

水液相下羟基负离子催化 两性赖氨酸分子手性反转的理论研究*

李斌¹, 刘芳², 张雪娇^{1,2}, 王涵³, 范艳杰², 姜春旭^{1,2}, 王佐成²

1. 白城师范学院传媒学院, 吉林 白城 137000
2. 白城师范学院理论计算中心, 吉林 白城 137000
3. 东丰县鹿乡中学物理组, 吉林 四平 136000

摘要: 采用密度泛函理论的M06-2X和MN15方法, 结合自洽反应场理论的SMD模型方法, 研究了水液相下羟基负离子催化两性赖氨酸分子的手性反转。反应过程研究发现: 经过羟基负离子水分子簇抽取 α -H质子和碳负离子的 α -C抽取水分子簇的H质子过程, 赖氨酸分子实现手性反转。势能面计算表明: 羟基负离子水分子簇与 α -H和羰基O氢键作用, 赖氨酸分子实现手性反转的决速步能垒为51.1~59.9 kJ/mol; 羟基负离子水分子簇与 α -H和氨基N氢键作用, 赖氨酸分子实现手性反转的决速步能垒为52.8~58.0 kJ/mol, 均远低于水液相下两性赖氨酸分子手性反转的能垒110.0 kJ/mol。结果表明, 水液相下羟基负离子对赖氨酸的手性反转有催化作用, 碱性环境不利于健康。

关键词: 赖氨酸; 手性反转; 密度泛函理论; 自洽反应场理论; 过渡态; 能垒

中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2023)02-0073-10

Theoretical study on the chiral flip of amphoteric lysine molecule catalyzed by hydroxyl anion in water-liquid phase environment

LI Bin¹, LIU Fang², ZHANG Xuejiao^{1,2}, WANG Han³, FAN Yanjie², JIANG Chunxu^{1,2}, WANG Zuocheng²

1. College of Communication, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
2. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
3. Physics Group of the Luxiang School, Dongfeng County, Siping 136000, China

Abstract: Using M06-2X and MN15 methods of density functional theory, combining with SMD model method of self consistent reaction field theory, the chiral flip of amphoteric lysine molecule catalyzed by hydroxyl anion in water-liquid phase environment was investigated. The study of reaction process shows that through the process of extracting α -H proton from hydroxyl anion water clusters and extracting H proton of water clusters from carbanion α -C, lysine molecules could achieve chiral flip. The potential energy surface shows that the energy barrier of the lysine molecules chiral flip rate-determining step is between 51.1 kJ/mol and 59.9 kJ/mol when the clusters of hydroxyl anion water molecules interact with α -H and carbonyl O hydrogen bonds; the energy barrier of the lysine molecules

* 收稿日期: 2022-04-16

录用日期: 2022-06-12

网络首发日期: 2022-11-07

基金项目: 吉林省白城市科技发展计划攻关项目(JBKH20220001KJ); 吉林省科技厅自然科学基金(20160101308JC)

作者简介: 李斌(1977年生), 男; 研究方向: 计算机应用化学; E-mail: libin@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: 计算化学; E-mail: wzc@bcnu.edu.cn

(姜春旭、王佐成为共同通信作者)

chiral flip rate-determining step is between 52.8 and 58.0 kJ/mol when the clusters of hydroxyl anion water molecules interact with α -H and amino group N hydrogen bonds, they are much lower than the energy barrier 110 kJ/mol of chiral flip of amphoteric lysine molecule in water-liquid phase environment. The results show that the hydroxyl anions play a catalytic role on the chiral flip of lysine molecules in water-liquid phase environment, alkaline environment is insalubrious.

Key words: lysine; chiral flip; density functional theory; self consistent reaction field theory; transition state; energy barrier

赖氨酸(Lys, lysine)是生命体中重要的手性氨基酸,参与能量代谢,同时具有降低胆固醇的作用(李俊霖等,2020)。根据构象可将Lys分为*S*-Lys和*R*-Lys,根据偏振光振动面通过它旋转的方向不同(旋光性)可将其分为左旋赖氨酸(*L*-Lys)和右旋赖氨酸(*D*-Lys)。在生命体内*L*-Lys有活性,对生物体起积极作用,能提高钙吸收率、增加身体免疫力以及与其他氨基酸合成蛋白质(陈盼盼等,2017;高庆涛等,2006;刘德超等,1994)。*L*-Lys还被广泛地应用在食品加工、医药制剂和饲料添加剂等领域,临床上用于治疗少儿厌食症和身体发育迟缓(刘梦华,2021)。

不同手性的药物分子在代谢过程、生物活性及毒性等方面有较大的不同,通常是某一手性(左手性或右手性)的有效,而另一种手性的(右手性或左手性)却可能有较强的毒副作用(HAY I D et al., 1981)。比如*R*-型“沙利度胺”有止吐镇静作用,但其对映体则会使胎儿严重致畸(章伟光等,2019)。具有手性的药物分子优构体在生命体内是否会发生手性反转及反转速度的快慢对临床使用它们极其重要,同时,药物分子手性反转机理的研究对指导实验上实现劣构体向优构体转变也有重要意义。基于此,人们对Lys分子及其衍生物的手性反转机理进行了大量的研究。气相下,Lys分子手性反转的能垒为252.6 kJ/mol,水分子(簇)的催化使该能垒降到119.5 kJ/mol,单壁碳纳米管SWCNT(5,5)的限域催化使该能垒降到192.8 kJ/mol。水液相下,水分子簇催化两性赖氨酸分子手性反转的能垒在110.0至114.3 kJ/mol之间,赖氨酸钙手性反转能垒是120.5 kJ/mol(刘凤阁等,2015;王晓玲等,2016;闫红彦等,2017;柳国洪等,2022)。

富水的生命体内有羟基负离子存在(de Zwart et al., 1999),同时,作为常见含氧负离子的羟基负离子在液相化学反应中的研究也十分重要(王俊霞等,2008)。目前,水液相下羟基负离子催化Lys手性反转的研究未见报道,为揭示水液相下羟基负

离子对Lys分子手性反转的催化作用,本工作对标题反应进行了研究。

1 计算方法

采用对处理主族元素有较好表现的M06-2X杂化泛函(Wang et al., 2020)方法,在对氢键等弱作用有较好表现的6-311+G(d, p)基组下全优化单重态势能面上的驻点(HO⁻本身是闭壳层,所有电子都配对了,没有单电子,所以自旋多重度为1)。通过对过渡态(Garrett et al., 1979,)虚频振动模式的分析和内禀反应坐标(IRC)计算(Hratchian et al., 2005),确认过渡态与稳定点的关联性。为获得可靠的势能面,采用更高精度的泛函MN15(Yu et al., 2016)方法,在高水平基组6-311++G(2df, pd)下计算单点能,总自由能是吉布斯自由能热校正与单点能之和。采用NBO(natural bond orbital)自然键轨道理论和分子中的原子理论(AIM, atoms in molecules),计算主要物种的NPA(natural population analysis)电荷、成键临界点(BCP, bonding critical point)的电荷密度(ρ_{BCP})和成环临界点(RCP, ring critical point)的电荷密度(ρ_{RCP})及电荷密度的拉普拉斯值($\nabla^2\rho$)。水溶剂效应采用SMD模型(Marenich et al., 2009)方法处理。在反应通道a的第1个过渡态用T1^a表示,第1个中间体碳负离子用II^{-a}表示;在水液相下羟基负离子和水分子极少独立存在,由于氢键作用羟基负离子要与其他的水分子形成羟基负离子水分子簇,水分子也以水簇形式存在,为简单起见,本文只考虑OH⁻·H₂O以及(H₂O)₂的作用;OH⁻·H₂O以及(H₂O)₂在物种X的前面和后面氢键作用记作X_m和X_n,羟基负离子水分子簇OH⁻·H₂O在T1^a前面,同时,2聚水(H₂O)₂在T1^a后面氢键作用形成的络合物记作T1·OH⁻·H₂O_m·(H₂O)₂ⁿ,其他物种的表示方法与此相似,文中驻点优化、NPA电荷和单点能计算采用Gaussian16(Frisch et al., 2019)程序,相关驻点的 ρ_{BCP} 、 ρ_{RCP} 及 $\nabla^2\rho$ 的计算采用AIM 2000程序(Biegler-König et al., 2002)。

2 结果与讨论

计算表明, 水液相下两性赖氨酸分子最稳定,

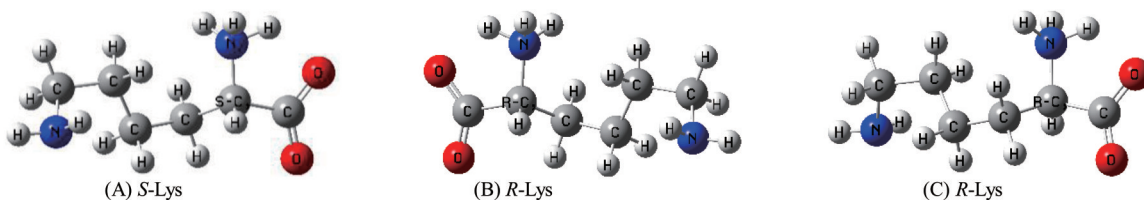


图1 两性Lys手性对映异构体的几何构型

Fig. 1 Geometric conformation of amphoteric Lys chiral enantiomers

研究表明, 水液相下羟基负离子存在时, *S*-Lys的手性反转主要经过3个过程, 首先是羟基负离子水分子簇与*S*-Lys氢键作用形成离子诱导偶极反应物络合物, 接着羟基负离子抽取 α -H, 形成中间体碳负离子; 然后是中间体碳负离子的 α -C抽取环境中与其氢键作用的水分子簇的H, 形成*R*-型中间体(产物)。对于本体系, 离子诱导的偶极反应物络合物可以是羟基负离子水分子簇与 α -H和羧酸根的两个O分别氢键作用形成, 也可以是羟基负离子水分子簇与 α -H和氨基(是质子化氨基的一个H迁移到羰基O后的中间体产物的氨基)N氢键作用形成, 对应的*S*-Lys手性反转通道分别命名为a、b和c。

科学地讲, *S*-Lys的手性反转反应是连续过程, 势能面也是连续的。对于*S*-Lys在a通道手性反转反应, 首先, 采用羟基负离子水分子簇在*S*-Lys的前面(正面)与 α -H和羧酸根下部的O氢键作用, 同时2聚水在*S*-Lys的后面与 α -C和羧酸根的O氢键作用形成的离子诱导偶极络合物*S*-Lys \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}作为反应物, 计算了其在a通道上手性反转的连续反应势能面。而后, 为使问题简明扼要, 考虑到只与底物氢键作用但没参与反应的水分子(簇)对反应能垒影响较小(田子德等, 2018), 研究了*S*-Lys的手性反转在a通道上不连续的势能面。接着, 计算了b和c通道上不连续的势能面。a和b通道的反应物都是羟基负离子水分子簇在*S*-Lys的前面与 α -H和羧酸根的O氢键作用形成, 将这两个通道放在一起讨论, c通道单独讨论。

2.1 a和b通道

2.1.1 a通道 *S*-Lys在a通道的手性反转历程见图2A和图2B, 反应势能面见图3A及图3B的a线。

1) a通道上势能面连续的过程

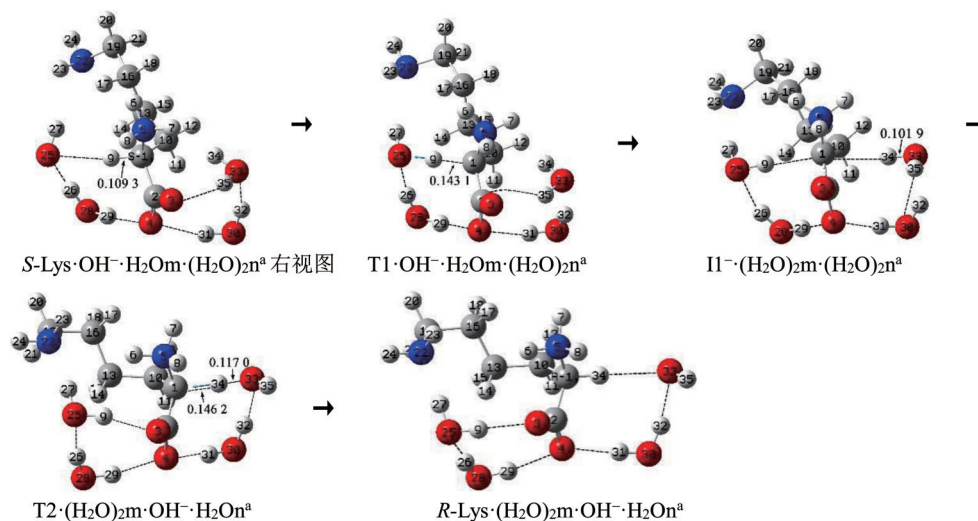
第1基元反应。首先, OH \cdot H₂O和(H₂O)₂与

其手性对映体见图1。图1B和图1C的*R*-Lys都是图1A *S*-Lys的手性对映体, 前者与*S*-Lys与纸面垂直的镜面对称, 后者与*S*-Lys关于纸面对称。

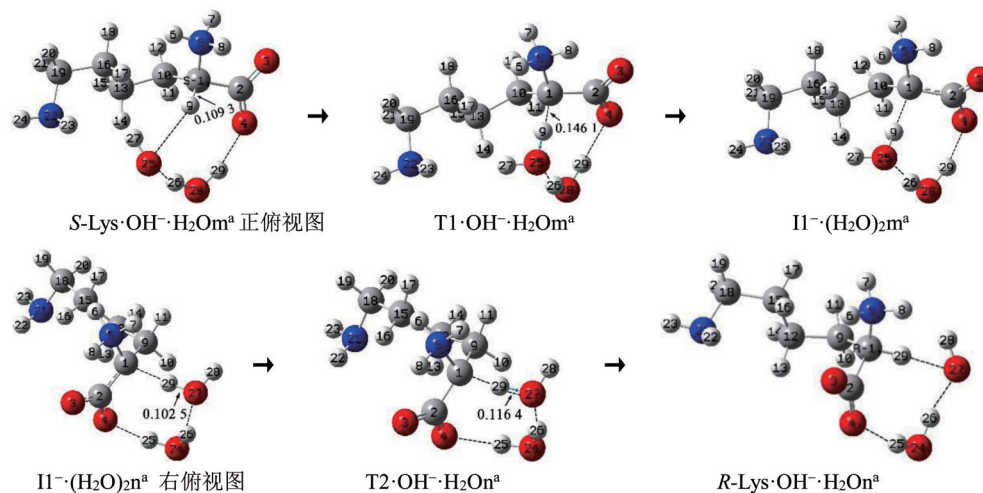
S-Lys氢键作用形成反应物络合物*S*-Lys \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}, 势能面计算表明该过程放热44.2 kJ/mol。然后, *S*-Lys \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}经过过渡态T1 \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot 2H₂O_n, O25 \cdot H27抽取 α -氢H9(抽取 α -氢的是由OH \cdot 完成的, H₂O_m只起稳定OH \cdot 空间位置的作用, 后面相似之处不再赘述), 得到了第1中间体碳负离子I1 \cdot (H₂O)_{2m} \cdot (H₂O)_{2n}。NPA电荷计算表明, 从*S*-Lys \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}到T1 \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}再到I1 \cdot (H₂O)_{2m} \cdot (H₂O)_{2n}, H9的电量从0.266 e变为0.433 e, 再变为0.330 e, 此过程是H质子迁移(反应物、过渡态和中间体产物的H9均为正, 后面相似之处不再赘述)。NPA电荷计算表明, I1 \cdot (H₂O)_{2m} \cdot (H₂O)_{2n}的2个2聚水的电量和约为0.00 e, I1 \cdot 的电量和约为-1.00 e, α -碳C1的电量是-0.310 e, 说明中间体I1 \cdot (H₂O)_{2m} \cdot (H₂O)_{2n}是碳负离子, 亦即I1 \cdot 是碳负离子。从*S*-Lys \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}到T1 \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}过程, C1—H9从0.109 3 nm拉伸至0.143 1 nm, 其 ρ_{BCP} 从0.281 8 a.u.减小到0.122 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从-0.972 3变为-0.127 8, 共价键减弱; C1—H9—O25—H26—O28—H29—O4—C2的 ρ_{RCP} 从0.002 3 a.u.增加到0.006 9 a.u., $\nabla^2\rho$ 从0.0145变为0.0290, 过渡态成环; 骨架二面角O3—C2—C1—N5从-8.8°增加到10.3°, T1 \cdot OH \cdot H₂O_m \cdot (H₂O)_{2n}产生了51.1 kJ/mol的内禀能垒。该能垒远低于水液相下*S*-Lys手性反转反应在该基元反应的能垒134.9 kJ/mol, 原因主要有两个, 一是OH \cdot H₂O的作用使C1—H9从0.109 2 nm增加到0.109 3 nm, 红外振动频率从3 146.1 cm $^{-1}$ 红移到3 114.7 cm $^{-1}$, C1—H9键被活化; 二是水液相下该基元反应从反应物到过渡态还有两个O—H键断裂。

第2基元反应。中间体碳负离子I1 \cdot (H₂O)_{2m} \cdot (H₂O)_{2n}经过过渡态T2 \cdot (H₂O)_{2m} \cdot OH \cdot H₂O_n, α -碳

(A) a 通道: 反应物是 $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 分别在 *S*-Lys 的前面和后面氢键作用——势能面连续(右侧俯视图)



(B) a 通道: 反应物是 $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 *S*-Lys 的前面与 O4 氢键作用——势能面不连续



(C) b 通道: 反应物是 $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 *S*-Lys 的前面与 O3 氢键作用——势能面不连续

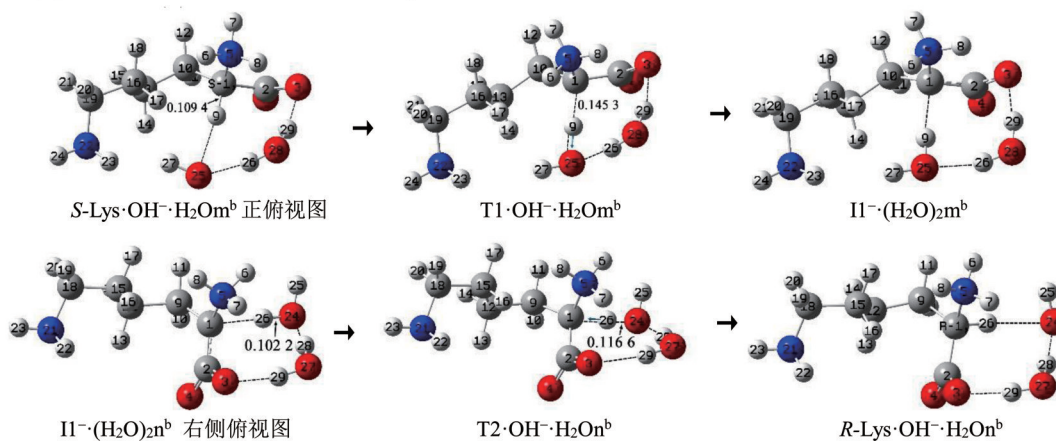


图 2 *S*-Lys 在 a 和 b 通道的手性反转反应历程(键长单位: nm)

Fig. 2 Reaction process of *S*-Lys chiral flip in channel a and b (Bond length unit: nm)

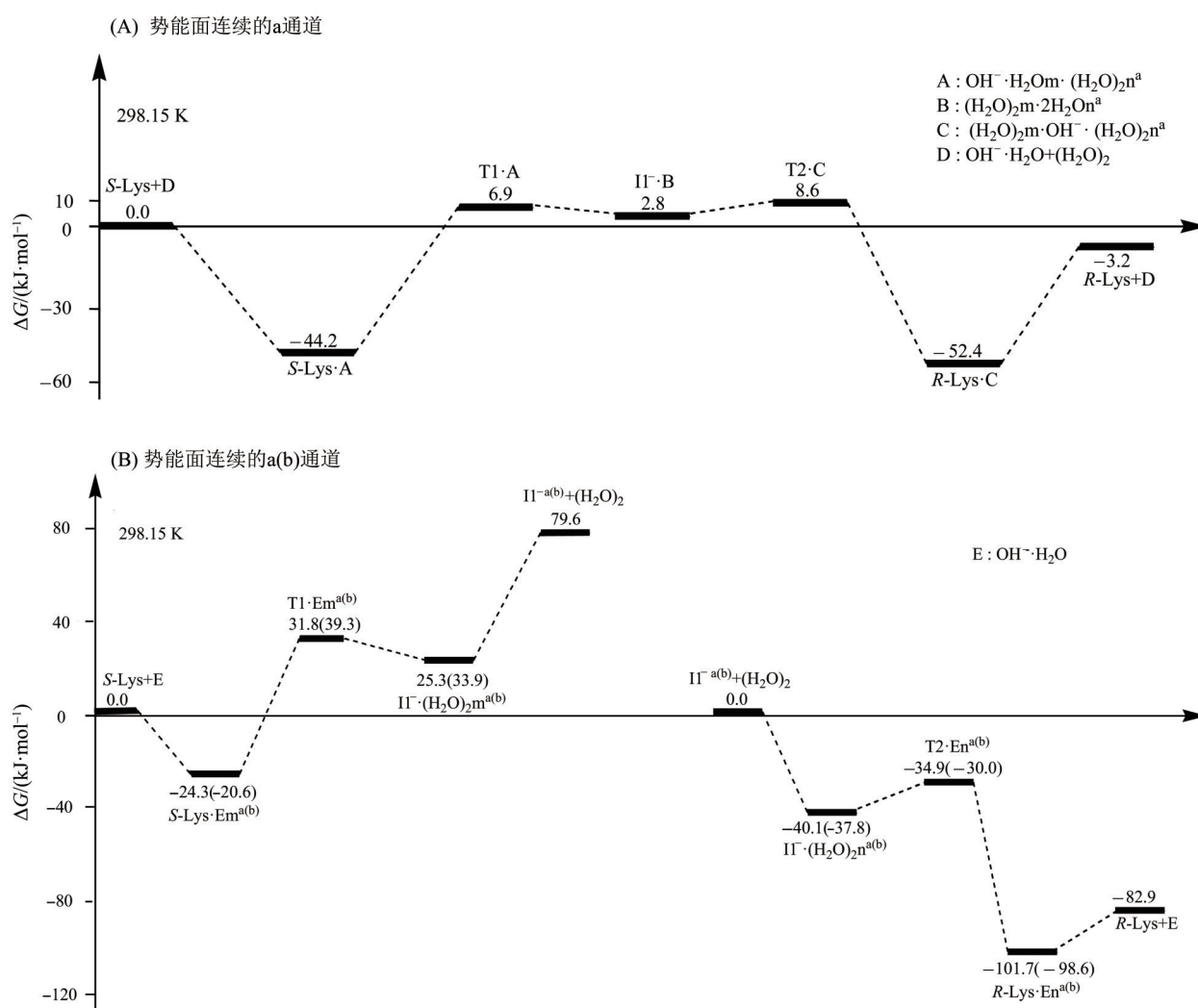


图3 S-Lys在a和b通道手性反转反应的自由能势能面

Fig. 3 The free energy potential surface of S-Lys chiral flip reaction in channel a and b

C1抽取H34, 得到R-型产物络合物 $R-Lys \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$ 。至此, $S-Lys \cdot OH^- \cdot H_2Om \cdot (H_2O)_2n^a$ 实现了手性反转, 亦即S-Lys在a通道实现了手性反转。NPA电荷计算表明, 此过程迁移的是质子。NPA电荷计算表明, $R-Lys \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$ 的2聚水的电量和约为0.00 e; H_2O 的电量和约为0.00 e; O33—H35的电量和约为-1.00 e, 其为羟基负离子; $R-Lys$ 的电量和约为0.0 e, 产物络合物整体带一个单位的负电荷。从 $I1^- \cdot (H_2O)_2m \cdot (H_2O)_2n^a$ 到 $T2 \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$ 过程, O33—H34从0.1019 nm拉伸至0.1170 nm, 其 ρ_{BCP} 从0.2951 a.u.减小到0.1912 a.u., $\nabla^2\rho$ 从-1.8841变为-0.4635, 共价键减弱幅度不大; C1—H34—O33—H32—O30—H31—O4—C2的 ρ_{RCP} 从0.0015 a.u.增加到0.0065 a.u., $\nabla^2\rho$ 从0.0097变为0.0255, 过渡态成环, $T2 \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$ 产生的内禀能垒仅有5.8

kJ/mol。该质子迁移过程能垒如此之小, 原因有3个, 一是从 $I1^- \cdot (H_2O)_2m \cdot (H_2O)_2n^a$ 到 $T2 \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$, O33—H34的拉伸幅度很小; 二是 $T2 \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$ 成环较稳定; 三是 $\alpha-C$ 从 sp^2 杂化向 sp^3 杂化过渡, 体系释放能量。最后, $R-Lys \cdot (H_2O)_2m \cdot OH^- \cdot H_2On^a$ 解离成 $R-Lys$ 和 $(H_2O)_2$ 和 $OH^- \cdot H_2On^a$, 解离能是49.2 kJ/mol。该能垒低于温和反应能垒83.6 kJ/mol (Gorb et al., 1998), 此过程可通过分子间的碰撞实现。

2) a通道上势能面不连续过程

第1基元反应。首先, $OH^- \cdot H_2O$ 与 $S-Lys$ 氢键作用形成反应物 $S-Lys \cdot OH^- \cdot H_2Om^a$, 该过程放热24.3 kJ/mol。然后, $S-Lys \cdot OH^- \cdot H_2Om^a$ 经过渡态 $T1 \cdot OH^- \cdot H_2Om^a$, OH^- 抽取 α -氢H9得到中间体碳负离子 $I1^- \cdot (H_2O)_2m^a$ 。NPA电荷计算表明, 此过程是H质子迁移。NPA电荷计算表明, $I1^- \cdot (H_2O)_2m^a$ 的

2 聚水的电量和约为 0.00 e, $I1^{-a}$ 的电量和约为 -1.00 e, α -碳 C1 的电量是 -0.310 e, 说明 $I1^{-a}$ 是碳负离子。从 $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 到 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$, C1—H9 从 0.109 3 nm 拉伸至 0.146 1 nm, ρ_{BCP} 从 0.282 5 a.u. 减小到 0.115 0 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.975 8 变为 -0.101 0, 共价键减弱; C1—H9—O25—H26—O28—H29—O4—C2 的 ρ_{RCP} 从 0.002 5 a.u. 增加到 0.007 1 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0.024 1 变为 0.029 9, 过渡态成环; 二面角 O3—C2—C1—N5 从 -11.9° 增加到 15.8°, $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 产生了 56.1 kJ/mol 的内禀能垒。该能垒略大于 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 产生的能垒 51.1 kJ/mol, 原因是从 $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 到 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 比从 $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 到 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 的 C1—H9 拉伸大, O3—C2—C1—N5 形变大。56.1 与 51.1 kJ/mol 的差别并不大说明没参与 H 转移的 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 对 H 转移影响很小。最后, $I1^{-a}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 吸收 54.3 kJ/mol 的能量解离成 $I1^{-a}$ 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$, 此过程可通过分子间的碰撞实现。 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 产生的能垒远低于水液相下 $S\text{-Lys}$ 手性反转反应在该基元的能垒 134.9 kJ/mol (王晓玲等, 2016), 原因相似于 a 通道上势能面连续过程的第 1 基元中相应部分的讨论, 本文从略。

第 2 基元反应。首先, $(\text{H}_2\text{O})_2$ 在 $I1^{-a}$ 的后面与 O4 和 C1 氢键作用形成中间体 $I1^{-a}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$, 势能面计算表明该过程放热 40.1 kJ/mol。然后, $I1^{-a}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 经过过渡态 $T2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^a$, 碳负离子 $I1^{-a}$ 的 α -碳 C1 抽取水分子 H29—O27—H28 的 H29, 得到产物 $R\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^a$, 至此, $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 实现了手性反转, 亦即 $S\text{-Lys}$ 在 a 通道实现了手性反转。NPA 电荷计算表明, 此过程迁移的 H29 是质子。从 $I1^{-a}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 到 $T2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^a$, O27—H29 键长从 0.1092 5 nm 拉伸至 0.116 4 nm, ρ_{BCP} 从 0.290 3 a.u. 减小到 0.195 2 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -1.813 3 变为 -0.497 7, 共价键小幅减弱; 九元环 C1—H29—O27—H26—O24—H25—O4—C2 的 ρ_{RCP} 从 0.005 7 a.u. 增加到 0.006 4 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0.022 4 变为 0.026 0, 大 π 键作用增强, 过渡态成环, $T2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^a$ 产生的内禀能垒只有 5.2 kJ/mol。该能垒与 $T2\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^a$ 产生的内禀能垒 5.8 kJ/mol 相差很小, 说明没参与质子转移的 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 对质子转移能量影响很小。最后, $R\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^a$ 吸收 18.8 kJ/mol 的能量解离成 $R\text{-Lys}^a$ 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$, 18.8 kJ/mol 的能垒远低于温和反应能垒 83.6 kJ/mol (Gorb et al., 1998), 此过程很容易通过分子间的碰撞实现。

2.1.2 b 通道上势能面不连续过程 此过程相似于 a 通道上势能面不连续过程, 是 $\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 分别与 H9 和 O3 以及 C1 和 O3 氢键作用, 只做一般讨论。

第 1 基元反应。首先, $\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 与 $S\text{-Lys}$ 氢键作用形成反应物 $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$, 该过程放热 20.6 kJ/mol。然后, $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$ 经过过渡态 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$, OH 抽取 α -氢 H9 得到第 1 中间体碳负离子 $I1^{-b}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 。NPA 电荷计算表明, 此过程迁移的是 H 质子, $I1^{-b}$ 是碳负离子。计算表明, $I1^{-b}$ 同于 $I1^{-a}$ 。从 $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$ 到 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$ 过程, C1—H9 从 0.109 4 nm 拉伸至 0.145 3 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明 C1—H9 共价键减弱; C1—H9—O25—H26—O28—H29—O4—C2 的 ρ_{RCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明, 8 元环大 π 键作用增强, 过渡态成环; 结构分析表明, 骨架二面角 O3—C2—C1—N5 从 30.4° 减小到 20.1°, $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$ 产生了 59.9 kJ/mol 的内禀能垒。该能垒略大于 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 产生的内禀能垒 56.1 kJ/mol, 原因是 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$ 比 $T1\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^a$ 的 8 元环共面程度略差。最后, $I1^{-b}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 吸收 45.7 kJ/mol 的能量解离成 $I1^{-b}$ 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$, 45.7 kJ/mol 的能垒低于温和反应能垒 83.6 kJ/mol (Gorb et al., 1998) 许多, 此过程可以通过分子间的碰撞实现。

第 2 基元反应。首先, $(\text{H}_2\text{O})_2$ 在 $I1^{-b}$ 的后面与 O3 和 C1 氢键作用形成中间体 $I1^{-b}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$, 放热 37.8 kJ/mol。然后, $I1^{-b}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 经过过渡态 $T2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^b$, 碳负离子 $I1^{-b}$ 的 α -碳 C1 抽取水分子 H26—O24—H25 的 H26, 得到产物络合物 $R\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^b$, 至此, $S\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{Om}^b$ 实现手性反转, 亦即 $S\text{-Lys}$ 在 b 通道实现手性反转。NPA 电荷计算表明, 此过程迁移的 H26 是质子。从 $I1^{-b}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 到 $T2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^b$ 过程, O24—H26 键长从 0.102 2 nm 拉伸至 0.116 6 nm, ρ_{BCP} 计算表明, 此过程共价键 O24—H26 小幅减弱; 九元环 C1—H26—O24—H28—O27—H29—O3—C2 的 ρ_{RCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明, 大 π 键作用增强, 过渡态成环, $T2\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^b$ 产生的内禀能垒只有 7.8 kJ/mol。最后, $R\text{-Lys}\cdot\text{OH}^{-}\cdot\text{H}_2\text{On}^b$ 吸收 15.7 kJ/mol 的能量解离成 $R\text{-Lys}^b$ 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$, 15.7 kJ/mol 的能垒远低于温和反应能垒 83.6 kJ/mol (Gorb et al., 1998), 此过程很容易通过分子间的碰撞实现。

从图 3 可以看出, 羟基负离子(水分子簇)作用下, $S\text{-Lys}$ 在 a 和 b 通道手性反转反应的决速步能垒

在 51.1 至 59.9 kJ/mol 之间。该能垒低于温和反应能垒 83.6 kJ/mol (Gorb et al., 1998) 很多, 说明水溶剂中有羟基负离子存在时, *S*-Lys 的手性反转反应可以温和地进行。

2.2 c 通道的手性反转

羟基负离子的质子亲和势 (1 633.5 kJ/mol) 很强, 只能抽取质子化氨基的 H 原子 (或质子), 不会传递 H 原子 (或质子) (冯长君, 1986)。水溶剂中有水分子 (簇) 存在, 因此质子从质子化氨基 N 向羧基 O 的转移可以考虑水分子 (簇) 做媒介。文献 (田子德等, 2018) 的研究表明, 此基元反应 H_2O 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 做媒介的能垒是 40.8 和 57.5 kJ/mol, 远高于质子自己迁移的能垒 17.8 kJ/mol, 故本文的此基元和第 6 基元反应只讨论没有水分子 (簇) 做媒介的情形。为节省篇幅, 此通道未给出羟基负离子水分子簇攻击相关物种形成离子诱导偶极络合物和相关偶极络合物解离过程的势能面。*S*-Lys 在 c 通道的手性反转反应历程见图 4, 反应的势能剖面见图 5 (注: 为节省篇幅, 图 5 中未表示出第 3 和 4 基元形成中间体反应物络合物的放热过程和中间体产物络合物的吸热过程)。

第 1 基元, *S*-Lys 经 H8 质子从 N5 向 O3 迁移的过渡态 $S\text{-T1}^\circ$, 异构成中间体 $S\text{-I1}^\circ$ (NPA 电荷计算表明此过程迁移的是质子)。从 *S*-Lys 到 $S\text{-I1}^\circ$ 过程, N5—H8 键长从 0.103 2 nm 拉伸至 0.130 3 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 的计算表明, $S\text{-I1}^\circ$ 的 N5—H8 仍为共价键, 只是键强度减弱; 环的 ρ 及 $\nabla^2\rho$ 的计算表明过渡态的 N5—C1—C2—O3—H8 成环, 存在较强的大 π 键作用; ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 的计算表明, O3—H8 存在共价作用, 因此, T1° 只产生了 17.8 kJ/mol 的能垒。

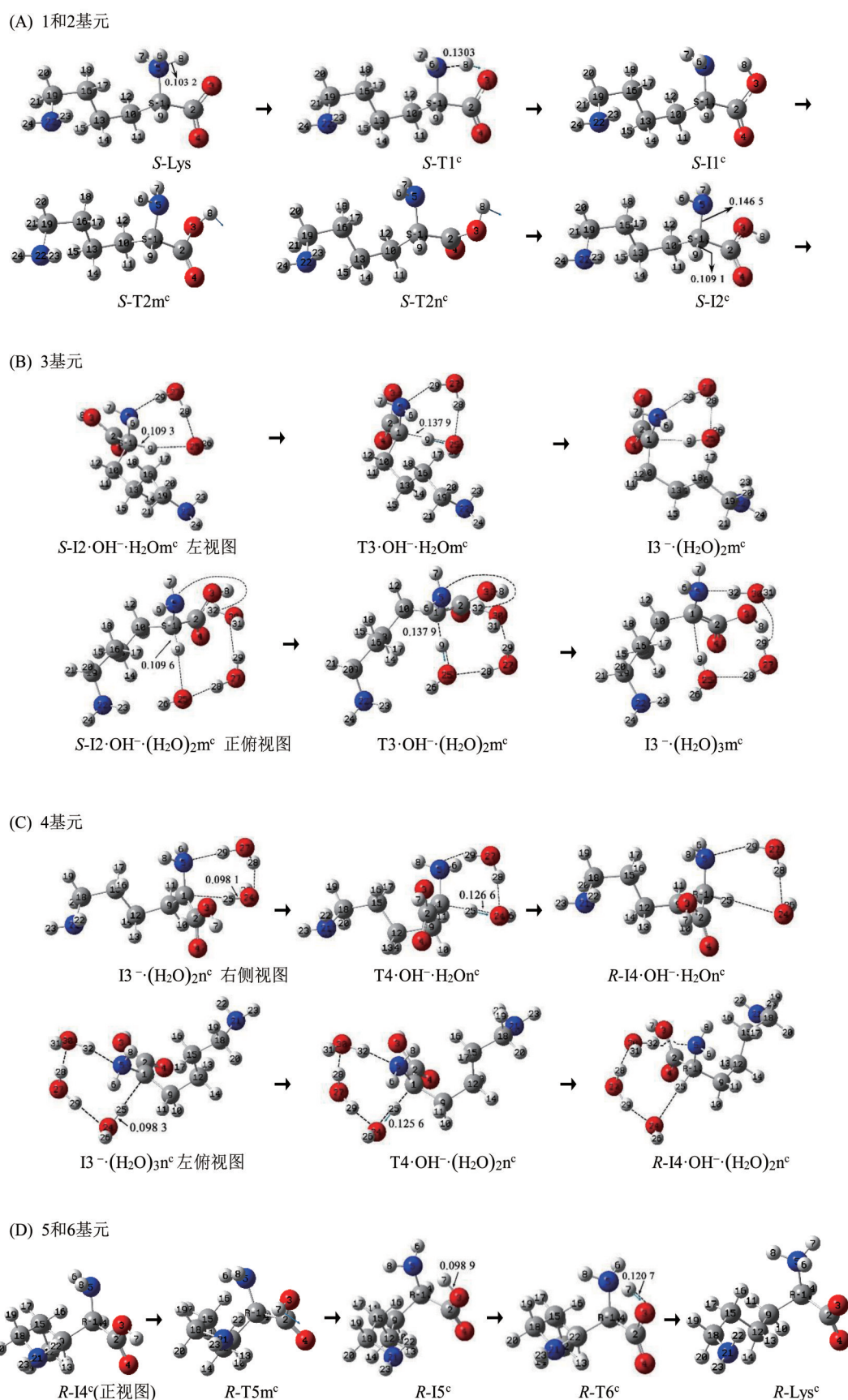
第 2 基元, $S\text{-I1}^\circ$ 经羧羟基沿 O3—C2 轴旋转的过渡态 $S\text{-T2m}^\circ$ (或 $S\text{-T2n}^\circ$), 异构成 $S\text{-I2}^\circ$ 。从 $S\text{-I1}^\circ$ 到 $S\text{-T2m}^\circ$ 的化学键内旋转所需能量不多, $S\text{-T2m}^\circ$ 和 $S\text{-T2n}^\circ$ 产生的内禀能垒分别是 50.2 和 51.5 kJ/mol。

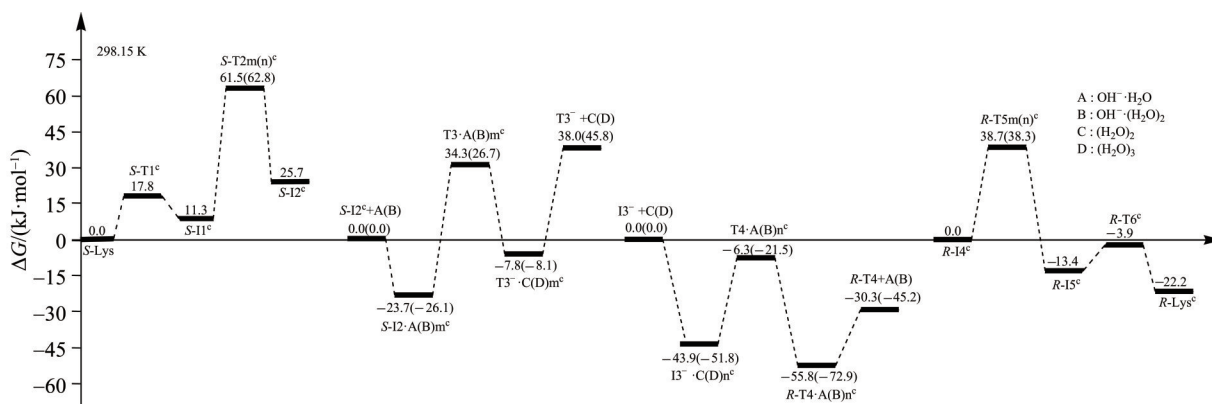
第 3 基元, 1 个 H_2O 辅助 OH 抽 H。首先, $\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{O}$ 与 $S\text{-I2}^\circ$ 的 H9 和 N5 氢键作用形成离子诱导的偶极络合物 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$, 计算表明此过程放热 23.7 kJ/mol。接着, $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 经 $\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}$ 抽取 α -氢 H9 的过渡态 $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$, 得到了中间体碳负离子 $\text{I3}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 。从 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 到 $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 过程, C1—H9 从 0.109 3 nm 拉伸至 0.138 3 nm, ρ_{BCP} 从 0.281 1 a.u. 减小到 0.136 9 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.962 7 变为 -0.195 1, 共价键变弱; 七元环 N5—C1—H9—O25—H28—O27—H29

的 ρ_{BCP} 从 0.005 6 a.u. 增加到 0.008 2 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0.009 7 变为 0.033 5, 过渡态成环, 七元环结构的大 π 键作用较强; 二面角 N5—C1—C10—C2 从 123.5° 增加到 136.3°, $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 产生了 58.0 kJ/mol 的内禀能垒。该能垒远低于水液相下与此基元对应的 $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 产生的内禀能垒 110.0 kJ/mol (田子德, 2018), 说明 $\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{O}$ 比 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 对此基元的催化作用好很多。原因有 2 个, 一是羟基负离子的质子亲和势 1 633.5 kJ/mol (冯长君, 1986) 远大于水的质子亲和势为 761.8 kJ/mol (冯长君, 1986)。二是从 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 到 $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 过程只是 $\alpha\text{-C—H}$ 键拉伸, 共价键变弱, 而从 $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 到 $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$, 除了 $\alpha\text{-C—H}$ 键拉伸, 共价键变弱外, 还有 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 的 2 个 O—H 键断裂。最后, $\text{I3}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 通过分子间的碰撞过程解离成 I3° 和 $(\text{H}_2\text{O})_2$, 计算表明此过程吸热 45.8 kJ/mol。

2 个水分子簇 [2 聚水 $(\text{H}_2\text{O})_2$] 辅助 OH 抽 H。首先, $\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ 与 $S\text{-I2}^\circ$ 的 H9 和 N5 氢键作用形成离子诱导的偶极络合物 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$, 计算表明此过程放热 26.1 kJ/mol。接着, $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 经 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 辅助 OH 抽取 α -氢 H9 的过渡态 $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$, 得到了中间体碳负离子 $\text{I3}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_3\text{m}^\circ$ 。从 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 到 $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 过程, C1—H9 从 0.109 6 nm 拉伸至 0.137 9 nm, ρ_{BCP} 从 0.278 9 a.u. 减小到 0.137 2 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.949 1 变为 -0.193 9, 共价键变弱; 九元环 N5—C1—H9—O25—H28—O27—H29—O30—H31 的 ρ_{BCP} 从 0.003 9 a.u. 增加到 0.005 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0.016 4 变为 0.022 5, 过渡态成环, 九元环结构的大 π 键作用增强; 二面角 N5—C1—C10—C2 从 126.6° 增加到 135.5°, $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 产生了 52.8 kJ/mol 的内禀能垒。该能垒略低于 $\text{T3}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 产生的内禀能垒 58.0 kJ/mol, 主要原因有两个, 一是 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}^\circ$ 比 $S\text{-I2}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{Om}^\circ$ 的 C1—H9 键长增长了 0.000 3 nm, $\text{OH}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{m}$ 对 C1—H9 键的活化作用好些; 二是对应的过渡态 C1—H9 键长减少了 0.000 4 nm。最后, $\text{I3}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_3\text{m}^\circ$ 通过分子间的碰撞过程解离成 I3° 和 $(\text{H}_2\text{O})_3$, 计算表明此过程吸热 53.9 kJ/mol。

第 4 基元, 中间体碳负离子的 α -碳抽 2 聚水 [$(\text{H}_2\text{O})_2\text{n}$] 的 H。首先, $(\text{H}_2\text{O})_2$ 与 I3° 的 C1 和 N5 氢键作用形成络合物 $\text{I3}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{n}^\circ$, 计算表明此过程放热 43.9 kJ/mol。接着, $\text{I3}^\circ\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{n}^\circ$ 经过过渡态 $\text{T4}\cdot\text{OH}^\circ\cdot\text{H}_2\text{On}^\circ$, I3° 的 C1 抽取水分子 H25—O24—H26

图 4 *S*-Lys 在 *c* 通道的手性反转反应历程 (键长单位: nm)Fig. 4 Reaction process of *S*-Lys chiral flip in channel *c* (Bond length unit: nm)

图5 *S*-Lys 在c通道手性反转反应的势能面Fig. 5 The energy potential surface of *S*-Lys chiral flip reaction in channel c

的H25得到*R*-型中间体*R*-I4·OH·H₂O_n^c。从I3⁻·(H₂O)_n^c到T4·OH·H₂O_n^c, O24—H25从0.098 1 nm拉伸至0.126 6 nm, ρ_{BCP}从0.336 8 a.u.减小到0.149 7 a.u., ∇²ρ从-2.353 3变为-0.082 5, 共价键变弱; N5—C1—H25—O24—H28—O27—H29的ρ_{RCP}从0.005 7 a.u.增加到0.008 5 a.u., ∇²ρ从0.023 7变为0.036 8, 七元环的大π键作用增强, 过渡态成环, T4·OH·H₂O_n^c产生了37.6 kJ/mol的内禀能垒。该能垒远小于T2·(H₂O)₂m·OH·H₂O_n^a、T2·OH·H₂O_n^a和T2·OH·H₂O_n^b产生的能垒5.8、5.2和7.8 kJ/mol, 主要原因是此基元的中间体反应物碳负离子到过渡态O—H键的拉伸幅度大, 并且此基元的中间体反应物碳负离子的O24—H25键长较前面3种情况的O33—H34、O27—H29和O24—H26键长短得多, 共价键强很多。最后, *R*-I4·OH·H₂O_n^c通过碰撞过程解离成*R*-I4^c和OH·H₂O_n, 计算表明此过程吸热25.5 kJ/mol。

中间体碳负离子的α-碳抽3聚水[(H₂O)₃n]的H。首先, (H₂O)₃与I3⁻的C1和N5氢键作用形成络合物I3⁻·(H₂O)₃ⁿ, 此过程放热51.8 kJ/mol。接着, I3⁻·(H₂O)₃ⁿ经过渡态T4·OH·(H₂O)₂ⁿ, I3⁻的C1抽取水分子H25—O24—H26的H25得到中间体*R*-I4·OH·(H₂O)₂ⁿ。从I3⁻·(H₂O)₃ⁿ到T4·OH·(H₂O)₂ⁿ, O24—H25从0.098 3 nm拉伸至0.125 6 nm, ρ_{BCP}及∇²ρ的计算表明, 共价键变弱; ρ_{RCP}及∇²ρ计算表明, 九元环N5—C1—H25—O24—H29—O27—H28—O30—H32的大π键作用增强, 过渡态成环, T4·OH·(H₂O)₂ⁿ产生了30.3 kJ/mol的内禀能垒。该能垒远小于T2·(H₂O)₂m·OH·H₂O_n^a、T2·OH·H₂O_n^a和T2·OH·H₂O_n^b产生的内禀能垒5.8、5.2和7.8 kJ/mol, 原因同于中间体碳负离子的α-碳抽2聚水中的讨论。最后, *R*-I4·OH·(H₂O)₂ⁿ解离

成*R*-I4^c和OH·(H₂O)₂, 计算表明此过程吸热27.7 kJ/mol。

第5基元, 类似于第2基元的逆过程。*R*-I5^c经羧基俯视图顺时针(或逆时针)旋转的过渡态*R*-T5m^c(或*R*-T5n^c), 异构成*R*-I5^c。从*R*-I4^c到*R*-T5m(n)^c, 羧基俯视图顺时(或逆时)针旋转92.5°(或89.52), *R*-T5m^c(或*R*-T5n^c)产生了38.7(或38.3)kJ/mol的内禀能垒。

第6基元, 类似于第1基元的逆过程。中间体反应物*R*-I5^c经H7迁移的过渡态*R*-T6^c, 异构成产物*R*-Lys^c, 至此, *S*-Lys在c通道实现手性反转。从*R*-I5^c到*R*-T6^c, O3—H7从0.098 7 nm拉伸至0.120 7 nm, *R*-T6^c产生了9.5 kJ/mol的内禀能垒。该基元反应能垒小于第1基元的反应能垒, 原因是此基元反应的中间体反应物到过渡态比第1基元的反应物到过渡态键长拉伸小。

从图5可以看出, 羟基负离子(水分子簇)作用下, *S*-Lys在c通道手性反转反应的决速步能垒在52.8至58.0 kJ/mol之间。该能垒低于温和反应能垒83.6 kJ/mol(Gorb et al., 1998)很多, 说明水溶剂中有羟基负离子存在时, *S*-Lys的手性反转反应可以温和地进行。

3 结论

在MN15/SMD/6-311++G(3df, 2pd)//M06-2X/SMD/6-311+G(d, p)双水平, 研究了水液相下羟基负离子催化两性*S*-Lys分子的手性反转, 结果如下:

1) *S*-Lys经过羟基负离子(水分子簇)抽取α-H质子和碳负离子的α-C抽取水分子簇的H质子过程实现手性反转;

2) *S*-Lys手性反转反应有3个通道a、b和c, 分别是羟基负离子水分子簇与α-H和羧酸根的两个O氢键作用及羟基负离子水分子簇与α-H和氨基N

氢键作用形成反应物络合物;

3) a和b通道手性反转反应的决速步能垒为51.1~59.9 kJ/mol; c通道手性反转的决速步能垒为

52.8~58.0 kJ/mol。

结果表明,水溶液中有羟基负离子存在时Lys的手性反转容易进行,说明碱性环境不利于健康。

参考文献:

- 陈盼盼, 闵育娜, 王哲鹏, 等, 2017. 日粮赖氨酸水平对1~21日龄肉鸡生长性能和血清生化指标的影响[J]. 中国家禽, 39(9): 29-34.
- 冯长君, 1986. 水合氢离子结构[J]. 化学教学, (5): 29-30.
- 高庆涛, 顾润国, 李林, 2006. 赖氨酸对大鼠骨质疏松的防治作用[J]. 延边大学医学学报, 29(3): 174-177.
- 李俊霖, 郭传庄, 王松江, 等, 2020. 赖氨酸的生物学功能及其在饲料中的应用[J]. 中国饲料, (21): 63-66.
- 刘德超, 1994. 赖氨酸和蛋氨酸对动物免疫功能的影响[J]. 中国饲料, (8): 23-24.
- 刘凤阁, 辛春雨, 闫红彦, 等, 2015. 气相赖氨酸分子手性转变机制的理论研究[J]. 武汉大学学报(理学版), 61(1): 93-98.
- 柳国洪, 彭国强, 张栩宾, 等, 2022. 水液相下赖氨酸钙(II)配合物旋光异构的DFT研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 46(6): 558-567.
- 刘梦华, 2021. 小儿复方赖氨酸颗粒辅治小儿厌食症的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 14(35): 131-133.
- 田子德, 高峰, 杨晓翠, 等, 2018. 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), 57(4): 517-526+ 534.
- 王俊霞, 于锋, 刘静, 等, 2008. 羟基负离子与苯分子的反应机理[J]. 物理化学学报, 24(8): 1393-1399.
- 王晓玲, 高峰, 佟华, 等, 2016. 赖氨酸分子手性转变机制及水分子和羟自由基的催化作用[J]. 吉林大学学报(理学版), 54(5): 1161-1167.
- 闫红彦, 王佐成, 刘逸轩, 等, 2017. 扶手椅型单壁碳纳米管的尺寸对赖氨酸分子手性转变反应的限域影响[J]. 复旦学报(自然科学版), 56(1): 124-134.
- 章伟光, 张仕林, 郭栋, 等, 2019. 关注手性药物: 从“反应停事件”说起[J]. 大学化学, 34(9): 1-12.
- BIEGLER-KÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al, 2002. AIM 2000, Version 2.0 [CP]. Hamilton, Canada: McMaster University.
- de ZWART L D, MEERMAN J, COMMANDEUR J, et al, 1999. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans [J]. Free Radic Biol Med, 26: 202.
- FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al, 2019. Gaussian 16 revision C. 01 [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian, Inc.
- GARRETT B C, TRUHLAR D G, 1979. Criterion of minimum state density in the transition state theory of bimolecular reactions [J]. J Chem Phys, 70(4): 1593-1598.
- GORB L, LESZCZYNSKI J, 1998. Intramolecular proton transfer in mono- and dihydrated tautomers of guanine: An ab initio post Hartree-Fock study [J]. J Am Chem Soc, 120(20): 5024-5032.
- HAY I D, ANNESLEY T M, JIANG N S, et al, 1981. Simultaneous determination of D- and L-thyroxine in human serum by liquid chromatography with electrochemical detection [J]. J Chromatogr, 226(2): 383-390.
- HRATCHIAN H P, SCHLEGEL H B, 2005. Using hessian updating to increase the efficiency of a hessian based predictor-corrector reaction path following method [J]. J Chem Theory Comput, 1(1): 61-69.
- MARENICH A V, CRAMER C J, TRUHLAR D G, 2009. 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]. J Phys Chem B, 113(18): 6378-6396.
- WANG Y, VERMA P, ZHANG L J, et al, 2020. M06-SX screened-exchange density functional for chemistry and solid-state physics [J]. Proc Natl Acad Sci, 117(5): 2294-2301.
- YU H S, HE X, LI S L, et al, 2016. 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, 7(8): 5032-5051.

(责任编辑 张冰)