键长从 0.147 4 nm 缩小至

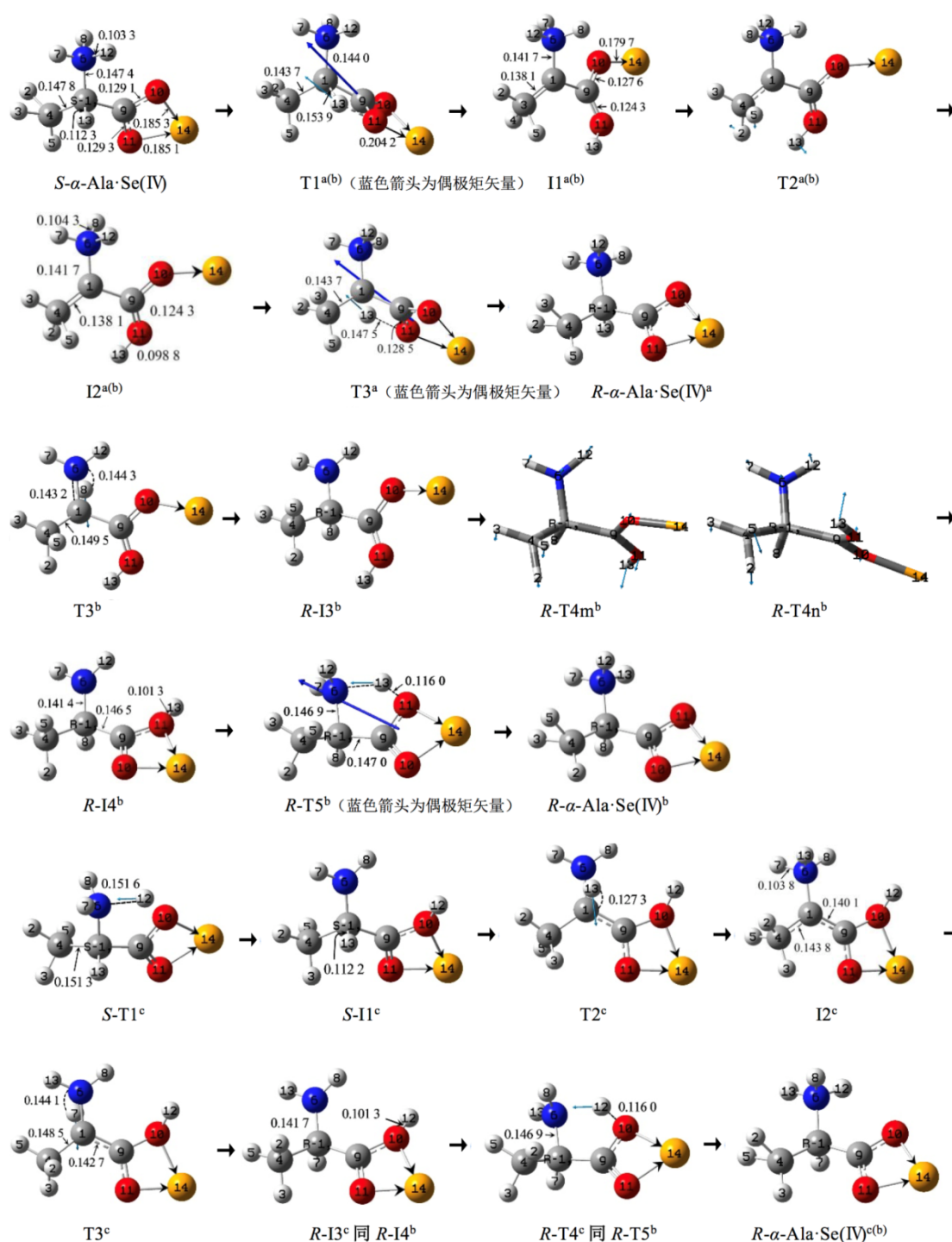


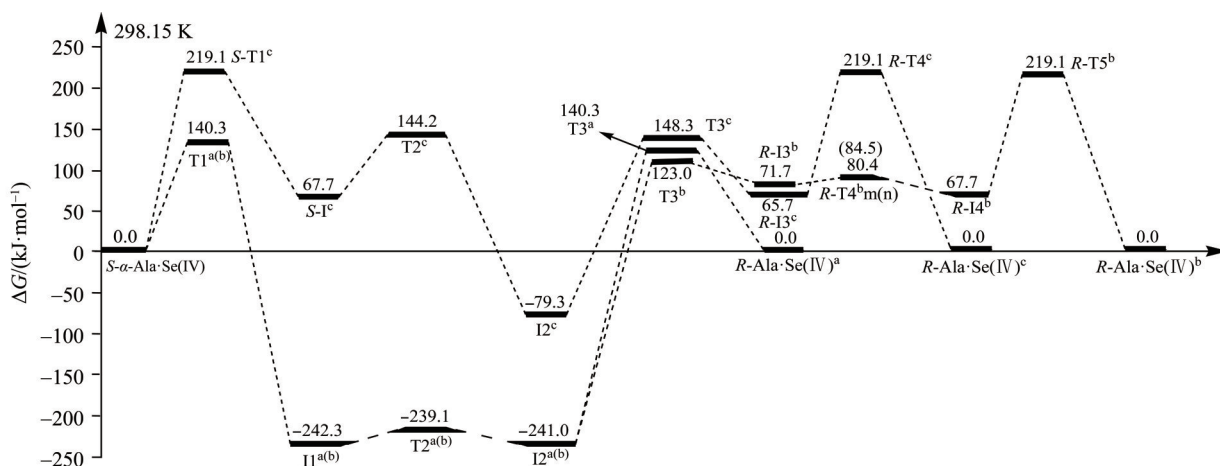
图 2 隐性溶剂效应下, $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 手性翻转反应的历程 (键长单位: nm)

Fig. 2 Reaction process of $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ chiral flip under the effect of recessive solvent (Bond length unit: nm)

0.141 7 nm, ρ_{BCP} 从 0.257 3 a.u. 增加到 0.304 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.671 6 变为 -1.028 1, 共价键增强; C9—O11 键长从 0.129 3 nm 缩小至 0.124 3 nm, ρ_{BCP} 从 0.349 5 a.u. 增加到 0.379 1 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.514 1 变为 -0.039 9, 共价键增强; C9—O10 键长从 0.129 1 nm 缩小至 0.127 6 nm, ρ_{BCP} 从 0.350 5 a.u. 增加到

0.359 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.498 9 变为 -0.177 3, 共价键增强; O10—Se14 键长从 0.185 3 nm 缩小至 0.179 7 nm, 配位键增强。

第 2 基元。I1^{a(b)} 经过渡态 T2^{a(b)}, C9—C1 右视逆时针旋转 50.9°, 构象异构成 I2^{a(b)}。经过此过程, H13 从纸面外进到纸面内, 为其在纸面内向 α -碳

图3 隐性溶剂效应下, S - α -Ala·Se(IV)手性翻转反应的自由势能能面Fig. 3 The free energy potential surface of S - α -Ala·Se(IV) chiral flip reaction under the effect of recessive solvent

1C 迁移创造了空间条件。从 $I1^{a(b)}$ 到 $T2^{a(b)}$ 过程, C9—C1 右视逆时针旋转 39.3° , 化学键的内旋转所需能量很少, $T2^{a(b)}$ 产生的能垒只有 3.2 kJ/mol 。

2) a 通道专属的反应

第3基元。此基元反应与第一基元镜像对称, $I2^{a(b)}$ 经 H 质子迁移的过渡态 $T3^a$, H13 沿过渡态矢量的正方向从 O11 迁移到 α -碳 1C, 构型异构成产物 R - α -Ala·Se(IV)^a。结构分析表明: 至此, S - α -Ala·Se(IV) 在 a 通道实现了手性对映体的翻转。

从 $I2^{a(b)}$ 到 $T3^a$, O11—H13 键从 0.0988 nm 拉伸至 0.1475 nm , ρ_{BCP} 从 0.3111 a.u. 减小到 0.0827 a.u. , 其 $\nabla^2\rho$ 从 -2.1556 变为 0.0878 , 共价键断裂, 变为氢键作用; C4—C1 键从 0.1381 nm 拉伸至 0.1437 nm , ρ_{BCP} 从 0.3186 a.u. 减小到 0.2796 a.u. , $\nabla^2\rho$ 从 -0.9844 变为 -0.7367 , 共价键减弱; C9—O11 键从 0.1243 nm 拉伸至 0.1285 nm , ρ_{BCP} 从 0.3791 a.u. 减小到 0.3594 a.u. , $\nabla^2\rho$ 从 -0.0739 变为 -0.2910 , 共价键减弱; C1—H13—O11—C9 的 ρ_{RCP} 从 0 a.u. 增加到 0.0631 a.u. , $\nabla^2\rho$ 从 0 变为 0.2272 , $T3^a$ 成环。一个共价键的断裂、2 个共价键明显地减弱, 从 $I2^{a(b)}$ 到 $T3^a$ 过程体系的 H8—N6—C1—C4—C9—H3 超共轭大 π 键被破坏, 再加上从 $I2^{a(b)}$ 到 $T3^a$ 过程的 H13 质子迁移方向与偶极矩矢量大致相同, 质子迁移还要克服体系的电场力做负功, 使得从 $I2^{a(b)}$ 到 $T3^a$ 过程所需能量很多, 导致 $T3^a$ 产生了 381.3 kJ/mol 的能垒。

381.3 kJ/mol 比水液相下 S - α -Ala 手性翻转的此基元反应能垒 115.9 kJ/mol [24] 显著升高, 说明 Se(IV) 的配位对此基元反应起了显著的负催化作用。主要原因是 Se(IV) 的配位使 $I2^{a(b)}$ 的稳定性显

著增加以及 O11—H13 键被严重钝化, 为节省篇幅, 详细的电子结构数据从略。

该能垒如此之高, 远高于 $T1^{a(b)}$ 产生的能垒 140.3 kJ/mol 。主要原因是 $I2^{a(b)}$ 的 O11—H13 键红外振动频率 (3606.3 cm^{-1}) 远远高于 S - α -Ala·Se(IV) 的 C1—H13 键红外振动频率 (2810.8 cm^{-1}), $I2^{a(b)}$ 的 O11—H13 键严重钝化, 其被拉伸断裂需要很多的能量。

3) b 通道专属的反应

第3基元。 $I2^{a(b)}$ 经 H 质子 (NPA 电荷计算表明, 此时迁移的也是质子) 迁移的过渡态 $T3^b$, H8 质子沿过渡态矢量的正方向在纸面里从 N6 迁移到 1C, 构型异构成中间体 R -13^b。至此, S - α -Ala·Se(IV) 在 b 通道实现了手性翻转。

从 $I2^{a(b)}$ 到 $T3^b$ 过程, N6—H8 键长从 0.1043 nm 拉伸至 0.1443 nm , ρ_{BCP} 从 0.3045 a.u. 减小到 0 a.u. , $\nabla^2\rho$ 从 -1.6809 变为 0 , 共价键断裂; N6—C1 键长从 0.1417 nm 拉伸至 0.1432 nm , ρ_{BCP} 从 0.3046 a.u. 减小到 0.2730 a.u. , $\nabla^2\rho$ 从 -1.0281 变为 -0.7061 , 共价键减弱; C4—C1 键从 0.1381 nm 拉伸至 0.1432 nm , ρ_{BCP} 从 0.3186 a.u. 减小到 0.2488 a.u. , $\nabla^2\rho$ 从 -0.9844 变为 -0.5899 , 共价键减弱。相似于 a 通道的第3基元, 此过程的一个共价键断裂、2 个共价键变弱以及体系的 N6—C1—C4—C9 大 π 键被破坏, 使得 $T3^b$ 产生了 364.2 kJ/mol 的能垒。

该能垒如此之高, 远高于 $T1^{a(b)}$ 产生的能垒 140.3 kJ/mol 。主要原因是 $I2^{a(b)}$ 的 N6—H8 键红外振动频率 (3262.8 cm^{-1}) 远远高于 S - α -Ala·Se(IV) 的 C1—H13 键红外振动频率 (2810.8 cm^{-1}), $I2^{a(b)}$ 的 N6—H8 键严重钝化, 其被拉伸断裂需要很多的

能量。

第 4 基元。 $R-I3^b$ 经 $C9-C1$ 旋转的过渡态 $R-T4m^b$ 或 $R-T4n^b$, $C9-C1$ 右视逆(或顺)时针旋转 61.9° (或 74.1°), 构象异构成 $R-I4^b$ 。化学键的内旋转所需能量很少, $R-T4m^b$ 和 $R-T4n^b$ 产生的能垒分别是 8.7 和 12.8 kJ/mol。

第 5 基元。 $R-I4^b$ 经 $H13$ 向 $N6$ 迁移的过渡态 $R-T5^b$, $H13$ 沿过渡态矢量的正方向从羰基氧 $O11$ 迁移到氨基氮 $N6$ (NPA 电荷计算表明, 此过程迁移的是质子), 构型异构成产物 $R-\alpha-Ala \cdot Se(IV)^b$ 。结构分析表明, 至此, $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 在 b 通道实现了手性对映体的翻转。

从 $R-I4^b$ 到 $R-T5^b$, $O11-H13$ 键长从 0.101 3 nm 拉伸至 0.116 0 nm, ρ_{BCP} 从 0.273 2 a.u. 减小到 0.178 5 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -2.096 8 变为 -0.660 2, 共价键减弱; $N6-C1$ 键长从 0.141 4 nm 拉伸至 0.146 9 nm, ρ_{BCP} 从 0.281 9 a.u. 减小到 0.251 8 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.741 2 变为 -0.591 8, 共价键减弱; $C1-C9$ 键长从 0.146 5 nm 拉伸至 0.147 0 nm, ρ_{BCP} 从 0.271 8 a.u. 减小到 0.260 8 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.739 7 变为 -0.681 5, 共价键减弱; $N6-C1$ 俯视顺时针旋转 81.0° , $C9-C1$ 右视逆时针旋转 6.5° ; $N6-C1-C9-O11-H13$ 的 ρ_{RCP} 从 0 a.u. 增加到 0.039 3 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0 变为 0.358 5, 过渡态的 $N6-C1-C9-O11-H13$ 成环。虽然 $R-T5^b$ 成环, 但 3 个共价键的拉伸以及 2 个化学键的内旋转, 再加上从 $R-I4^b$ 到 $R-T5^b$ 过程是 $H13$ 质子迁移方向与偶极矩矢量成锐角, 质子迁移还要抵抗体系的电场力做负功, 需要很多能量, 这使 $R-T5^b$ 产生了 151.4 kJ/mol 的能垒。

从 $R-I4^b$ 到 $R-T5^b$ 的 $O11-H13$ 键长的拉伸 (0.014 7 nm), 远低于从 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 到 $T1^{a(b)}$ 的 $C1-H13$ 键的拉伸 (0.041 6 nm), 但 $R-T5^b$ 产生的能垒 (151.4 kJ/mol) 高于 $T1^{a(b)}$ 产生的能垒 (140.3 kJ/mol), 原因是 $R-I4^b$ 的 $O11-H13$ 键红外振动频率 ($3\ 204.2\text{ cm}^{-1}$) 高于 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 的 $C1-H13$ 键红外振动频率许多 ($2\ 810.8\text{ cm}^{-1}$), $R-I4^b$ 的 $O11-H13$ 键比 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 的 $C1-H13$ 键严重钝化。

2.1.2 c 通道 第 1 基元。 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 经 $H12$ 向 $O10$ 迁移的过渡态 $S-T1^c$, $H12$ 沿过渡态矢量的负方向从 $N6$ 迁移到 $O10$, 构型异构成 $S-II^c$ 。NPA 电荷计算表明, 从 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 经 $S-T1^c$ 到 $S-II^c$, $H12$ 的电荷量从 0.508 e 变为 0.636 e, 再变为 0.709 e, 此基元反应是质子迁移过程。

从 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 到 $S-T1^c$, $N6-H12$ 键长从

0.103 3 nm 拉伸至 0.151 6 nm, ρ_{BCP} 从 0.316 9 a.u. 减小到 0.086 2 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -1.757 6 变为 -0.005 6, 共价键几乎断裂; $C1-C4$ 键长从 0.147 8 nm 拉伸至 0.151 3 nm, ρ_{BCP} 从 0.267 8 a.u. 减小到 0.236 0 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.681 7 变为 -0.517 6, 共价键显著减弱; $C9-C1$ 右视顺时针旋转 10.3° , $N6-C1$ 俯视逆时针旋转 40.9° ; $N6-C1-C9-O10-H12$ 的 ρ_{RCP} 从 0 a.u. 增加到 0.039 3 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0 变为 0.358 5, 过渡态的 $N6-C1-C9-O10-H12$ 成环。虽然 $S-T1^c$ 成环, 但 1 个共价键的大幅拉伸几乎断裂、1 个共价键的显著减弱以及 2 个化学键的内旋转, 使 $S-T1^c$ 产生了 219.1 kJ/mol 的能垒。

$S-T1^c$ 产生的能垒如此之高, 比水液相下 $S-\alpha-Ala$ 手性翻转的此基元反应能垒 20.6 kJ/mol^[24] 显著升高, 说明 $Se(IV)$ 的配位对此基元反应起了极其显著的负催化作用。主要原因是 $Se(IV)$ 的配位使 $N6-H12$ 键从 0.108 3 nm^[24] 缩短至 0.103 3 nm, 红外振动频率从 $3\ 010.2\text{ cm}^{-1}$ 蓝移到 $3\ 533.9\text{ cm}^{-1}$, $N6-H12$ 键被严重钝化, 并且 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 到 $S-T1^c$ 过程, $N6-H12$ 键几乎断裂。

$S-T1^c$ 产生的能垒远高于 $T1^{a(b)}$ 产生的能垒 (140.3 kJ/mol) 许多, 原因有 2 个: 一是 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 的 $N6-H12$ 键红外振动频率 ($3\ 433.9\text{ cm}^{-1}$) 比其 $C1-H13$ 键红外振动频率大许多 ($2\ 810.8\text{ cm}^{-1}$), $N6-H12$ 键比 $C1-H13$ 键严重钝化; 二是从 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 到 $S-T1^c$ 过程 $N6-H12$ 键长的拉伸 (0.048 3 nm) 大于从 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 到 $T1^{a(b)}$ 的 $C1-H13$ 键的拉伸 (0.041 6 nm)。

第 2 基元。 $S-II^c$ 经氢迁移的过渡态 $T2^c$, $H13$ 沿过渡态矢量的负向从 Ic 迁移到 $N6$, 构型异构成中间体 $I2^c$ 。NPA 电荷计算表明, 此过程是 $H13$ 质子迁移过程。

从 $S-II^c$ 到 $T2^c$, $C1-H13$ 键从 0.112 2 nm 拉伸至 0.127 3 nm, ρ_{BCP} 从 0.253 8 a.u. 减小到 0.166 4 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.831 2 变为 -0.875 0, 共价键减弱; $T2^c$ 产生的能垒是 76.5 kJ/mol。该能垒比水液相下 $S-\alpha-Ala$ 手性翻转的此基元反应能垒 121.6 kJ/mol^[11] 显著降低, 说明 $Se(IV)$ 的配位对此基元反应起了极好的催化作用。主要原因是 $Se(IV)$ 的配位使 $C1-H13$ 键长从 0.109 8 nm^[11] 拉伸至 0.112 2 nm, $C1-H13$ 键被活化。从势能面图可以看出, $I2^c$ 的稳定性好于 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$, 原因是与 $S-\alpha-Ala \cdot Se(IV)$ 相比较, $I2^c$ 的 $N6-C1-C4-C9-O11-O10-Se14$ 共面, 形成了共轭大 π 键。

第3基元。I2°经氢迁移的过渡态 T3°, H7在纸面里沿过渡态矢量的正向从 N6 迁移到 C1, 构型异构成中间体 R-I3°。此过程与第2基元对称, 迁移的 H7 也是氢质子。

从 I2°到 T3°过程, N6—H7 键从 0.103 8 nm 拉伸至 0.144 1 nm, ρ_{BCP} 从 0.309 2 a.u. 减小到 0 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -1.721 5 变为 0, 共价键断裂; C4—C1 键从 0.143 8 nm 拉伸至 0.148 5 nm, ρ_{BCP} 从 0.278 7 a.u. 减小到 0.250 3 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.735 2 变为 -0.596 2, 共价键减弱; C1—C9 键从 0.140 1 nm 拉伸至 0.142 7 nm, ρ_{BCP} 从 0.307 3 a.u. 减小到 0.292 7 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.874 7 变为 -0.810 0, 共价键减弱; N6—C1—C4—C9—O11—O10—Se14 共面程度减小, 大 π 键被削弱。此过程 1 个共价键断裂、2 共价键减弱再加上 1 个大 π 键被削弱, 需要很多能量, 使 T3° 产生了 227.6 kJ/mol 能垒。这比水液相下 S - α -Ala 手性翻转的此基元反应能垒 114.6 kJ/mol^[24] 显著升高, 说明 Se(IV) 的配位对此基元反应起了显著的负催化作用。主要原因是 Se(IV) 的配位使 I2° 的 N6—H13 键的红外振动频率显著蓝移, 共价键被严重钝化。为节省篇幅, 详细的电子结构数据从略。

结构分析表明, R-I3° 同于 R-I4^b, 其经过与 R-T5^b 相同的过渡态 R-T4°, 异构得到与 S - α -Ala·Se(IV) 镜像对称的产物 R- α -Ala·Se(IV)^c, 记作 R- α -Ala·Se(IV)^{c(b)}, 此基元的能垒是 151.4 kJ/mol。讨论见 b 通道第 5 基元, 这里从略。

纵观图 2~3 可以看出, T2^{a(b)} 和 I2° 分别是 a 和 c 通道的对称点, S - α -Ala·Se(IV) 在这两个通道的异构展现了手性对映体翻转异构的内在与外在的对称美。

从图 3 可以看出, 隐性水溶剂效应下反应通道 c 最具优势, 第 1 决速步骤的吉布斯自由能垒是 227.6 kJ/mol, 来自于第 3 个过渡态 T3°; 第 2 决速步骤的吉布斯自由能垒是 219.1 kJ/mol, 来自于第 1 个过渡态 S-T1°。

2.2 显性水溶剂效应下 S - α -Ala·Se(IV) 手性翻转的主要历程

水液相下的水分子多数是以水簇的形式存在, 少数以单分子存在。以往的研究表明, 水簇或单个水分子与金属离子配位对反应能垒的影响很小^[25]; 2 聚水和 3 聚水做质子转移媒介时质子转移的能垒一般相差很小^[26]。因此, 本工作只考察单个 H₂O 分子与 S - α -Ala·Se(IV) 的 Se 配位, 对质子迁移反应主要考察 2 聚水做质子转移媒介的情况。对

于配位水个数的选取, 水分子与氨基酸金属配合物中金属的作用是动态配位键, 2 个、3 个和 4 个水分子等与金属配位的配合物分布并不占优势, 而是 1 个水分子与金属配位的配合物分布最高^[12-13]。对本体系的计算表明, 只是 1 个 H₂O 与 Se(IV) 配位的体系最稳定, 分布最高, 再考虑到只与底物氢键作用但没参与反应的水分子(簇)对反应能垒影响也很小^[23], 本节只考察 1 个 H₂O 与 Se(IV) 配位的配合物在 2 聚水作用下的氢迁移反应。

2.2.1 a 和 b 通道 2 聚水做氢迁移媒介, 水液相下 S - α -Ala·Se(IV)←H₂O 在 a 和 b 通道手性翻转过程的氢迁移反应历程见图 4, 反应的势能面见图 5。

1) a 和 b 通道公用的第 1 基元反应

2 聚水与 S - α -Ala·Se(IV)←H₂O 的 H13 和 O11 氢键作用形成络合物 S - α -Ala·Se(IV)←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)}m, 经 3 质子(NPA 电荷计算表明, 此过程是 H 质子迁移)协同迁移的过渡态 T1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)}, 实现了质子从 C1 向 O11 的净迁移, 异构成中间体 I1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)}。IRC 计算表明, T1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 靠近反应物, 是前期过渡态, 此基元反应是 3 质子协同非同步迁移。

从 S - α -Ala·Se(IV)←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 到 T1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)}, C1—H13 键从 0.118 9 nm 拉伸至 0.122 5 nm, ρ_{BCP} 从 0.249 1 a.u. 减小到 0.168 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 始终为负值, 共价键减弱; O18—H19 和 O21—H23 分别从 0.100 9 和 0.099 0 nm 拉伸至 0.132 6 和 0.099 8 nm, ρ_{BCP} 从 0.315 8 和 0.348 9 a.u. 减小到 0.108 6 和 0.320 1 a.u., $\nabla^2\rho$ 始终为负值, 共价键减弱; C1—H13—O18—H19—O21—H23—O11—C9 的 ρ_{RCP} 从 0.004 2 a.u. 增加到 0.005 1 a.u., $\nabla^2\rho$ 为正值, 八元环 π 键作用增强, 说明 T1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 过渡态较稳定; 二面角 N6—C1—C4—C9 从 118.3° 变为 139.2°, 这些变化使 T1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 产生了 119.3 kJ/mol 的能垒。这与不考虑水分子(簇)作用的 T1^{a(b)} 产生的能垒 140.3 kJ/mol 相比较明显降低, 说明水分子(簇)起了较好的催化作用。主要原因有 2 个: 一是 2 聚水与 S - α -Ala·Se(IV) 的氢键作用活化了 C1—H13 键, 二是 2 聚水作用下的过渡态 T1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 有较稳定的八元环存在, 其相对于 S - α -Ala·Se(IV)←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 变得稳定。

对 I1←H₂O·(H₂O)₂f^{a(b)} 的关键点电荷密度分析表明, (H₂O)₂ 与 I1←H₂O 之间是氢键作用, C1—H13—O18—H19—O21—H23—O11—C9 存在 π 键

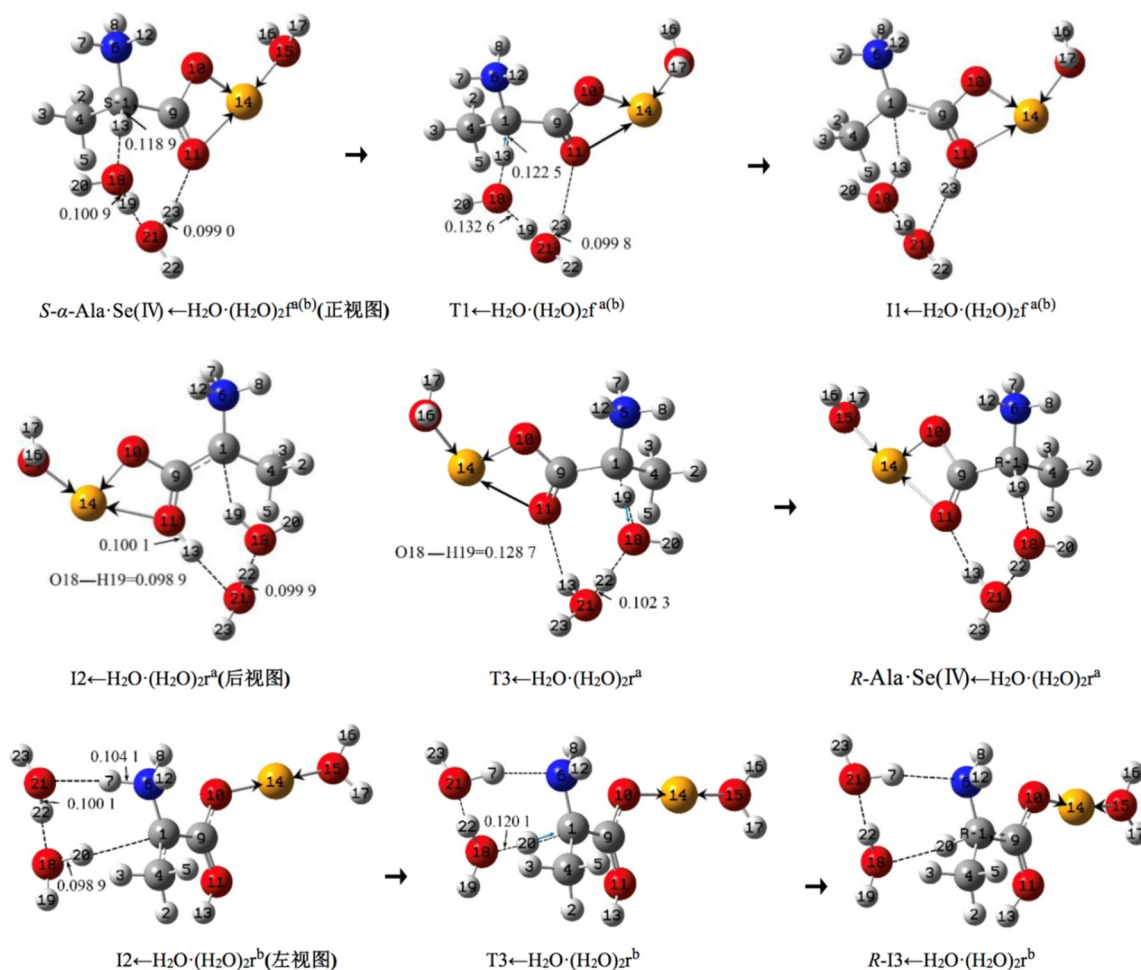


图 4 显性溶剂效应下, $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 在 a 和 b 通道手性翻转反应的主要历程 (键长单位: nm)

Fig. 4 The main reaction process of $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ chiral flip in channel a and b under the effect of dominant solvent (Bond length unit: nm)

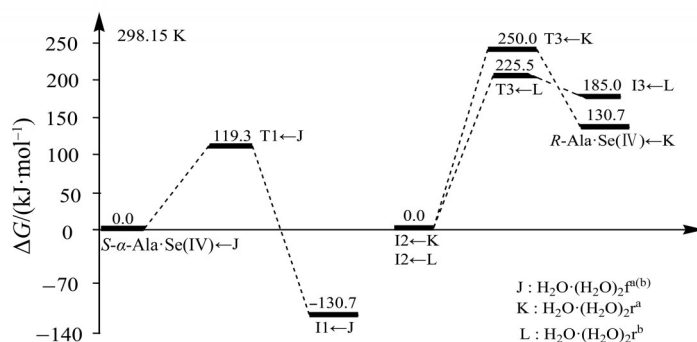


图 5 显性溶剂效应下, $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 在 a 和 b 通道手性翻转反应的自由能势能面

Fig. 5 The free energy potential surface of $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ chiral flip reaction in channel a and b under the effect of dominant solvent

作用, $\text{I1}\leftarrow\text{H}_2\text{O}$ 的骨架原子之间存在较强的大 π 键作用, 从而导致 $\text{I1}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{f}^{(b)}$ 很稳定, 处在势能面的底部。

2) a 通道专属的第 3 基元反应

2 聚水与 $\text{I2}\leftarrow\text{H}_2\text{O}$ 的 H13 和 C1 氢键作用形成的中间体反应物络合物 $\text{I2}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{r}^a$, 经 3 质子

(NPA 电荷计算表明, 此基元的迁移是 H 质子) 协同非同步迁移的过渡态 $\text{T3}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{r}^a$, 实现了 H 质子在纸面里从 O11 向 C1 的净迁移, 异构成产物配合物 $\text{R-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{r}^a$ 。结构分析表明, $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}\leftarrow\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{f}^{(b)}$ 在 a 通道实现了手性对映体的翻转, 亦即 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 实现了

手性对映体翻转异构。IRC计算表明, $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^a$ 靠近产物, 是晚期过渡态。

从 $I2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^a$ 到 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^a$ 过程, $O11-H13$ 从 0.100 1 nm 拉伸断裂, ρ_{BCP} 从 0.331 0 a.u. 减小到 0.002 1 a.u., $\nabla^2 \rho$ 从负值变正值, $O11-H13$ 间的共价键断裂变为氢键作用; $O21-H19$ 从 0.099 9 nm 拉伸至 0.102 3 nm, ρ_{BCP} 从 0.340 8 a.u. 减小到 0.200 9 a.u., $\nabla^2 \rho$ 始终为负, 共价键减弱; $O18-H19$ 从 0.098 9 nm 拉伸至 0.128 7 nm, ρ_{BCP} 从 0.352 8 a.u. 减小到 0.190 7 a.u., $\nabla^2 \rho$ 始终为负, 共价键减弱; $C1-H19-O18-H22-O21-H13-O11-C9$ 的 ρ_{RCP} 从 0.002 8 a.u. 增加到 0.003 9 a.u., $\nabla^2 \rho$ 为正值, 八元环 π 键作用有所增强, $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^a$ 过渡态成环; 结构分析表明, 此过程 $I2 \leftarrow H_2O$ 骨架原子的大 π 键作用被破坏。3 个化学键的拉伸和断裂以及骨架原子的大 π 键作用被破坏需要很多的能量, $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^a$ 产生了 250.0 kJ/mol 的内禀能垒。该能垒远远小于 $T3^a$ 产生的能垒 381.3 kJ/mol, 说明 2 聚水对此基元反应有很好的催化作用。原因与本节的第 1 基元相似, 2 聚水的氢键作用活化了 $O11-H13$ 键以及过渡态成环, 这使反应能垒被降低。

3) b 通道专属的第 3 基元反应

2 聚水与 $I2 \leftarrow H_2O$ 的 H7 和 C1 氢键作用形成的中间体反应物络合物 $I2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$, 经过渡态 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$, 实现了 H 质子 (NPA 电荷计算表明, 迁移的是 H 质子) 在纸面里从 N6 向 C1 的净迁移, 异构成 R-型中间体 $R-I3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$, $S-\alpha$ -Ala-Se(IV) $\leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^{(b)}$ 在 b 通道实现手性翻转。

从 $I2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$ 到 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$, $N6-H7$ 、 $O21-H22$ 和 $O18-H20$ 从 0.104 1、0.100 1 和 0.098 9 nm 分别拉伸至 0.200 6、0.169 5 和 0.120 1 nm, ρ_{BCP} 计算表明, 共价键 $N6-H7$ 和 $O21-H22$ 拉伸断裂; $O18-H20$ 的 ρ_{BCP} 从 0.349 5 a.u. 减小到 0.150 0 a.u., $\nabla^2 \rho$ 始终为负, 共价键变弱; $N6-C1-H20-O18-H22-O21-H7$ 的 ρ_{RCP} 从 0.002 8 a.u. 增加到 0.004 9 a.u., $\nabla^2 \rho$ 始终为正值, 七元环的 π 键作用有所增强, 过渡态 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$ 成 7 元环; 结构分析表明, 此过程 $I2 \leftarrow H_2O$ 骨架原子的大 π 键作用被破坏。2 个化学键的断裂、1 个化学键的拉伸以及骨架原子的大 π 键作用被破坏需要很多的能量, 这些变化使 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^b$ 产生了 225.5 kJ/mol 的能垒。该能垒远低于 $T3^b$ 产生的能垒 364.2 kJ/mol, 说明 2 聚水对此基

元反应有很好的催化作用。原因与本节的第 1 基元相似, 2 聚水的氢键作用活化了 $N6-H7$ 键以及过渡态成环, 从而降低了反应能垒。

2.2.2 c 通道 2 聚水做氢迁移媒介, 水液相下 $S-\alpha$ -Ala-Se(IV) $\leftarrow H_2O$ 在 c 通道手性翻转过程的氢迁移反应历程见图 6, 反应的势能面见图 7, 下面分别给予讨论。

第 1 基元。2 聚水与 $S-\alpha$ -Ala-Se(IV) $\leftarrow H_2O$ 的 H12 和 O10 氢键作用形成的反应物络合物 $S-\alpha$ -Ala-Se(IV) $\leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$, 经 3 质子协同非同步迁移的过渡态 $S-T1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$ (NPA 电荷计算表明此过程迁移的是 H 质子), 异构成中间体产物 $S-I1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$, 实现了质子从氨基 N 向羰基 O 的净迁移。从 $S-\alpha$ -Ala-Se(IV) $\leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$ 到 $S-T1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$, $N6-H12$ 键从 0.104 9 nm 拉伸至 0.120 7 nm, ρ_{BCP} 从 0.308 5 a.u. ($\nabla^2 \rho < 0$) 减小到 0.180 3 ($\nabla^2 \rho < 0$), 共价键作用减弱; $O18-H20$ 键从 0.098 7 nm 拉伸至 0.163 2 nm, ρ_{BCP} 从 0.351 9 a.u. ($\nabla^2 \rho < 0$) 减小到 0.105 2 a.u. ($\nabla^2 \rho > 0$), 共价键断裂为氢键作用; $O21-H23$ 键从 0.099 0 nm 拉伸至 0.175 2 nm, ρ_{BCP} 从 0.347 9 a.u. ($\nabla^2 \rho < 0$) 减小到 0.103 9 a.u. ($\nabla^2 \rho > 0$), 共价键断裂为氢键作用; $C1-N6-H12-O18-H20-O21-H23-O10-C9$ 的 ρ_{RCP} 从 0.002 5 a.u. 增加到 0.009 9 a.u. ($\nabla^2 \rho > 0$), 过渡态 $S-T1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$ 成环。两个共价键的断裂和一个共价键的拉伸需要一定的能量, $S-T1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^c$ 产生的内禀能垒是 155.6 kJ/mol。该能垒与 $S-T1^c$ 产生的能垒 219.1 kJ/mol 相比较明显降低, 说明水分子簇起了较好的催化作用。原因是 2 聚水的氢键作用活化了 $N6-H12$ 键, 再加上过渡态的成环增加了过渡态的相对稳定性, 从而降低了反应能垒。

第 2 基元。2 聚水与 $S-I1 \leftarrow H_2O$ 的 H13 和 N6 氢键作用形成的络合物 $S-I1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^c$, 经迁移过渡态 $T2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^c$, 实现了质子从 C1 向 N6 的净迁移, 异构成中间体配合物 $I2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^c$ 。 $T2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^c$ 是早期过渡态。从 $S-I1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^c$ 到 $T2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^c$, $C1-H13$ 从 0.112 8 nm 拉伸至 0.143 6 nm, ρ_{BCP} 从 0.268 1 a.u. 减小到 0.120 0 a.u., $\nabla^2 \rho$ 始终为负值, 共价键 $C1-H13$ 减弱; $O18-H20$ 从 0.100 1 nm 拉伸至 0.109 2 nm, ρ_{BCP} 从 0.325 1 a.u. 稍降到 0.310 0 a.u., $\nabla^2 \rho$ 始终为负值, 共价键稍有减弱; $O21-H22$ 从 0.099 8 nm 拉伸至 0.100 1 nm, ρ_{BCP} 从 0.320 2 a.u. 微降到 0.318 8

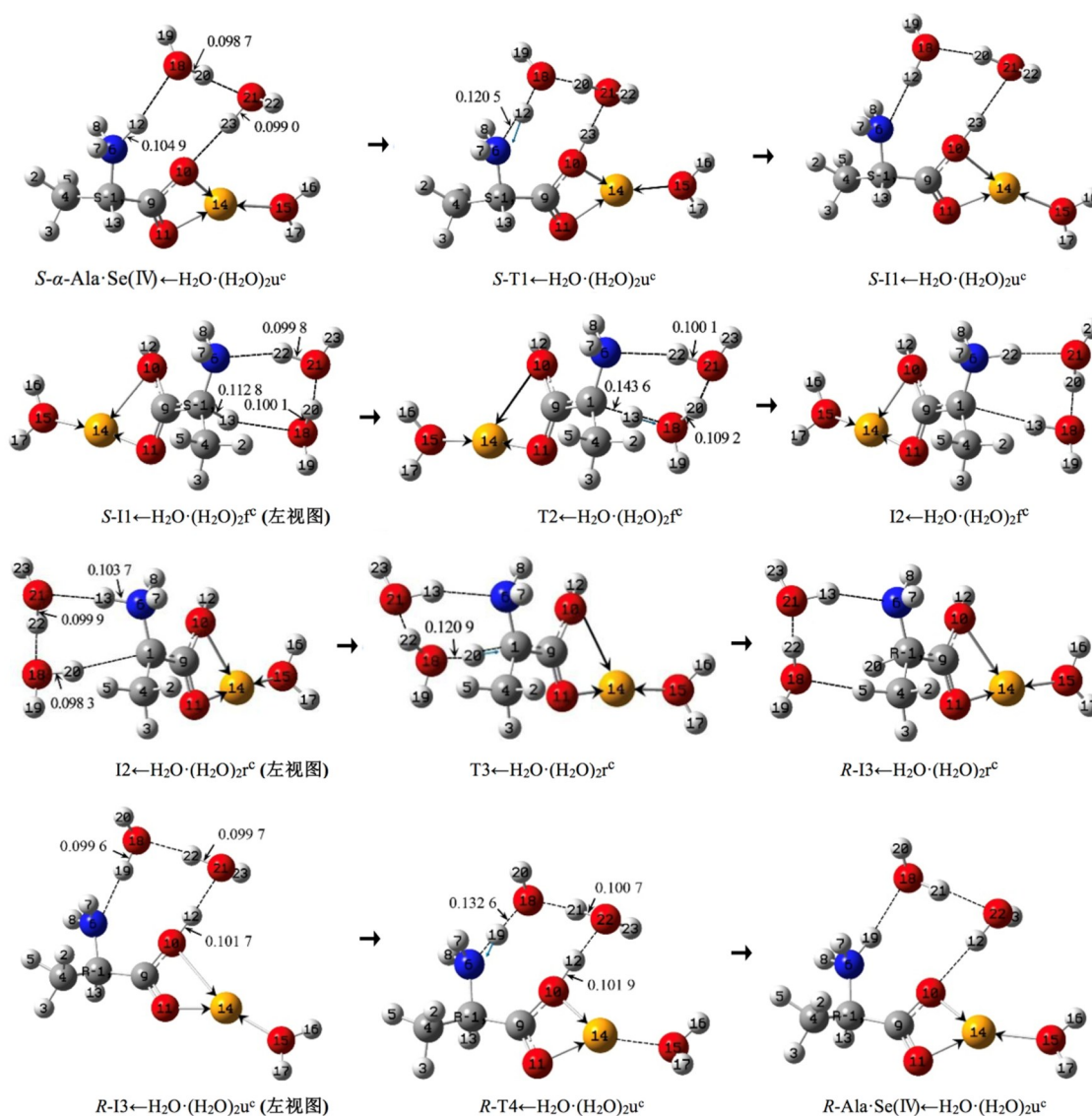


图 6 显性溶剂效应下, $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 在 c 通道手性翻转反应的主要历程 (键长单位: nm)

Fig. 6 The main reaction process of $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ chiral flip in channel c under the effect of dominant solvent (Bond length unit: nm)

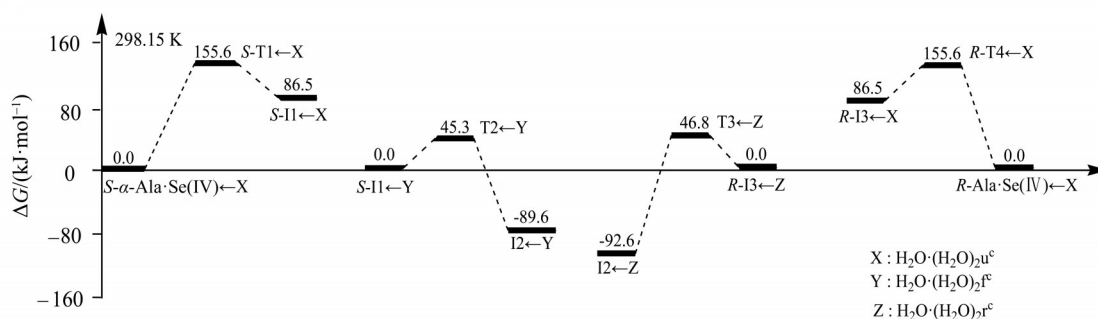


图 7 显性溶剂效应下, $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ 在 c 通道手性翻转反应的自由能势能面

Fig. 7 The free energy potential surface of $S\text{-}\alpha\text{-Ala}\cdot\text{Se(IV)}$ chiral flip reaction in channel c under the effect of dominant solvent

a.u., 共价键强度微降; C1—H13—O18—H20—O21—H22—N6 的 ρ_{RCF} 从 0.004 5 a.u. 增加到 0.007 3

a.u., $\nabla^2\rho$ 为正值, 七元环的 π 键作用增强, T2— $\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{f}^c$ 成环; 骨架二面角 N6—C1—C4—C9

从 131.5° 增加到 149.3° , 这些变化使 $T2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 f^\circ$ 产生的能垒是 45.3 kJ/mol 。该能垒比 $T2^\circ$ 产生的能垒 76.5 kJ/mol 显著降低, 原因是 2 聚水的氢键作用活化了 $C1-H13$ 键, 再加上过渡态成环相对稳定性增加, 从而降低了反应能垒。

第 3 基元。2 聚水在纸面里与 $I2 \leftarrow H_2O$ 的 $H13$ 和 $C1$ 氢键作用形成的配合物 $I2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^\circ$, 经过过渡态 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^\circ$, 实现了 H 质子 (NPA 电荷计算表明, 迁移的是 H 质子) 在纸面里从 $N6$ 向 $C1$ 的净迁移, 异构成 R -型中间体 $R-I3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^\circ$, $S-\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)} \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 在 c 通道实现手性翻转。从 $I2 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^\circ$ 到 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^\circ$, $N6-H13$ 、 $O21-H22$ 和 $O18-H20$ 分别从 0.1037 、 0.0999 和 0.0983 nm 拉伸至 0.2008 、 0.1687 和 0.1209 nm 。关键点的 ρ 、 $\nabla^2\rho$ 计算表明, $N6-H13$ 和 $O21-H22$ 被拉伸断裂; $O18-H20$ 的共价键由强变弱; $N3-C1-H2-O18-H20-O21-H22$ 的 ρ_{RCP} 从 0.0031 a.u. 增加到 0.0067 a.u. , $\nabla^2\rho$ 始终为正值, 过渡态 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 r^\circ$ 成七元环, π 键作用显著增强, 这些变化使 $T5 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 n^\circ$ 产生的内禀能垒是 139.4 kJ/mol 。该能垒比 $T3^\circ$ 产生的能垒 227.6 kJ/mol 显著降低, 原因有 2 个: 一是 2 聚水的氢键作用活化了 $N6-H13$ 键, 二是过渡态成环增加了过渡态的相对稳定性。

第 4 基元。2 聚水与 $R-I3 \leftarrow H_2O$ 的 $H12$ 和 $N6$ 氢键作用形成的配合物 $R-I3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$, 经过过渡态 $R-T4 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$, 实现了 H 质子 (NPA 电荷计算表明, 迁移的是 H 质子) 从羰基氧 $O10$ 向氨基氮 $N6$ 的净迁移, 异构成产物 $R-\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)} \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 。结构分析表明, 至此 $S-\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)} \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 在 c 通道实现了手性对映体翻转, 亦即 $S-\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)}$ 实现了手性对映体翻转。

从 $R-I3 \leftarrow H_2O$ 到 $R-T4 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 过程, $O10-H12$ 、 $O21-H22$ 和 $O18-H19$ 键分别从 0.1017 、 0.0997 和 0.0990 nm 拉伸至 0.1019 、 0.1007 和 0.1326 nm 。 ρ_{BCP} 计算表明, 共价键 $O10-H12$ 和 $O21-H22$ 少许减弱, $O18-H19$ 减弱较多; ρ_{RCP} 计算表明, 过渡态 $R-T4 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 成 9 元环。这

些变化使 $R-T4 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 产生的能垒使 69.1 kJ/mol , 该能垒远小于 $R-T4^\circ$ 产生的能垒 151.4 kJ/mol , 原因有 2 个: 一是 2 聚水的氢键作用活化了 $O10-H13$ 键, 二是成环的过渡态相对于 $R-I3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$ 的稳定性增加。

结合图 5、7 可以看出, 显性水溶剂效应下的反应通道 c 最具优势, 第 1 决速步骤的吉布斯自由能垒是 155.6 kJ/mol , 来自于第 1 个过渡态 $S-T1 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$, 该过渡态是质子从质子化氨基 N 向羰基 O 迁移的过渡态; 第 2 决速步骤的吉布斯自由能垒是 139.4 kJ/mol , 来自于第 3 个过渡态 $T3 \leftarrow H_2O \cdot (H_2O)_2 u^\circ$, 该过渡态是质子在纸面里从质子化氨基 N 向 $\alpha\text{-C}$ 迁移的过渡态。结合 2.1 的讨论可知, 水分子簇的作用改变了反应的决速步骤, 隐性溶剂效应下的第 2 决速步变为显性溶剂效应的第 1 决速步。 155.6 kJ/mol 的能垒接近极限反应能垒 167.0 kJ/mol [27], 说明水液相下 $S-\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)}$ 的手性翻转异构反应很难实现, 其可以安全地用于生命体同补 $\alpha\text{-Ala}$ 和 Se(IV) 。

3 结 论

在 $\text{MN15/SMD/6-311++G(2df, pd)//M06/SMD/6-311++G(d,p)}$ 双水平, 研究水液相下 $\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)}$ 的手性翻转机理, 得到如下结论:

1) $\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)}$ 的手性翻转反应通道有 a 、 b 和 c , a 是质子只以羰基 O 作媒介迁移; b 是质子向羰基 O 迁移后, 再从氨基 N 向 $\alpha\text{-C}$ 迁移; c 是质子从氨基 N 迁移到羰基 O 后, 质子再以氨基 N 作媒介迁移。

2) 隐性水溶剂效应下反应通道 c 最具优势, 决速步骤的自由能垒是 227.6 kJ/mol , 来自于质子从氨基 N 向 $\alpha\text{-C}$ 迁移的过渡态。

3) 显性水溶剂效应下反应通道 c 最具优势, 决速步骤的自由能垒是 155.6 kJ/mol , 来自于质子从质子化氨基 N 向羰基 O 迁移的过渡态。

结果表明, 水液相下 $\alpha\text{-Ala} \cdot \text{Se(IV)}$ 配合物很难消旋, 其可安全地用于生命体同补 $\alpha\text{-Ala}$ 和 Se(IV) 。

参考文献:

[1] BLEYS J, NAVAS ALCIEN A, LACLAUSTRA M, et al. Serum selenium and peripheral arterial disease: Results from the national health and nutrition examination SMVEV, 2003–2004[J]. American Journal Epidemiology, 2009(169): 996–1003.

[2] REILLY C. Selenium in food and health[M]. Berlin: Springer, 1996.

[3] LISTED N. Observations on effect of sodium selenite in

- prevention of Keshan disease[J]. Chinese Medical Journal, 1979, 92(7): 471.
- [4] 张勇胜, 李仁兰, 刘妍, 等. 硒对人体健康作用的研究进展[J]. 内科, 2018, 13(4): 623-625+662.
- [5] FISHER G H, D' ANIELLO A, VETERE A, et al. Free *D*-aspartate and *D*-alanine in normal and Alzheimer brain [J]. Brain Research Bulletin, 1991, 26(6): 983-985.
- [6] 王卓, 罗囡囡. *L*-丙氨酸在配合物领域的应用[J]. 化工管理, 2015(22): 103.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 琚端, 李增彦, 李洁, 等. 沙利度胺致胎儿海豹肢畸形一例[J]. 中华医学杂志, 2019(44): 3509-3510.
- [10] TIAN C, XIU P, MENG Y, et al. Enantiomerization mechanism of thalidomide and the role of water and hydroxide ions[J]. Chemistry, 2012, 18(45): 14305-14313.
- [11] 刘芳, 姜春旭, 杨晓翠, 等. α -丙氨酸及其金属配合物的旋光异构理论的研究进展[J]. 武汉大学学报(理学版), 2022, 68(6): 665-679.
- [12] YANG X C, JIANG C X, ZHANG X J, et al. Theoretical investigation of the chiral transition of α -alanine Cu^{2+} complex in water solution [J]. Chemistry Select, 2021, 6: 8499-8510.
- [13] 高峰, 徐亚华, 刘芳, 等. 水液相下 α -丙氨酸 $\text{Ni}(\text{II})$ 配合物的对映异构机理[J]. 武汉大学学报(理学版): 2022, 68(6): 655-664.
- [14] ZHAO Y, TRUHLAR D G. Density functionals with broad applicability in chemistry [J]. Accounts of Chemical Research, 2008, 41(2): 157-167.
- [15] ALEKSANDR V, MARENICE C J, NIAME R, 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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]. Chemistry Science, 2016, 7: 5032.
- [19] GLENDENING E D, BADENHOOP J K, REED A E, et al. NBO 5.0 theoretical chemistry institute [M]. Madison, WI: University of Wisconsin, 2001.
- [20] BIEGLER-KÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al. AIM 2000, Version 2.0 [CP]. Ontario, Canada: McMaster University, 2002.
- [21] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 16 Revision C.01 [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian, Inc, 2019.
- [22] 孟雪飞, 张雪娇, 胡煥铭, 等. 水液相下脯氨酸 $\text{Ca}(\text{II})$ 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.
- [23] 田子德, 高峰, 杨晓翠, 等. 具有氨基和羧基间单氢键的 α -Ala 分子旋光异构机理及水和羟自由基的作用 [J]. 复旦学报(自然科学版), 2018, 57(4): 517-526+534.
- [24] 徐锐英, 马宏源, 姜春旭, 等. 水液相环境下 α -丙氨酸两性离子的手性对映体转变机理[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2019, 58(6): 25-34.
- [25] 赵丽红, 彭国强, 姜丰, 等. 水液相下两性 α -Ala 与 K^+ 配合物旋光异构的理论研究[J]. 复旦学报(自然科学版), 2021, 60(4): 540-550.
- [26] 杨晓翠, 高峰, 佟华, 等. 水液相环境下 α -丙氨酸分子的手性转变及氢氧根和羟基自由基的作用[J]. 武汉大学学报(理学版), 2019, 65(1): 19-29.
- [27] 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(20): 5024-5032.

(责任编辑 张冰)