

水溶液环境下手性配合物 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 对映异构机理的 DFT 研究*

赵丽红¹, 彭国强¹, 郝成欣¹, 苏丹¹, 姜春旭², 王佐成²

1. 白城医学高等专科学校基础医学院, 吉林 白城 137000

2. 白城师范学院理论计算中心, 吉林 白城 137000

摘要: 采用 DFT(density functional theory)的 M06-2X、MN15 方法和处理溶剂效应的 SMD 模型方法, 研究了水溶液中 *S*-苯丙氨酸(*S*-Phe)与二价钙(Ca^{2+})配合物($\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$)的对映异构。反应通道研究发现, *S*- $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构可在质子以 N 和 O 分别为桥以及 O 和 N 联合为桥迁移的 3 个通道上实现。计算表明: 最优势通道是质子以 N 为桥迁移, 隐性水溶剂效应下决速步自由能垒是 227.5 kJ/mol, 显性水溶剂效应下该能垒降至 108.0~117.6 kJ/mol。结果表明: 水溶液中手性 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的消旋过程十分缓慢, 将其用于生命体同补苯丙氨酸和钙元素可能比较安全。

关键词: 苯丙氨酸; 二价钙; DFT(density functional theory); 对映异构; 自由能垒

中图分类号: O641.12 文献标志码: A 文章编号: 2097-0137(2023)06-0050-11

The DFT study on the isomerization mechanism of chiral complexes $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ in aqueous solution

ZHAO Lihong¹, PENG Guoqiang¹, HAO Chengxin¹, SU Dan¹, JIANG Chunxu², WANG Zuocheng²

1. College of Basic Medicine, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, China

2. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China

Abstract: The enantiomerism of amphoteric phenylalanine (*S*-Phe) with divalent calcium (Ca^{2+}) complex ($\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$) in aqueous solution was studied by using M06-2X and MN15 methods based on DFT (density functional theory) and SMD model method to deal with solvent effect. The study of reaction channel found that enantiomerism of *S*- $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ can be realized on three channels in which protons use N as bridge, O as bridge, O and N combine to form a bridge. The calculation shows that the reaction channel of H proton transfer with amino N as bridge has advantages under the effect of recessive solvent and its energy barrier is 227.5 kJ/mol, and the barrier is reduced to between 108.0 and 117.6 kJ/mol under the dominant solvent effect. According to the research results, chiral $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ complex is hard to racemize in aqueous solution, and it might be safer to be used for life supplementing phenylalanine and calcium.

Key words: phenylalanine; calcium ion (Ca^{2+}); DFT(density functional theory); optical isomerism; energy barrier

* 收稿日期: 2022-11-10

录用日期: 2023-02-02

网络首发日期: 2023-02-20

基金项目: 白城医学高等专科学校科研平台项目(BYZK202222); 白城医学高等专科学校高层次人才团队建设项目(BCYZ20220408); 吉林省科技发展计划自然科学基金(20160101308C)

作者简介: 赵丽红(1970年生), 女; 研究方向: 药物化学; E-mail: zhaolihong@bcmc.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)

主族金属钙是生命体的宏量元素, 其在生命体的化合价是正二价。其对骨骼的形成、正常的心脏跳动以及调节生命体内酸性和碱性物质的平衡有着极其重要的作用(李铭等, 2018; 陈瑞仪等, 2011)。目前的补钙产品有葡萄糖酸钙和碳酸钙等, 临床上的研究表明, 使用这些补钙产品会诱发肾结石, 还会使肠胃器官产生不良的反应(蒋宁南, 2020)。机体组织吸收来自于食物中的钙元素是钙离子(Ca^{2+}), 其先在小肠处与氨基酸配位螯合, 而后氨基酸钙螯合物被吸收(梁媛等, 2016)。利用氨基酸钙直接为生命体补充钙元素更容易被机体吸收, 同时还可作为生命体补充氨基酸(薛荣涛等, 2014)。

苯丙氨酸(Phe, phenylalanine)是生命体的必需氨基酸, 是蛋白质的重要成分。根据构型分为 *S*-Phe 和 *R*-Phe, 根据旋光性分为左旋体(*L*-Phe)和右旋体(*D*-Phe)。在生命体内 *L*-Phe 具有活性, 在控制肿瘤转移方面有一定作用(Gueron et al., 2018; 方岩雄等, 2000)。苯丙氨酸(*S*-Phe 或 *R*-Phe)的手性特征使苯丙氨酸与 Ca^{2+} 的配合物也具有了手性, 手性药对生命体的药理作用, 是通过与生命体内发生病变的分子(具有手性的)之间的手性匹配及手性识别实现的。同一种药物分子, 若手性不同(左手性或右手性)则其在生命体内的代谢过程、生物活性及毒性等方面差异较大, 通常一个有效, 另一个有负作用(Hay et al., 1981; 杜灿屏等, 2002)。比如, 右旋的沙利度胺具有镇静和止吐的作用, 但左旋体却会使胎儿畸形(琚端等, 2019; Tian et al., 2012)发生。具有积极作用的手性药的优势构型是否会像劣势构型异构, 以及异构的快慢会严重地影响手性药的药效, 因此对手性分子的对应体异构(手性转变)机制的研究对人们科学的使用它们具有极其重要的意义。

基于不同手性 Phe 的作用迥异, 人们对 Phe 的手性转变进行了研究。张新等(2017)采用 DFT 的 B3LYP 和后 HF 的 MP2 方法, 研究了气相中性 Phe 分子的手性转变, 结果表明, 通常气相的 Phe 具有稳定性。潘宇等(2019)采用 DFT 的 WB97X-D 和后 HF 的 MP2 方法, 研究了水汽环境下二聚水对 Phe 分子手性转变的催化作用, 结果表明, 水分子簇的催化可使 Phe 分子缓慢地手性转变。孟雪飞等(2021)、刘芳等(2022)和柳国洪等(2022)采用密

度泛函理论分别进行了水溶液中脯氨酸、丙氨酸和赖氨酸与钙配合物手性转变的机理研究, 揭示了脯氨酸、丙氨酸和赖氨酸与钙的配合物可以用于生命体同补脯氨酸、丙氨酸、赖氨酸和钙元素。然而, 目前关于水溶液中 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 手性转变的研究未见报道, 本研究对指导人们科学地使用 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 同补苯丙氨酸和钙元素具有重要意义, 同时对于研究其他金属的苯丙氨酸配合物对映异构具有借鉴意义, 基于此, 结合以往的研究经验(孟雪飞等, 2021; 刘芳等, 2022; 柳国洪等, 2022)对标题反应进行了研究。

1 计算方法及模型选取

采用杂化泛函的处理主族元素及氢键和范德华等弱作用较理想的 M06-2X(Wang et al., 2020)方法, 结合处理水溶剂效应较理想的 SMD 模型(Aleksandr et al., 2009)方法, 基组采用 6-311+G(d,p), 在 101.325 kPa 和 310.15 K 的生命体内环境下, 优化反应过程单重态势能面(计算表明本研究体系在单态最稳定)上的驻点; 对所有过渡状态(局部极大值)(Garrett et al., 1979)做 IRC 路径(内禀反应坐标)计算(Hratchian et al., 2005), 对优化的过渡状态是否可靠进行验证。为获得相对可靠的反应势能面, 采用更高精度的 MN15 泛函(Yu et al., 2016)方法, 在高角动量劈裂弥散基组 6-311++G(3df, 2pd)水平计算所有驻点物种的高水平单点能量, 对物种的总自由能进行自由能热校正。采用自然键轨道理论利用 NBO(natural bond orbital)程序(Glendenning et al., 2001)计算主要物种的 NPA(natural population analysis)电荷; 采用分子中的原子理论(AIM, atoms in molecules), 利用 AIM 2000 程序(Biegler-König et al., 2002)计算成键临界点(BCP, bonding critical point)的电荷密度(ρ_{BCP}), 成环临界点(RCP, ring critical point)的电荷密度(ρ_{RCP}), 及 ρ_{BCP} 和 ρ_{RCP} 的梯度平方 $\nabla^2\rho$ (拉普拉斯值)。

本工作以 Ca^{2+} 与 *S*-Phe 的配合物作为底物反应物, 记作 *S*-Phe· Ca^{2+} , 其异构过程中在 a 通道的第 1 个 *S*-手性过渡态用 *S*-T1^a 表示, *S*-手性中间体用 *S*-I1^a 表示; 在 b 和 c 通道共用的第 3 个无手性过渡态用 T3^{b(c)} 表示, 中间体用 I3^{b(c)} 表示; 在 a 通道对映异构的最终产物记作 *R*-Phe· Ca^{2+} ; 6 个

H_2O 与 $S\text{-I}3^a$ 的 Ca^{2+} 配位的体系记作 $S\text{-I}3\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^a$, 二聚水与 $S\text{-I}3\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^a$ 氢键作用的体系记作 $S\text{-I}3\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^a$; 其他体系表示法相似。文中驻点及单点能计算采用 Gaussian16 (Frisch et al., 2019) 程序。

2 结果与讨论

水溶液中两性氨基酸的金属配合物构象稳定 (孟雪飞等, 2021; 刘芳等, 2022; 柳国洪等, 2022), 对两性 Phe 与 Ca^{2+} 的配合物进行全势能面扫描得到的手性对映体见图 1。

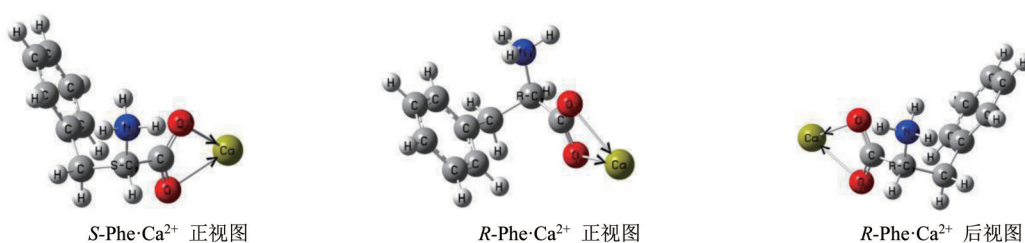


图 1 水溶液中 Phe· Ca^{2+} 的手性对映体构象

Fig. 1 Conformation of Phe· Ca^{2+} chiral enantiomers in aqueous solution

水溶液中 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构是在极性水溶剂以及水分子(簇)的共同作用下进行的。先讨论隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构, 而后讨论显性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 对映异构。考虑到水溶液中的水分子有单分子及水簇, 没参加反应的水分子(簇)(只是与底物氢键和范德华等作用)对体系的反应能垒基本无影响(田子德等, 2018), 水分子与金属是否配位对非质子转移能垒的影响很小(孟雪飞等, 2021; 刘芳等, 2022)。为节省篇幅, 对显性水溶剂效应只讨论 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在每个通道对映异构的决速步。

2.1 隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构

Phe· Ca^{2+} 的对映异构可在 $\alpha\text{-H}$ 质子只以氨基 N 为桥迁移的 a 通道、 $\alpha\text{-H}$ 质子只以羰基 O 作桥迁移的 b 通道以及 $\alpha\text{-H}$ 质子迁移到羰基 O 后质子再从氨基 N 向 $\alpha\text{-C}$ 迁移的 c 通道上实现, 反应历经的过程参见图 2 和图 3, 势能面参见图 4。下面对 a 通道进行单独讨论, b、c 通道公用 3 个基元反应, 放在一起讨论。

2.1.1 a 通道

第 1 基元。 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 经 $\text{Ca}24\text{—O}8\text{—C}7$ 剪式振动的过渡态 $S\text{-T}1^a$, $\text{Ca}24$ 沿过渡态矢量的正向运动, 螯合环打开, 构型异构成 $S\text{-I}1^a$ 。从 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 到 $S\text{-T}1^a$ 过程, $\text{Ca}24\text{—O}8\text{—C}7$ 键角从 92.0° 增加到 107.1° , $\text{O}9\text{—Ca}24$ 键长从 $0.251\ 0\ \text{nm}$ 增加到 $0.297\ 8\ \text{nm}$, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 分别从 $0.025\ 4\ \text{a.u.}$ 和 $0.127\ 1$ 减小到 $0\ \text{a.u.}$ 和 0 , 配位键断裂; $\text{O}8\text{—Ca}24\text{—O}9\text{—C}7$ 的 ρ_{RCP} 及 $\nabla^2\rho$ 分别从 $0.018\ 5\ \text{a.u.}$ 和 $0.096\ 6$ 减小到 $0\ \text{a.u.}$ 和 0 , $S\text{-T}1^a$ 产生的能垒是 $1.0\ \text{kJ/mol}$, 可视为无势

垒过程。该基元反应的能垒如此之低, 原因是从 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 到 $S\text{-T}1^a$ 过程, $\text{O}8\text{—Ca}24$ 的 ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 分别从 $0.026\ 5\ \text{a.u.}$ 和 $0.132\ 5$ 增加到 $0.033\ 7\ \text{a.u.}$ 和 $0.177\ 6$, $\text{O}8\text{—Ca}24$ 的配位键增强。

第 2 基元。 $S\text{-I}1^a$ 中间体反应物经 $\text{H}3$ 质子在 $\text{N}1$ 和 $\text{O}9$ 之间迁移反应的过渡态 $S\text{-T}2^a$, 质子从 $\text{N}1$ 向 $\text{O}9$ 迁移, 异构成 $S\text{-I}2^a$ 。电荷 NPA 的计算表明, 从 $S\text{-I}1^a$ 经 $S\text{-T}2^a$ 到 $S\text{-I}2^a$, $\text{H}3$ 的电荷量从 $0.464\ e$ 变为 $0.497\ e$, 再变为 $0.542\ e$, 是质子转移, 相似之处, 下文不再赘述。从 $S\text{-I}1^a$ 到 $S\text{-T}2^a$, $\text{N}1\text{—H}3$ 键长从 $0.102\ 6\ \text{nm}$ 拉伸至 $0.133\ 7\ \text{nm}$, ρ_{BCP} 从 $0.321\ 2\ \text{a.u.}$ 减小到 $0.138\ 8\ \text{a.u.}$, 其 $\nabla^2\rho$ 从 $-1.721\ 0$ 变为 $-0.111\ 4$, 共价键减弱; $\text{C}7\text{—O}9\text{—H}3\text{—N}1\text{—C}5$ 的 ρ_{RCP} 从 $0\ \text{a.u.}$ 增加到 $0.045\ 7\ \text{a.u.}$, $\nabla^2\rho$ 从 0 变为 $0.295\ 3$, 过渡态存在大 π 键作用。过渡态成环较稳定, $S\text{-T}2^a$ 产生的能垒只有 $23.7\ \text{kJ/mol}$ 。

第 3 基元。 $S\text{-I}2^a$ 中间体反应物经 $\text{O}9\text{—C}7$ 化学键内旋转的过渡态 $S\text{-T}3m^a$ 或 $S\text{-T}3n^a$, 羧基 $\text{O}9\text{—H}6$ 绕 $\text{O}9\text{—C}7$ 俯视逆(或顺)时针旋转, 构象异构成 $S\text{-I}3^a$ 。从 $S\text{-I}2^a$ 中间体反应物到 $S\text{-T}3m^a$ 过渡态, 二面角 $\text{C}3\text{—O}9\text{—C}7\text{—O}8$ 键角从 -178.2° 变为 -88.0° , $S\text{-T}3m^a$ 过渡态产生了 $51.5\ \text{kJ/mol}$ 的能垒。相似地, $S\text{-T}3n^a$ 过渡态产生了 $52.2\ \text{kJ/mol}$ 的能垒。这两个化学键内旋转产生的能垒较高, 原因是从 $S\text{-I}2^a$ 到 $S\text{-T}3m^a$ 和 $S\text{-T}3n^a$ 过程要克服来自 $\text{N}1$ 的库仑引力和 Ca^{2+} 的库仑斥力。

第 4 基元。 $S\text{-I}3^a$ 经质子在 $\alpha\text{-C}$ 和 N 间迁移反应的过渡态 $\text{T}4^a$, $\text{H}6$ 从 $\text{C}5$ 迁移到 $\text{N}1$, 异构成 $\text{I}4^a$ 。

从 $S\text{-I}3^a$ 到 $T4^a$, $\text{C}5\text{—H}6$ 键长从 0.109 1 nm 拉伸至 0.129 8 nm, 其 ρ_{BCP} 从 0.282 2 a.u. 减小到 0 a.u., 其 $\nabla^2\rho$ 从 -0.971 5 变为 0, 共价键断裂; $\text{C}5\text{—N}1$ 键长从 0.145 5 nm 拉伸至 0.152 7 nm, 其 ρ_{BCP} 从 0.269 4 a.u. 减小到 0.220 1 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.710 7 变为 0.413 0, 共价键减弱; 二面角 $\text{N}1\text{—C}5\text{—C}10\text{—C}7$ 键角从 125.6° 增加到 153.0° , $\text{C}7\text{—C}5$ 右视逆时针旋转 26.8° , $T4^a$ 产生的内禀能垒是 227.5 kJ/mol。

第 5 基元。 $I4^a$ 经 R -基(亚甲基和苯环)左视左右翻转的过渡态 $T5^a$, 异构成 $I5^a$ 。从 $I4^a$ 到 $T5^a$, $\text{C}10\text{—C}5$ 左视顺时针旋转 64.9° , $\text{C}13\text{—C}10$ 左视逆时针旋转 50.5° , $T5^a$ 过渡态产生了 15.3 kJ/mol 的能垒。

第 6 基元。 $I5^a$ 经质子在 N 和 $\alpha\text{-C}$ 间迁移反应的过渡状态 $T6^a$, $\text{H}4$ 从 $\text{N}1$ 迁移到 $\text{C}5$, 异构成 R 手性的中间体 $R\text{-I}6^a$, $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 实现旋光异构。从 $I5^a$ 到 $T6^a$, $\text{N}1\text{—H}4$ 键长从 0.102 5 nm 拉伸至 0.123 7 nm, $\text{C}5\text{—C}7$ 键长从 0.135 8 nm 拉伸至 0.140 5 nm, $\text{N}1\text{—C}5$ 键长从 0.146 9 nm 拉伸至 0.152 7 nm; ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明这 3 个共价键不同程度地减弱; $T6^a$ 产生了 163.8 kJ/mol 的内禀能垒。

第 7 基元。 $R\text{-I}6^a$ 经 $\text{O}9\text{—C}7$ 共价键内旋转的过渡态 $R\text{-T}7m^a$ 或 $R\text{-T}7n^a$, $\text{O}9\text{—H}3$ 绕 $\text{O}9\text{—C}7$ 俯视顺(或逆)时针旋转, 异构成 $R\text{-I}7^a$ 。从 $R\text{-I}6^a$ 中间体到 $R\text{-T}7m^a$ 过渡态, $\text{O}9\text{—C}7$ 键旋转 88.3° , $R\text{-T}7m^a$ 产生了 36.1 kJ/mol 的内禀能垒。相似地, $R\text{-T}7n^a$ 产生了 36.8 kJ/mol 的内禀能垒。这两个能垒比同是 $\text{O}9\text{—C}7$ 键内旋转过渡态 $S\text{-T}3m^a$ 和 $S\text{-T}3n^a$ 产生的内禀能垒(分别为 51.5 和 52.2 kJ/mol)小很多, 原因是从 $R\text{-I}6^a$ 到 $R\text{-T}7m^a$ 或 $R\text{-T}7n^a$ 过程 $\text{H}3$ 的运动方向与体系偶极矩方向相反, 体系电场做正功。

第 8 基元。 $R\text{-I}7^a$ 经 $R\text{-T}8^a$ 过渡态, $\text{H}3$ 从 $\text{O}9$ 迁移到 $\text{N}1$, 异构成 $R\text{-I}8^a$ 。从 $R\text{-I}7^a$ 到 $R\text{-T}8^a$, $\text{O}9\text{—H}3$ 键长从 0.099 2 nm 拉伸至 0.118 0 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明, $\text{O}9\text{—H}3$ 共价键减弱; ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明过渡态 $R\text{-T}8^a$ 成五元环, $R\text{-T}8^a$ 产生的能垒只有 2.5 kJ/mol。

第 9 基元。 $R\text{-I}8^a$ 经 $\text{Ca}24\text{—O}8\text{—C}7$ 剪式振动的过渡态 $R\text{-T}9^a$, 螯合环闭合, $\text{O}9\text{—Ca}24$ 成键, 异构成 $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+a}$, 得到了 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映体产物。从 $R\text{-I}8^a$ 到 $R\text{-T}9^a$, $\text{O}8\text{—Ca}24$ 键长从 0.237 8 nm 增加到 0.239 0 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明, $\text{O}8\text{—Ca}24$ 配位键少许减弱, $R\text{-T}9^a$ 产生的能垒只有 0.5 kJ/mol,

$R\text{-I}8^a$ 向 $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+a}$ 的异构可视为无势垒。

2.1.2 b 和 c 通道

1) b 和 c 通道公用的基元反应

第 1 基元。该基元相似于 a 通道的第 1 基元, $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 经 $\text{Ca}24\text{—O}9\text{—C}7$ 剪式振动的过渡态 $S\text{-T}1^{b(c)}$, $\text{Ca}24$ 沿过渡态矢量的负向运动, 螯合环打开, 构型异构成 $S\text{-I}1^{b(c)}$ 。从 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 到 $S\text{-T}1^{b(c)}$, $\text{Ca}24\text{—O}9\text{—C}7$ 键角从 91.2° 增加到 107.0° , $\text{O}8\text{—Ca}24$ 键长从 0.249 4 nm 增加到 0.298 9 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 的计算表明, 配位键 $\text{O}8\text{—Ca}24$ 断裂, $S\text{-T}1^{b(c)}$ 产生的能垒是 1.8 kJ/mol。

第 2 基元。 $S\text{-I}1^{b(c)}$ 经 $\alpha\text{-H}$ 在 $\alpha\text{-C}$ 和羰基 O 间迁移的过渡态 $T2^{b(c)}$, 质子 $\text{H}6$ 沿过渡态矢量的负向从 $\text{C}5$ 迁移到 $\text{O}8$, 异构成中间体 $I2^{b(c)}$ 。从 $S\text{-I}1^{b(c)}$ 到 $T2^{b(c)}$, $\text{C}5\text{—H}6$ 键长从 0.108 9 nm 拉伸至 0.149 5 nm, 其 ρ_{BCP} 从 0.284 8 a.u. 减小到 0.103 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.991 9 变为 -0.022 2, 共价键减弱; $\text{C}7\text{—O}8$ 键长从 0.124 2 nm 拉伸至 0.131 5 nm, 其 ρ_{BCP} 从 0.381 2 a.u. 减小到 0.327 7 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.217 5 变为 -0.213 8, 共价键减弱; $\text{C}5\text{—H}6\text{—O}8\text{—C}7$ 的 ρ_{RCP} 从 0 a.u. 增加到 0.087 9 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0 变为 0.296 3, $T2^{b(c)}$ 成环; 二面角 $\text{N}6\text{—C}1\text{—C}10\text{—C}7$ 键角微增 2.8° , $\text{C}7\text{—C}1$ 右视顺时针旋转 43.1° , $T2^{b(c)}$ 产生了 249.1 kJ/mol 的内禀能垒。该能垒高于 $T4^a$ 产生的能垒 227.5 kJ/mol, 原因有 2 个: 一是 $S\text{-I}1^{b(c)}$ 的 $\text{C}5\text{—H}6$ 键长是 0.108 9 nm, $S\text{-I}3^a$ 的 $\text{C}5\text{—H}6$ 键长是 0.109 1 nm, 前者钝化程度高; 二是从 $S\text{-I}1^{b(c)}$ 到 $T2^{b(c)}$, $\text{C}5\text{—H}6$ 键长拉伸 0.040 6 nm, 从 $S\text{-I}3^a$ 到 $T4^a$, $\text{C}5\text{—H}6$ 键长拉伸 0.020 7 nm, 前者拉伸幅度大。

第 3 基元。 $I2^{b(c)}$ 经 R -基(亚甲基和苯环)左视左右翻转的过渡态 $T3^{b(c)}$, 异构成 $I3^{b(c)}$ 。从 $I2^{b(c)}$ 到 $T3^{b(c)}$, $\text{C}10\text{—C}5$ 左视顺时针旋转 72.8° , $\text{C}13\text{—C}10$ 左视逆时针旋转 31.2° , $T3^{b(c)}$ 产生的内禀能垒是 18.8 kJ/mol。接下来 $I3^{b(c)}$ 沿着 2 个通道 b 和 c 向 $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 异构。

2) b 通道专属的反应

第 4 基元。 $I3^{b(c)}$ 经质子在羰基 O 和 $\alpha\text{-C}$ 间迁移的过渡态 $T4^b$, $\text{H}6$ 从 $\text{O}8$ 迁移到 $\text{C}5$, 构型异构到 R -型中间体产物 $R\text{-I}4^b$, $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 b 通道通道实现对映异构。从 $I3^{b(c)}$ 到 $T4^b$, $\text{O}8\text{—H}6$ 键长从 0.096 5 nm 拉伸至 0.120 2 nm, $\text{C}5\text{—C}7$ 键长从 0.135 9 nm 拉伸至 0.149 3 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表

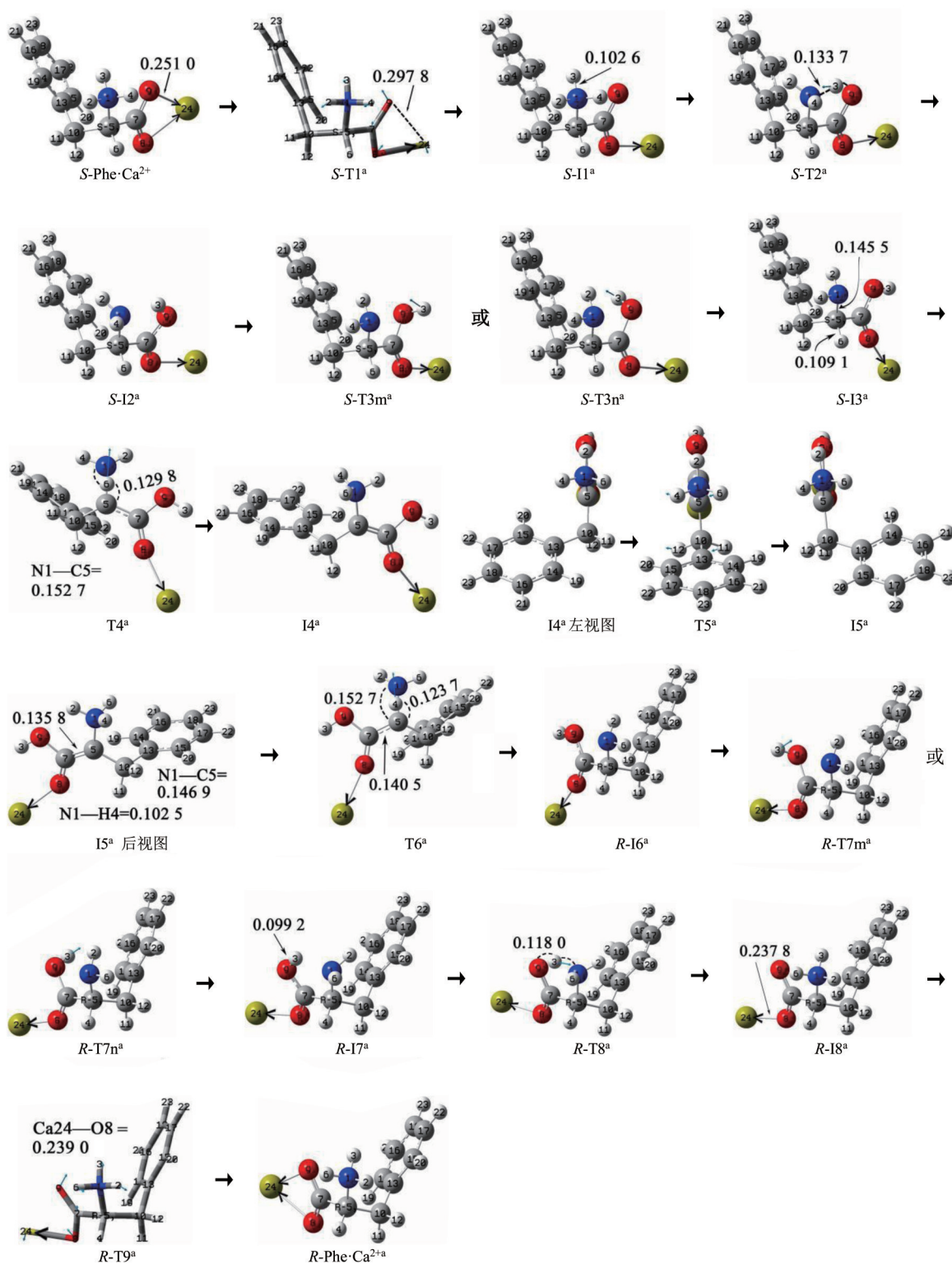


图2 隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 a 通道的对映异构(键长单位: nm)

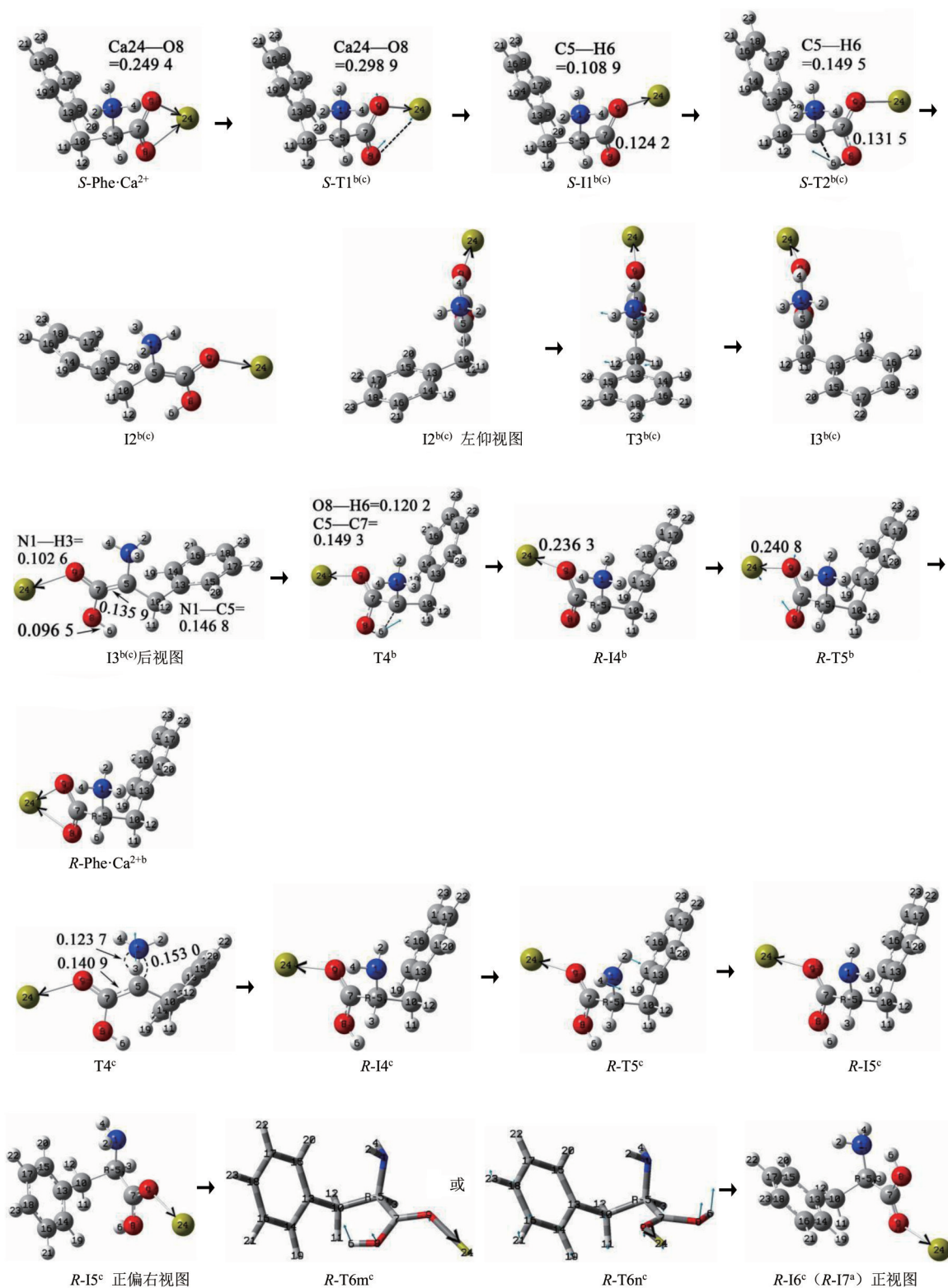
Fig. 2 The enantiomerism of $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ in channel a under the effect of recessive solvent (Bond length unit: nm)

明, 这两个共价键不同程度地减弱; C5-H6-O8-C7 的 ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明 T4^{b} 成环, T4^{b} 产生了 150.7 kJ/mol 的内禀能垒。

第 5 基元。 $R\text{-I4}^{\text{b}}$ 经 Ca24-O9-C7 剪式振动的过渡态 $R\text{-T5}^{\text{b}}$, 整合环闭合, 异构成 $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+\text{b}}$,

在 b 通道得到了 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 对映异构的对映体产物。从 $R\text{-I4}^{\text{b}}$ 到 $R\text{-T5}^{\text{b}}$, O9-Ca24 键长从 0.236 3 nm 拉伸到 0.240 8 nm, $R\text{-T5}^{\text{b}}$ 产生的能垒是 0.8 kJ/mol, 此基元可视为无势垒过程。

3) c 通道专属的反应

图3 隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 b、c 通道的对映异构 (键长单位: nm)Fig. 3 The enantiomerism of $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ in channel b and c under the effect of recessive solvent (Bond length unit: nm)

第4基元。 $I3^{b(c)}$ 经质子在氨基N和 $\alpha\text{-C}$ 间迁移的过渡态 $T4^c$, H3在纸面外(后视图)从N1迁移到C5, 异构成R-型中间体 $R\text{-I}4^c$, $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}(\text{II})$ 在c通道实现旋光异构。从 $I3^{b(c)}$ 到 $T4^c$, $\text{N}1\text{—H}3$ 键长从

0.102 6 nm 拉伸至 0.123 7 nm, $\text{N}1\text{—C}5$ 键长从 0.146 8 nm 拉伸至 0.153 0 nm, $\text{C}5\text{—C}7$ 键长从 0.135 9 nm 拉伸至 0.140 9 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算表明, 这3个共价键不同程度地减弱, $T4^c$ 产生了

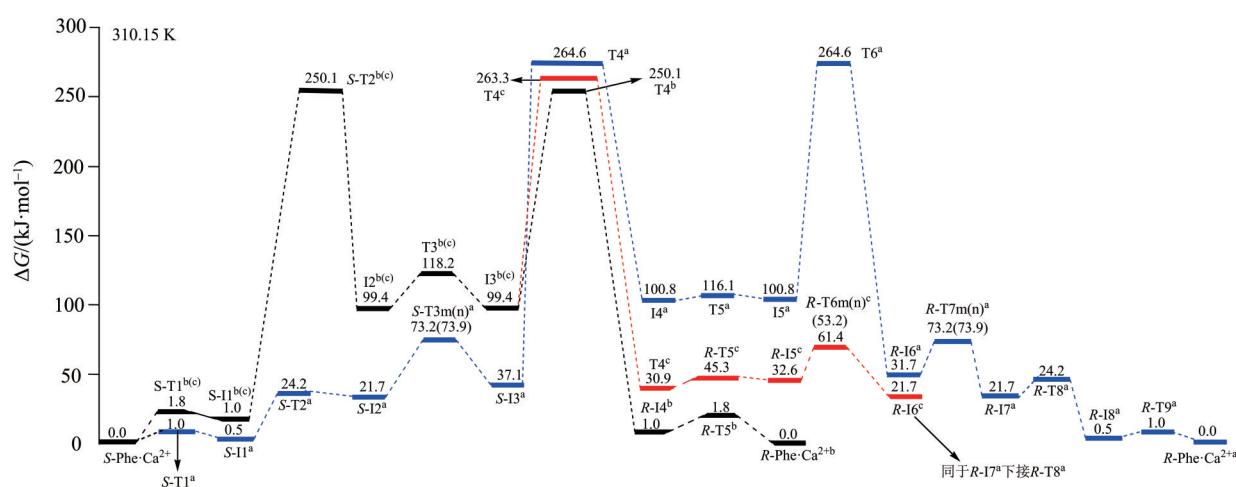


图 4 隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 对映异构的自由能势能面

Fig. 4 The free energy potential surface of enantiomerism of $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ under the effect of recessive solvent

163.9 kJ/mol 的内禀能垒。

第 5 基元。 $R\text{-I4}^c$ 中间体反应物经过渡状态 $R\text{-T5}^c$, H2 和 H4 从左侧翻转到右侧(后视图), 异构成 $R\text{-I5}^c$ 。从 $R\text{-I4}^c$ 中间体到 $R\text{-T5}^c$ 过渡态, 二面角 H2—N1—C5—H4 键角从 118.0° 变为 173.3° , $R\text{-T5}^c$ 产生的能垒是 14.4 kJ/mol。

第 6 基元。 $R\text{-I5}^c$ 经 C7—C1 化学键旋转的过渡状态 $R\text{-T6m}^c$ (或者 $R\text{-T6n}^c$), C7—C1 右视顺(或逆)时针旋转 72.8° (或 74.6°), 异构成 $R\text{-I6}^c$ 。 $R\text{-T6m}^c$ 和 $R\text{-T6n}^c$ 产生的内禀能垒分别是 20.6 和 28.8 kJ/mol。计算表明 $R\text{-I6}^c$ 同于 $R\text{-I7}^a$, 其接下来接 $R\text{-T8}^a$ 的异构, 得到对映异构体产物 $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 。

从图 4 可以看出, 隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 a 通道的对映异构反应具有优势, 决速步骤是第 4 基元, 决速步能垒是 227.5 kJ/mol。从前面的讨论可知, 该能垒来自于 $\alpha\text{-H}$ 从 $\alpha\text{-C}$ 向氨基 N 迁移的过渡态。b 和 c 通道稍具劣势, 决速步骤均是第 2 基元, 决速步能垒是 249.1 kJ/mol。227.5 kJ/mol 远高于极限反应能垒 167.3 kJ/mol(Gorb et al., 1998), 说明隐性水溶剂效应下 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 不能消旋。从图 3 和图 4 还可以看出, $T5^a$ 和 $T3^{b(c)}$ 分别是 a 和 b 通道的对称点, $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 a 和 b 通道对映异构的驻点和驻点能量分别关于 $T5^a$ 和 $T3^{b(c)}$ 对称。

由于正负反应能垒在 40.0 kJ/mol 以下时反应物和产物可以共存(Gorb et al., 1998), 从图 4 还可以看出, 反应物是 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ $S\text{-I1}^a$ 、 $S\text{-I2}^a$ 和 $S\text{-I1}^{b(c)}$ 共存, $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的分布最高; 产物是 $R\text{-I7}^a$ 、 $R\text{-I8}^a$ 和 $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+a}$ 共存, $R\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+a}$ 的分布最高。

2.2 显性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的决速步骤

隐性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 a 和 b(c) 通道对映异构的决速步分别是 $S\text{-I3}^a \rightarrow T4^a \rightarrow I4^a$ 和 $S\text{-I1}^{b(c)} \rightarrow T2^{b(c)} \rightarrow I2^{b(c)}$ 。显性水溶剂效应下, 水分子(簇)除了与驻点的钙原子配位键作用, 同时还与驻点氢键作用。计算表明单个水分子或水簇与 Ca^{2+} 配位以及二聚水和三聚水做 H 迁移媒介时, 质子在 $\alpha\text{-C}$ 和羰基 O 以及 $\alpha\text{-C}$ 和氨基 N 间迁移的能垒相差很小, 为便问题简便并节省篇幅, 只考虑单个水分子与钙离子配位, 传递质子的水簇考虑二聚水的情形。

Ca^{2+} 最高配位数是 8, H_2O 分子与配合物体系 $S\text{-I1}^{b(c)}$ 解离能的计算表明, $S\text{-I1}^{b(c)}$ 的 Ca^{2+} 与 6、7 个水配位时 H_2O 与体系的解离能最大, $S\text{-I1}^{b(c)} \leftarrow n\text{H}_2\text{O}$ 在 $n=6, 7$ 的分布最高。相似的 $S\text{-I3}^a \leftarrow n\text{H}_2\text{O}$ 也是 $n=6, 7$ 的分布最高。因此下文只讨论 $S\text{-I3}^a \leftarrow n\text{H}_2\text{O}$ ($n=6, 7$) 和 $S\text{-I1}^{b(c)} \leftarrow n\text{H}_2\text{O}$ ($n=6, 7$) 在 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 作 H 转移媒介的质子转移过程, 反应过程和势能面分别见图 5 和图 6。

2.2.1 a 通道的 $S\text{-I3}^a \rightarrow T4^a \rightarrow I4^a$ 过程

1) 6 个配位水的情况

二聚水在 $S\text{-I3}^a \leftarrow (\text{H}_2\text{O})_6^a$ 的左侧(右偏俯视图)与 N1、H6、H30、H36 和 O37 作用形成了氢键网络 $S\text{-I3}^a \leftarrow 6\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2^a$, 其经具有氢键网络的过渡态 $T4^a \leftarrow 6\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2^a$ 实现了质子从 C5 向 N1 的净迁移, 异构成 $I4^a \leftarrow 6\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2^a$ 。IRC 计算表明, 此基元反应的过渡态是晚期过渡态。从中间体到过渡态, C5—H6 键长从 0.109 2 nm 拉伸至 0.138 0 nm, ρ_{BCP} 从 0.281 5 a.u. 减小到 0.137 3 a.u., $\nabla^2\rho$ 从

-0.961 0 变为 -0.258 1, 共价键减弱; O43—H45 和 O46—H48 两个共价键断裂; 七元环 O46—H48—N1—C5—H6—O43—H45 的 ρ_{RCP} 从 0 a.u. 增加到 0.007 8 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0 增加到 0.036 0, 七元环结构的大 π 键作用增强, 过渡态成环; C7—C5 右视逆时针旋转 34.3° , 二面角 N1—C5—C10—C7 键角微增 5.9° , $\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 产生了 112.3 kJ/mol 的内禀能垒。

$\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 比 T4^{a} 产生的能垒大幅降低, 水分子(簇)起了较好的催化作用, 主要原因有 3 个: 一是 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 做 H 转移媒介的过渡态 $\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 形成较稳定的七元环, T4^{a} 则没成环; 二是与 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 氢键作用的 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 和配位水 $6\text{H}_2\text{O}$ 共同作用使 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 的 C5—H6 键的 ρ_{BCP} 从 0.282 2 a.u. 减小到 0.281 5 a.u., 红外振动频率从 $3\ 122.8\ \text{cm}^{-1}$ 减小到 $3\ 114.7\ \text{cm}^{-1}$, C5—H6 键被活化; 三是 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 和配位水 $6\text{H}_2\text{O}$ 的共同作用使中间体反应物到过渡态的骨架 N1—C5—C10—C7 形变减小。

2) 7 个配位水的情况

7 个配位水类似于 6 个配位水的情况, 只做一般讨论。二聚水在 $S\text{-I3}\leftarrow(\text{H}_2\text{O})_7^{\text{a}}$ 的左侧与 N1、H6、H32、H42 以及 O28 氢键作用形成中间体反应物 $S\text{-I3}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$, 其经 $\text{T4}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 过渡态, 实现了质子从 C5 向 N1 的净迁移, 异构成 $\text{I4}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 中间体产物。从中间体反应物到过渡态, C5—H6 键长从 0.109 1 nm 拉伸至 0.136 4 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 的计算表明共价键减弱; O46—H47 和 O49—H51 共价键断裂; ρ_{RCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算表明 C5—H6—O46—H47—O49—H51—N1 成环; C7—C5 右视逆时针旋转 38.1° , 二面角 N1—C5—C10—C7 键角微增 6.2° , $\text{T4}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 过渡态产生的内禀能垒是 117.6 kJ/mol。 $\text{T4}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 比 T4^{a} 产生的能垒低很多, 水分子(簇)起了较好的催化作用, 原因同于前面 6 个配位水的讨论, 不再赘述。7 个配位水的过渡态 [$\text{T4}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$] 比 6 个配位水的过渡态 [$\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$] 产生的能垒稍高, 原因是前者比后者对应的反应物的 C5—H6 键长稍短, 活化程度稍低。

2.2.2 b、c 通道的 $S\text{-I1}^{\text{b(c)}}\rightarrow\text{T2}^{\text{b(c)}}\rightarrow\text{I2}^{\text{b(c)}}$ 过程

1) 6 个配位水的情况

二聚水在 $S\text{-I1}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ 的前面与 O8、H6 作用, 同时 O8 与 H29 和 H38 氢键作用形成中间体 $S\text{-I1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$, 其经过过渡态 $\text{T2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\leftarrow$

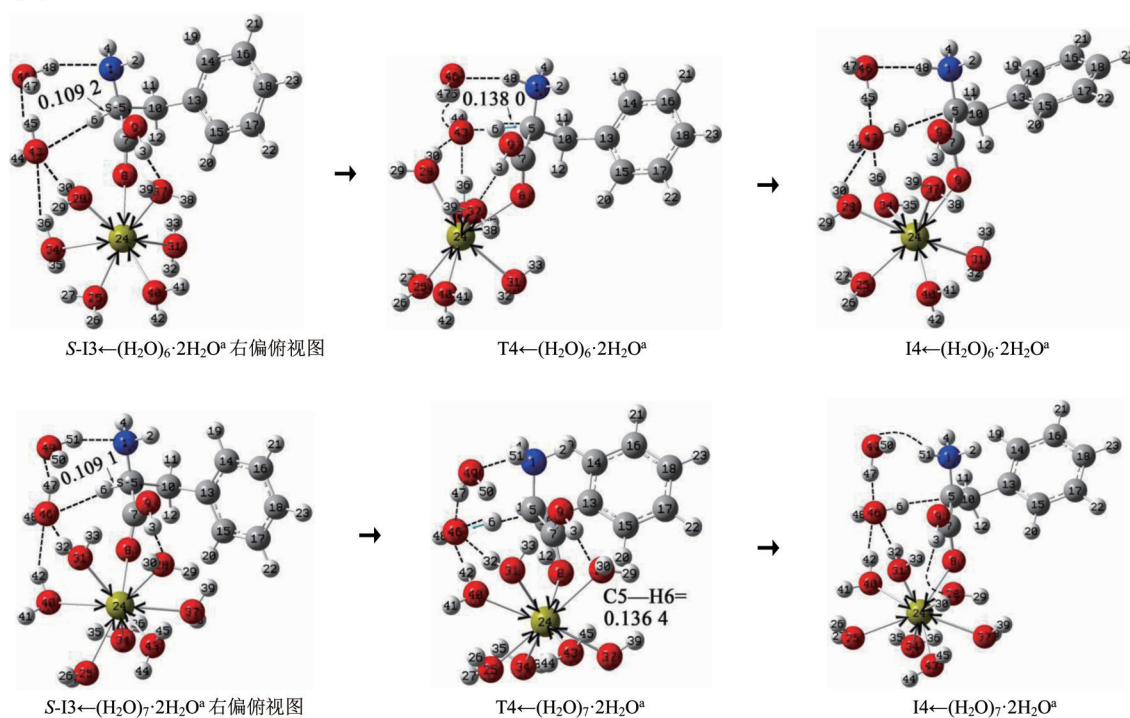
$6\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$, 实现了质子从 C5 向 O8 的净迁移, 异构成中间体 $\text{I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ 。IRC 路径计算说明此基元的过渡态是晚期过渡态。从 $S\text{-I1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ 到 $\text{T2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$, C5—H6 键长从 0.109 0 nm 拉伸至 0.136 7 nm, ρ_{BCP} 从 0.284 5 a.u. 减小到 0.141 5 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 -0.9917 变为 -0.202 5, 共价键减弱; O43—H44 和 O46—H47 两个共价键断裂; 八元环 C5—H6—O43—H44—O46—H47—O8—C7 的 ρ_{RCP} 从 0.002 3 a.u. 增加到 0.007 6 a.u., $\nabla^2\rho$ 从 0.010 9 增加到 0.033 6, 八元环结构的大 π 键作用增强, 过渡态成环; C7—C5 右视逆时针旋转 10.1° , 过渡态产生了 151.7 kJ/mol 的能垒。这比 $\text{T2}^{\text{b(c)}}$ 产生的能垒大幅降低, 相似于前面 $\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 比 T4^{a} 产生的能垒大幅降低的讨论, 不再赘述。

151.7 kJ/mol 的能垒比 $\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 产生的能垒 112.3 kJ/mol 高很多, 原因有 3 个: 一是 $S\text{-I1}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 的 C5—H6 的键长比 $S\text{-I3}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 的短, ρ_{BCP} 大, 活化程度低; 二是 $\text{T2}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 的八元环与 $\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 的七元环相比大 π 键弱, $\text{T2}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 相对于 $\text{T4}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 的稳定性差; 三是 $S\text{-I1}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 存在八元环, 其稳定性比没成环的 $S\text{-I3}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$ 好。

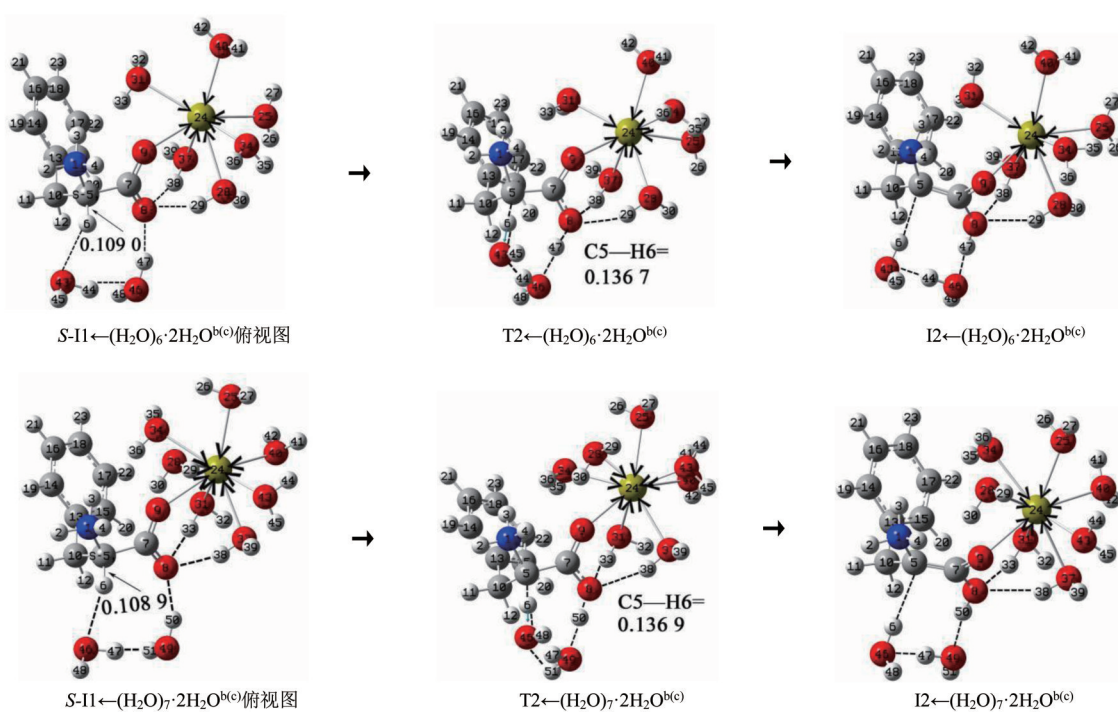
2) 7 个配位水的情况

7 个配位水类似于 6 个配位水的情况。二聚水在 $S\text{-I1}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ 的前面与 H6、O8 氢键作用形成中间体反应物 $S\text{-I1}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$, 其经 $\text{T2}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 过渡态, 实现了质子从 C5 向 O8 的净迁移, 异构成产物中间体 $\text{I2}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 。从中间体反应物到过渡态, C5—H6 键长从 0.108 9 nm 拉伸至 0.136 9 nm, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 的计算表明共价键减弱; O46—H47 和 O49—H50 共价键断裂; ρ_{RCP} 计算表明 C5—H6—O46—H47—O49—H50—O8—C7 成环; C7—C5 右视逆时针旋转 14.3° , 二面角 N1—C5—C10—C7 键角微增 1.3° , $\text{T2}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 产生了 157.7 kJ/mol 的内禀能垒。 $\text{T2}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 比 $\text{T2}^{\text{b(c)}}$ 产生的能垒大幅降低, 水分子(簇)起了较好的催化作用, 原因同于前面 6 个配位水的讨论, 不再赘述。 $\text{T2}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 比 $\text{T2}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 产生的能垒稍高, 原因是 $S\text{-I1}\leftarrow 7\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 的 C5—H6 键长比 $S\text{-I1}\leftarrow 6\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b(c)}}$ 的 C5—H6 键长稍短, 钝化程度稍高。

(A) a 通道



(B) b、c 通道

图 5 显性水溶剂效应下 *S*-Phe·Ca²⁺ 在 a、b、c 通道对映异构的决速步历程(键长单位: nm)Fig. 5 The rate-determining step process of *S*-Phe·Ca²⁺ enantiomerism in channel a, b, and c in the effect of dominant solvent (Bond length unit: nm)

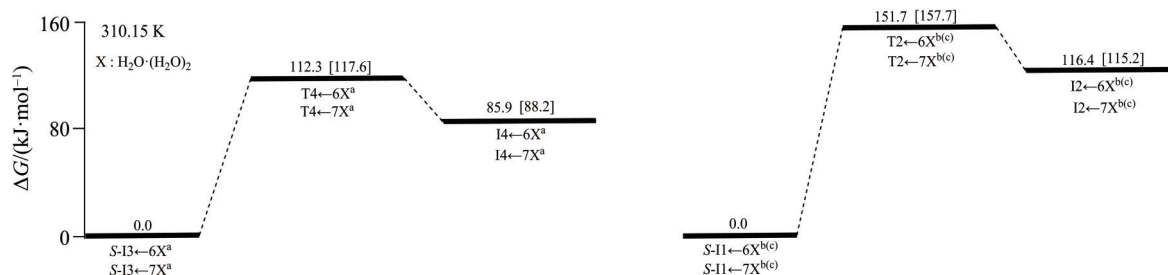


图6 显性溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在 a、b、c 通道对映异构决速步的自由能势能面

Fig. 6 The free energy potential surface of $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ enantiomerism rate-determining step in channel a, b, and c under the effect of dominant solvent

从图6可以看出,显性水溶剂效应下 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构在 a 通道具有优势,决速步能垒为 112.3~117.6 kJ/mol (6、7 个 H_2O 与 $S\text{-I2}^a$ 的 Ca^{2+} 配位的情况)。该能垒在温和反应能垒 83.4 kJ/mol 和极限反应能垒 160.5 kJ/mol (Gorb et al., 1998) 之间,说明显性水溶剂效应下 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}(\text{II})$ 能缓慢地在 a 通道消旋。b、c 通道的决速步能垒在 151.7 至 157.7 kJ/mol 之间,该能垒接近极限反应能垒 160.5 kJ/mol (Gorb et al., 1998),说明显性水溶剂效应下 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 不能在 b、c 通道消旋。显式溶剂效应的结果科学真实地反映了水溶液中 $S\text{-Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构。

3 结论

在 MN15/SMD/6-311++G (3df, 2pd)//M06-2X/

SMD/6-311+G (d, p) 双水平研究了水溶液中 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构,得到如下结果:

1) $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 的对映异构反应有 3 个通道 a、b、c,分别是 $\alpha\text{-H}$ 质子只以氨基 N 为桥迁移、 $\alpha\text{-H}$ 质子只以羰基 O 作桥迁移以及 $\alpha\text{-H}$ 质子迁移到羰基 O 后质子再从氨基 N 向 $\alpha\text{-C}$ 迁移;

2) 在只考虑水极性作用时,对映异构反应通道 a 具有优势,决速步能垒是 227.5 kJ/mol;

3) 显性溶剂效应下水溶液中 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 对映异构优势通道的决速步能垒降至 108.0~117.6 kJ/mol。

显性溶剂效应下的结果揭示了水溶液中 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 对映异构的真实情况,研究表明,手性 $\text{Phe}\cdot\text{Ca}^{2+}$ 在水溶液中能缓慢消旋,可短期用于生命体同补苯丙氨酸和钙元素。

参考文献:

陈瑞仪,谭剑斌,周轶琳,等,2011. 氨基酸螯合钙增加骨密度作用的实验研究[J]. 氨基酸和生物资源, 33(1): 60-62.

杜灿屏,梁文平,唐晋,2002. 手性药物的化学与生物学研究[J]. 化学进展, 14(2): 156-158.

方岩雄,张维刚,杨顺利,等,2000. 苯丙氨酸的应用与生产[J]. 广州化工, 28(4): 134-135+111.

蒋宁南,2020. 为缺钙患儿使用不同钙剂进行治疗的安全性对比[J]. 当代医药论丛, 18(5): 94-95.

琚端,李增彦,李洁,等,2019. 沙利度胺致胎儿海豹肢畸形一例[J]. 中华医学杂志, 99(44): 3509-3510.

李铭,邹颖,郭寒,等,2018. 钙离子在内质网应激中的作用[J]. 动物医学进展, 39(9): 112-116.

梁媛,王昕,赵婷婷,等,2016. 食品中钙吸收的机理与钙体外转化新方法探讨[J]. 食品研究与开发, 37(4): 195-199.

刘芳,姜春旭,杨晓翠,等,2022. $\alpha\text{-}$ 丙氨酸及其金属配合物的旋光异构理论研究进展[J]. 武汉大学学报(理学版), 68(6): 665-679.

柳国洪,彭国强,张翔宾,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), 46(6): 558-567.

孟雪飞,张雪娇,刘芳,等,2021. 水液相环境脯氨酸 $\text{Ca}(\text{II})$ 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), 67(5): 467-477.

潘宇,高峰,王野,等,2019. 苯丙氨酸分子的手性对映体转变机理及水分子(簇)的催化作用[J]. 吉林大学学报(理学版), 57(6): 1519-1529.

田子德,高峰,杨晓翠,等,2018. 具有氨基和羧基间单氢键的 $\alpha\text{-Ala}$ 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.

薛荣涛,李翠芹,何腊平,2014. 复合氨基酸螯合钙的研究进

- 展[J]. 食品工业科技, 35(21): 390-394.
- 张新, 李晨洁, 董丽荣, 等, 2017. 基于氨基做质子迁移桥梁的苯丙氨酸分子旋光异构反应机理[J]. 复旦学报(自然科学版), 56(2): 241-250.
- BIEGLER-KÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al, 2002. AIM 2000, Version 2.0 [CP]. Hamilton, Canada: McMaster University.
- 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.
- GLENDENING E D, BADENHOOP J K, REED A E, et al, 2001. NBO 5.0 [CP]. Madison, WI: University of Wisconsin.
- 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.
- GUERON G, ANSELMINO N, CHIARELLA P, et al, 2018. Game-changing restraint of Ros-Damaged phenylalanine, upon tumor metastasis [J]. Cell Death and Dis, 9(2): 140.
- 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 B, 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.
- TIAN C, XIU P, MENG Y, et al, 2012. Enantiomerization mechanism of thalidomide and the role of water and hydroxide ions [J]. Chem Eur J, 18(45): 14305-14313.
- 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 USA, 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, 5032.

(责任编辑 张冰)