

水液相环境下 α -丙氨酸二价锌配合物的 手性转变机理*

苏丹¹, 孙玉锋², 郝成欣¹, 姜春旭³, 张雪娇³, 丛建民⁴, 王佐成³

1. 白城医学高等专科学校药理学系, 吉林 白城 137000
2. 白城市传染病医院质量控制科, 吉林 白城 137000
3. 白城师范学院理论计算中心, 吉林 白城 137000
4. 白城师范学院生命科学学院, 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, 研究了水液相下两性 α -丙氨酸二价锌(α -Ala \cdot Zn²⁺)配合物的手性转变反应。主要考察了3个反应通道a、b和c, a通道是 α -H以羰基O为桥迁移, b通道是 α -H以Zn为桥迁移, c通道是 α -H以氨基N为桥迁移。势能面研究表明, c通道的手性转变反应最具优势, 决速步自由能垒是140.7 kJ \cdot mol⁻¹, 来自 α -H从 α -C向氨基N迁移的过渡态; a通道的手性转变反应是第2优势通道, 决速步自由能垒是159.9 kJ \cdot mol⁻¹, 来自 α -H从 α -C向羰基O迁移的过渡态; b通道的手性转变反应为劣势通道, 决速步自由能垒是194.2 kJ \cdot mol⁻¹, 来自 α -H从 α -C向Zn迁移的过渡态。结果表明: 水液相环境下的 α -Ala \cdot Zn²⁺可以较好地保持手性特征。

关键词: 丙氨酸(α -alanine, α -Ala); 锌离子; 手性转变; 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:** 0529-6579(2021)04-0050-10

Chiral transition mechanism of α -alanine divalent zinc complex in water/liquid phase environment

SU Dan¹, SUN Yufeng², HAO Chengxin¹, JIANG Chunxu³,
ZHANG Xuejiao³, CONG Jianmin⁴, WANG Zuocheng³

1. Department of Pharmacy, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, China
2. Quality Control Division, Baicheng Infectious Disease Hospital, Baicheng 137000, China
3. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
4. College of Life Science, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China

Abstract: The chiral transition of amphoteric α -alanine divalent zinc (α -Ala \cdot Zn²⁺) complexes was studied by using the M06 and MN15 method based on SMD model method of self-consistent reaction field theory in Water/Liquid Phase. Three reaction pathways a, b and c were investigated. In pathway a, α -H is transferred using carbonyl O atom as a bridge. α -H is transferred with Zn atom and amino N atom as

* 收稿日期: 2020-04-29 录用日期: 2020-05-19 网络首发日期: 2020-10-29
基金项目: 吉林省教育厅科学研究规划项目(JJKH20200002KJ); 吉林省科技发展计划自然科学基金(20160101308JC)
作者简介: 苏丹(1982年生), 女; 研究方向: 药物化学; E-mail: 1041968860@qq.com
通信作者: 丛建民(1974年生), 男; 研究方向: 生物化学, E-mail: congjianmin@126.com
王佐成(1963年生), 男; 研究方向: 计算化学; E-mail: wangzc188@163.com
(丛建民、王佐成为共同通信作者)

bridges in pathway b and c, respectively. Potential energy surface studies indicate that the chiral transition reaction in pathway c has the most advantage. The free energy barrier which comes from the transition state of α -H transfers from α -C to amino N atom is $164.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The pathway a of the chiral transition reaction is the second dominant pathway. The free energy barrier which comes from the transition state of α -H transfers from α -C to Carbonyl O atom is $168.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The pathway b of the chiral transition reaction is the disadvantaged pathway. The free energy barrier which comes from the transition state of α -H transfers from α -C to Zn atom is $194.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The results show that α -Ala \cdot Zn $^{2+}$ can maintain its chiral characteristics well in Water/Liquid Phase.

Key words: alanine; zinc ions; chiral transition; density functional theory; self-consistent reaction field theory; transition state; energy barrier

过渡金属锌是生命的重要微量元素, 在生命体内以二价锌离子 (Zn^{2+}) 形式存在, 参与蛋白质的代谢过程, 对骨骼和皮肤的发育及消化和代谢具有重要作用。其氨基酸配合物参与生命体内的多种代谢及生理生化过程, 又可用于治疗疾病, 与传统无机盐相比, 具有生物学价值高、利于吸收、污染少等优点, 还具备某些特别的生理和药理作用^[1-3]。

α -丙氨酸 (α -alanine, α -Ala) 是结构最简单的手性氨基酸, 是蛋白质和酶的基本单元, 是生物体内的重要配体。根据旋光性可分为左-丙氨酸 (L - α -Ala) 和右-丙氨酸 (D - α -Ala), 根据构型可分为 S - α -丙氨酸 (S -Ala) 和 R -丙氨酸 (R - α -Ala)。旋光性不同的 α -Ala 具有不同的生理作用, 生命体内 L - α -Ala 有活性, D - α -Ala 过量会导致某些疾病或衰老^[4-6]。金属离子 α -Ala 配合物也具有手性, 不同旋光性的手性分子对生命体具有迥然不同的作用, 某种手性对生命体具有积极的作用, 而其手性对映体则无用甚至有害。因此, 光学纯的手性氨基酸及其金属配合物是否容易消旋对生命的健康极为重要。

基于手性氨基酸及其金属配合物消旋反应的重要性, 人们对氨基酸及其金属配合物的手性转变做了大量的研究。文献 [7-12] 研究表明, α -Ala 在气相不能消旋, 在水汽环境下可微量消旋, 在水液相下可少量地消旋, 酸碱性环境能使消旋速度大幅增加。文献 [13] 的研究发现, 丝氨酸的旋光异构可以在水分子簇的催化与水溶剂的助催化作用下实现, 羟自由基的存在可以加速丝氨酸的旋光异构, 也可以导致丝氨酸损伤。文献 [14] 研究表明, SWBNNT (5,5) 对 Ala 的手性转变反应具有明显的限域催化作用。文献 [15] 研究表明, 羟自由基水分子簇与 MOR 分子筛的共催

化可使 Ala 极缓慢地消旋。文献 [16-19] 的研究表明, 气相环境下 α -Ala 的 Cu^{2+} 、 K^+ 、 Ca^{2+} 及 Zn^{2+} 配合物的消旋反应难以实现。

目前, 关于氨基酸锌的研究仅限于锌离子及水分子的配位对甘氨酸和两性离子甘氨酸结构的影响、锌离子对甘氨酸的配位能力、甘氨酸锌分子内的 H 迁移以及气相环境下 α -丙氨酸锌的消旋反应^[19-22], 对水液相下 α -丙氨酸锌旋光异构的研究鲜见报道。为揭示 α -丙氨酸锌给生命体补锌及丙氨酸是否安全, 本工作采用密度泛函理论研究了水液相下丙氨酸锌的手性转变。

1 研究与计算方法

采用对处理含过渡金属和弱键作用体系具有较高精度的杂化泛函 M06 方法^[23-24], 结合自洽反应场理论的 SMD 模型^[25] 方法。在 6-31++G (d,p) 基组下优化反应过程中单重态 (计算表明本工作研究的体系在可能的自旋态 1、3、5、7 中, 单重态最稳定) 势能面上的驻点结构, 同时获得吉布斯自由能热校正; 采用自然键轨道 NBO (natural bond orbital) 方法计算了相关体系的 NPA (natural population analysis) 电荷; 通过对过渡态^[26] 进行 IRC (内禀反应坐标) 计算^[27], 确认过渡态的可靠性。为得到较高精度的反应过程势能面, 采用描述过渡金属有较好表现的 MN15^[28] 泛函, 在 6-311++G (3df,2pd) 高角动量基组下计算单点能。总自由能用 $G_{\text{total}}=G_{\text{ic}}+E_{\text{sp}}$ 计算 (G_{ic} 和 E_{sp} 分别是自由能热校正和单点能, 自由能校正温度是 298.15 K)。水液相下 S -型 Ala 与 Zn^{2+} 的配合物 Ala \cdot Zn $^{2+}$ @W 记作 S-A@W, S-A@W 在 a 通道异构的第 1 个 S -型过渡态记作 S-T1@W^a, 第 1 个 S -型中间体记作 S-I1@W^a; a 和 b 通道共用的结构 X 记作 X^(b)@W; 在 a 通道 5 个 H_2O 分子与 S-A 的 Zn 配位, 同时 2 个水

分子簇与 S-A 氢键作用的体系, 记作 $S-A_1 \leftarrow 5H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$, 其他体系表示法相似。文中计算工作采用 Gaussian16^[29] 程序。

2 结果与讨论

把文献 [19] 的两种稳定构型的 $Ala \cdot Zn^{2+}$ 配合物在水液相下优化, 得到 $S-A_1 @ W$ 和 $S-A_2 @ W$ 及其手性对映体见图 1。

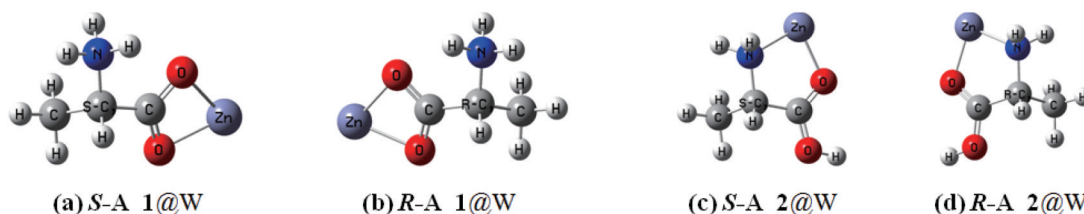


图 1 水液相下两种丙氨酸二价锌配合物的几何构型

Fig. 1 Geometric configuration of two alanine divalent zinc complexes in water/liquid phase

计算表明, $S-A_1 @ W$ 相对于 $S-A_2 @ W$ 的吉布斯自由能是 $-22.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $S-A_1 @ W$ 比 $S-A_2 @ W$ 的稳定性好。文献 [19] 研究表明, $S-A_2 @ W$ 经过 100—9C 内旋转和整合环打开的过渡态向 $S-A_1 @ W$ 异构, 然后再向 $R-A_1 @ W$ 异构, 是其手性转变的优势通道。因此为节省篇幅, 本工作只讨论 $S-A_1 @ W$ 的手性转变 (在下文将 $S-A_1 @ W$ 简单的标记为 $S-A @ W$)。

文献 [19] 研究表明, S-A 可通过以氧为桥、氮为桥、锌为桥、氧与氮联合为桥以及氧与甲基碳联合为桥等多种途径进行氢迁移, 实现手性转变。其中只以氧为桥的通道为第 2 优势通道; 整合环打开与质子从质子化氨基向羰基氧迁移协同完成后, α -氢分别以锌和氮为桥迁移的通道为第 1 优势通道和第 3 优势通道。其他通道无法通过水分子做 H 迁移桥梁降低决速步能垒变为优势通道, 因此为节省篇幅, 水溶剂环境下 S-A 的手性转变只讨论以氧、锌和氮为 H 迁移桥梁的 3 个通道, 分别命名为 a、b 和 c 通道。在水液相下, 对于非 H 迁移反应, 只需考虑隐性水溶剂效应, 显性水溶剂效应可以忽略; 对于 H 迁移反应, 除了要考虑隐性水溶剂效应, 通常还要考虑显性水溶剂效应, 即水分子 (簇) 做 H 迁移媒介的情况。下面对 a、b 和 c 通道分别进行讨论, a、b 和 c 通道的反应历程分别见图 2、图 3 和图 4, 反应过程的势能剖面分别见图 5A、图 5B 的 b 线、图 5B 和图 5C 的 c 线。

2.1 水溶剂环境下 S-A 在 a 通道的手性转变

该通道的 2 个基元反应都是水分子 (簇) 做 H 迁移媒介的情况。Zn 配位数的最大值是 6, 反应物 S-A 的 14Zn 已与 2 个 O 配位, 考虑到水分子的作用, 14Zn 还要与 4 个水分子配位。计算表明, 对于

本体系单个水分子及 3 个水分子簇做媒介时 H 迁移反应能垒高于 2 水分子簇做媒介, 为节省篇幅, 本小节只讨论 2 个水分子簇做媒介的 H 迁移反应 (单个水分子及 3 个水分子簇做媒介时, 过渡态构象相对不稳定)。因此我们研究 2 个水分子簇在 S-A 的前面与 1C 和 10O 氢键作用, 形成的反应物配合物复合物 $S-A \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$ (m 表示 2 聚水在 S-A 的前面) 的异构。反应历程及过渡态矢量见图 2, 反应的吉布斯自由能势能剖面见图 5A。

第 1 基元反应, 是 S-A 的 α -氢 13H 在水分子簇作用下从 1C 向羰基氧 10O 迁移。而后 $S-A \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$ 经过过渡态 $T1 \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$, 异构成中间体 $I1 \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$ 。从 $S-A \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$ 到 $T1 \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$ 过程, 1C—13H、15O—20H 和 10O—17H 键从 0.109 9、0.097 5 和 0.097 2 nm 分别拉伸至 0.177 8、0.130 6 和 0.102 4 nm 断裂, 骨架二面角 6N—1C—4C—9C 从 121.5° 变为 133.4° , 15O 和 31H 以及 18O 和 29H 之间的氢键断裂。多个化学键的拉伸断裂、骨架的形变以及氢键的断裂需要一定的能量。由于过渡态的氢键角 1C—13H—15O、15O—20H—18O 和 18O—17H—10O 分别是 159.0° 、 159.9° 和 155.7° , 接近平角, 氢键较强, 导致过渡态相对较稳定, 但结构分析表明过渡态八元环结构偏离平面, 又导致过渡态不稳定。因此 $T1 \leftarrow 4H_2O \cdot (H_2O)_2 @ W^a$ 产生的内禀能垒不很高又不很低, 能垒值是 $159.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。与 2.1 节中气相的此基元反应过渡态 $T1_1$ 产生的内禀能垒 $305.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 相比较, 水分子 (簇) 及水溶剂效应的共同作用使该基元的内禀能垒大幅降低。

第 2 基元反应, 为使问题简化, 中间体 $I1 \leftarrow$

0.341 e, 对 13H 负离子具有库仑引力作用。

第 4 基元反应, $I3@W^b$ 经 13H 相对于 14Zn 左右翻转的过渡态 $T4@W^b$, 异构成 $I4@W^b$ 。 $T4@W^b$ 产生的内禀能垒很小, 只有 $2.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 5 基元反应, $I4@W^b$ 经 6N—1C 和 9C—1C 键协同内旋转的过渡态 $T5@W^b$, 异构成与 $I4@W^b$ 镜像对称的中间体配合物 $I5@W^b$ 。从 $I4@W^b$ 到 $T5@W^b$ 过程, 9C—1C 键右视逆时针转内旋转 45.0° , 还要克服来自 12H 的很大的空间位阻, 同时 6N—1C 键俯视顺时针内旋转 127.0° , 需要很高的能量, 因此 $T5@W^b$ 产生了 $197.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的内禀能垒。

第 6 基元反应, $I5@W^b$ 经 13H 相对于 14Zn 左右翻转的过渡态 $T6@W^b$, 异构成 $I6@W^b$ 。 $T6@W^b$ 产生的内禀能垒很小很小, 只有 $1.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 7 基元反应, $I6@W^b$ 经过渡态 $T7@W^b$, 13H 从 14Zn 向 1C 迁移, 异构成 $R-I7@W^b$ 。从 $I6@W^b$ 到 $T7@W^b$, 13H—14Zn 键从 0.1549 nm 拉伸至 0.1599 nm , $T7@W^b$ 产生的内禀能垒是 $32.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 8 基元反应, $R-I7@W^b$ 经 8H 从羧基氧 100 向氨基氮 6N 迁移的过渡态 $R-T8@W^b$, 异构成 $R-I8@W^b$ 。 $R-T8@W^b$ 产生的内禀能垒只有 $1.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 该基元反应几乎无势垒。

第 9 基元反应, $R-I8@W^b$ 经 11O—9C 内旋转的过渡态 $R-T9@W^b$, 14Zn 从去质子羧基外侧转到内侧, 异构成 $R-A@W^b$, $R-T9@W^b$ 产生的内禀能垒是 $12.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。结构分析表明, $R-A@W^b$ 与 $S-A@W$ 镜像对称, $S-A@W$ 在 b 通道实现了手性对映体转变。

$S-A@W$ 在 b 通道的反应历程及势能面, 展现了 $S-A@W$ 在 b 通道手性对映体转变的过程与内在美。

b*分通道。

第 2 基元, $S-I1@W^{(b,b^*)}$ 经 13H 从 1C 向 14Zn 迁移的过渡态 $T2@W^{b^*}$, 异构成 $S-I2@W^{b^*}$ 。 $T2@W^{b^*}$ 产生的能垒是 $345.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。这远远高于 $T3@W^b$ 产生的内禀能垒, 原因是从 $S-I1@W^{(b,b^*)}$ 到 $T2@W^{b^*}$, 1C—13H 键长从 0.1095 nm 拉伸至 0.1990 nm , 断裂, 11O—14Zn 键长从 0.1922 nm 拉伸至 0.3002 nm , 断裂; 二面角 6N—1C—4C—9C 从 119.5° 变为 161.7° , 二面角 6N—1C—9C—10O 从 -9.7° 变为 -79.3° 。1C—13H 键的拉伸、11O—14Zn 键的拉伸、9C—1C 键的内旋转及骨架的形变均大于从 $S-I2@W^b$ 到 $T3@W^b$ 过程许多。此基元能

垒太高, 反应通常无法实现, 接下来的异构不予讨论。

2.3 水溶剂环境下 S-A 在 c 通道的手性转变

S-A 在 c 通道的手性转变反应历程及过渡态见图 4, 反应的自由能势能面见图 5B 和图 5C 的 c 线。

第 1、2 基元反应 b、c 通道公用, 气相第 3 基元氨基翻转与羧基旋转协同进行的过程在水液相下变成了分步进行的过程, 分为第 3、4 基元, 原来气相的 13H 从 1C 向 6N 迁移的第 4 基元现在变为第 5 基元反应, 是该路径的决速步。计算表明, 水溶剂环境下水分子(簇)考虑与否对非 H 迁移反应的能垒影响不大, 对 H 迁移反应的能垒影响较大。因此对第 3、4 基元只考虑水溶剂效应, 而对第 5 基元(H 迁移反应)相似于 c 通道, 既考虑水分子与 14Zn 配位、水分子簇作 H 迁移媒介, 同时又考虑水溶剂效应。为节省篇幅, 突出重点, 并兼顾反应的连续性, 本节对第 3、4 基元做一般讨论, 对第 5 基元进行详细讨论, 对后面的过程只做简单说明。

第 3 基元反应, $S-I2@W^{(b,c)}$ 经 7H 与 2H 左右翻转的过渡态 $S-T3@W^c$, 7H 与 2H 从左侧翻转到右侧, 异构成 $S-I3@W^c$ 。7H 与 2H 左右翻转所需能量很少, $S-T3@W^c$ 产生的内禀能垒只有 $15.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 4 基元反应, $S-I3@W^c$ 经 10O—9C 键内旋转的过渡态 $S-T4m@W^c$ (或 $S-T4n@W^c$), 羧羟基俯视逆时针转(或顺时针)旋转, 8H 从羧基外侧转到内侧, 异构成 $S-I4@W^c$ 。化学键内旋转所需能量不多, $S-T4m@W^c$ 和 $S-T4n@W^c$ 产生的内禀能垒分别是 48.6 和 $48.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 5 基元反应, 是 $S-I4@W^c$ 的 α -H 在水分子簇作用下从 1C 向 6N 迁移。首先 14Zn 与 5 个水分子配位(Zn 配位数的最大值是 6, 14Zn 已与一个 O 配位), 2 个水分子簇与 6N、13H、28H 以及 23H 氢键作用, 形成中间体反应物 $S-I4\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2m}@W^c$ 。而后 $S-I4\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2m}@W^c$ 经过渡态 $T5\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2m}@W^c$, 异构成中间体 $I5\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2m}@W^c$ 。从 $S-I4\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2m}@W^c$ 到 $T5\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{2m}@W^c$, 1C—13H 键从 0.1100 nm 拉伸至 0.1518 nm , 断裂, 30O—32H 键从 0.1001 nm 拉伸至 0.1029 nm , 断裂, 33O—34H 键从 0.0982 nm 拉伸至 0.0985 nm ; 二面角 6N—1C—4C—9C 从 127.5° 变为 157.5° ; 二面角 14Zn—11O—9C—10O 从 178.3° 变为 -65.1° , 14Zn $\leftarrow 5\text{H}_2\text{O}$ 集团向纸面里

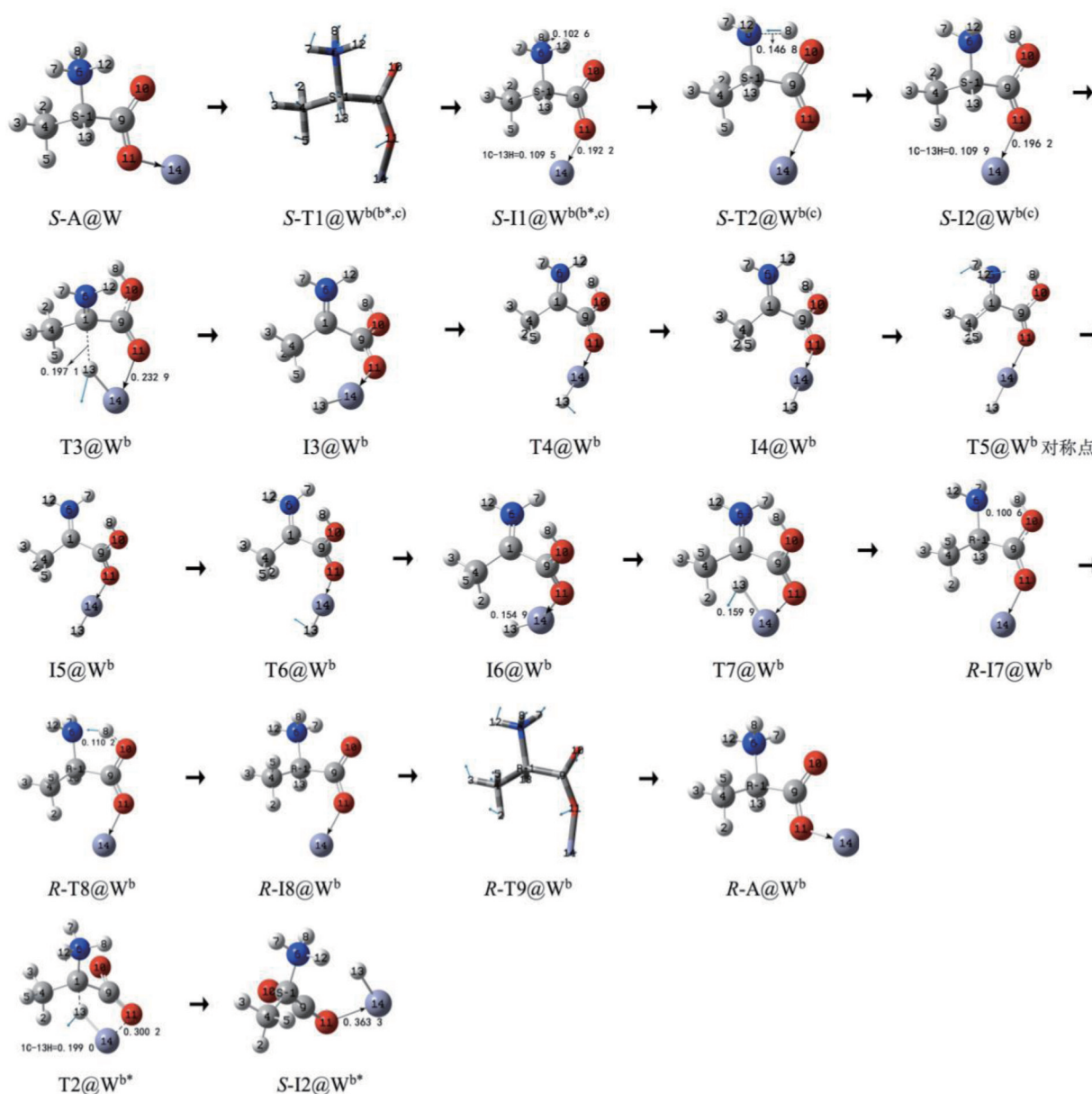


图3 水液相下S-A在b通道的手性转变历程(键长单位: nm)

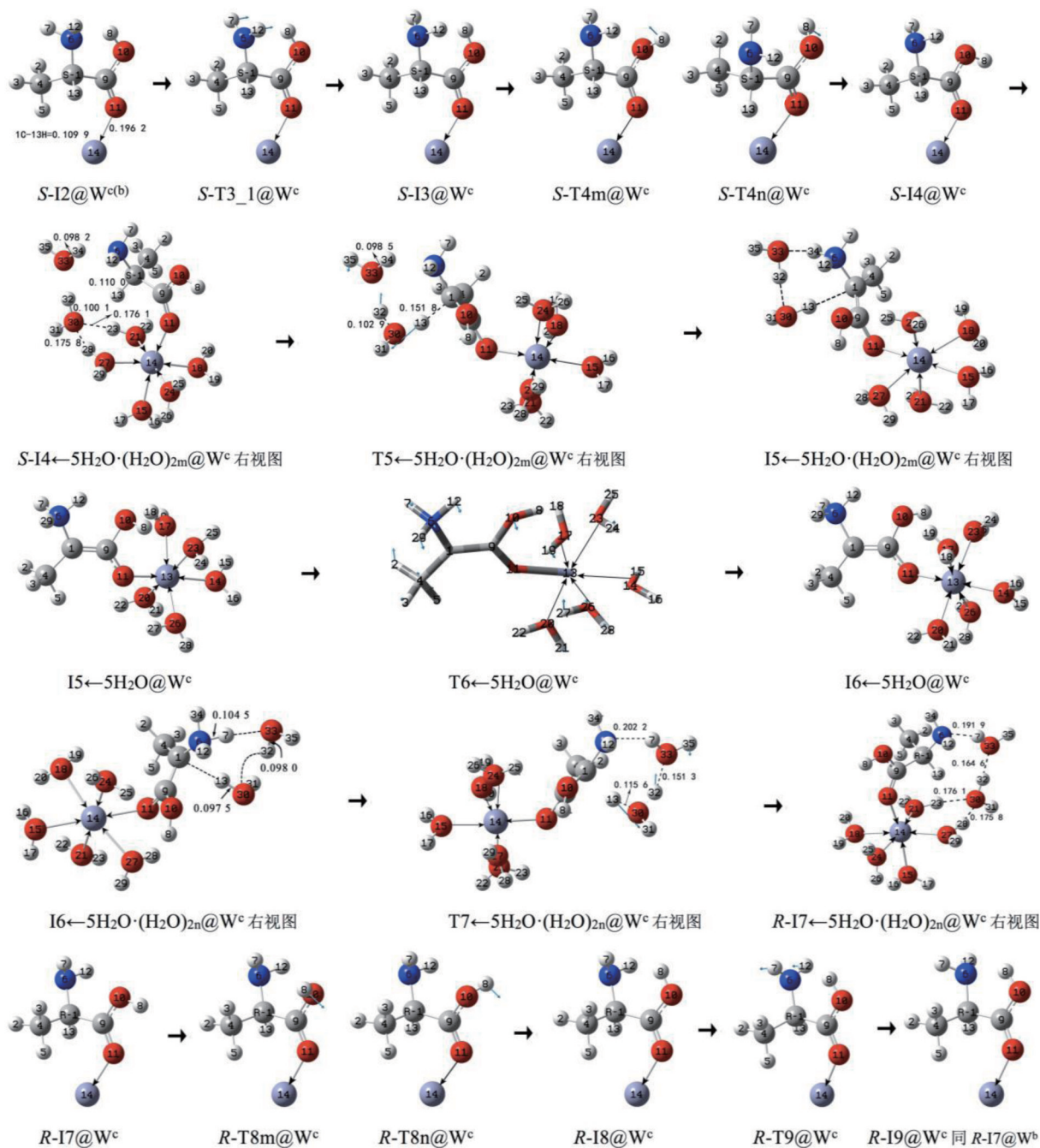
Fig. 3 The chiral transition process of S-A in pathway b in water/liquid phase (Bond length unit: nm)

大幅翻转; 300—23H及300—28H间的氢键断裂。多个共价键和氢键断裂、骨架形变、及 $14\text{Zn} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O}$ 集团的大幅翻转需一定的能量, $\text{T5} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{2m} @ \text{W}^c$ 产生的内禀能垒较高, 是 $140.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

第6基元是羧基H和Zn在纸面里外翻转过程。羧基H和Zn在纸面里外翻的能垒与水分子簇是否与质子化氨基上的H有氢键作用影响甚微, 为使问题简便, 此基元反应物不考虑 $\text{I5} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{2m} @ \text{W}^c$ 的 $(\text{H}_2\text{O})_{2m}$ 。但由于配位键较强, 且Zn在纸面里外翻转所需能量的多少与是否有水分子与其配位密切相关, 此基元仍考虑有5个水分子与

15配位。因此, 把此基元的反应物视为 $\text{I5} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} @ \text{W}^c$ 。 $\text{I5} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{2m} @ \text{W}^c$ 经100—9C和110—9C协同内旋转的过渡态 $\text{T6} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} @ \text{W}^c$, 8H从纸面外转到纸面里, Zn与5个水集团从纸面里转到纸面外, 异构成 $\text{I6} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} @ \text{W}^c$ 。此基元是2个化学键内旋转, 所需能量很少, $\text{T6} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} @ \text{W}^c$ 产生的内禀能垒大约是 $6.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

第7基元反应与本小节第5基元反应镜像对称。 $\text{I6} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} @ \text{W}^c$ 的质子化氨基的7H与纸面里的2个水分子簇氢键作用, 形成此基元的反应物 $\text{I6} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{2n} @ \text{W}^c$ 。 $\text{I6} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{2n} @ \text{W}^c$ 经3质子协同迁移的过渡态 $\text{T7} \leftarrow 5\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{H}_2\text{O})_{2n} @ \text{W}^c$, 异构成

图 4 水液相下 $S-A$ 在 c 通道的手性转变历程 (键长单位: nm)Fig. 4 The chiral transition process of $S-A$ in pathway c in water/liquid phase (Bond length unit: nm)

中间体产物 $R-I7 \leftarrow 5H_2O \cdot (H_2O)_{2n} @ W^c$, $S-A @ W$ 实现了手性转变。从 $I6 \leftarrow 5H_2O \cdot (H_2O)_{2n} @ W^c$ 到 $T7 \leftarrow 5H_2O \cdot (H_2O)_{2n} @ W^c$, $6N-7H$ 、 $33O-32H$ 和 $30O-13H$ 键拉伸断裂所需能量不是很多, 且 $T7 \leftarrow 5H_2O \cdot (H_2O)_{2n} @ W^c$ 的七元环结构存在较强的氢键, 构象相对稳定, 因此 $T7 \leftarrow 5H_2O \cdot (H_2O)_{2n} @ W^c$ 产生的内禀能垒不高, 是 $83.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

第 8 基元反应与本小节第 4 基元反应镜像对称, 羧羟基 H 的旋转能垒与 Zn 是否与水分子配位

关系不大, 为使问题简便, 将 $R-I7 @ W^c$ 视为此基元反应物。 $R-I7 @ W^c$ 经 $10O-9C$ 键内旋转的过渡态 $R-T8m @ W^c$ 或 $R-T8n @ W^c$, $8H$ 在纸面外 (或纸面内) 从羧基内侧转到外侧, 异构成 $R-I8 @ W^c$ 。 $R-T8m @ W^c$ 和 $R-T8n @ W^c$ 产生的内禀能垒分别是 46.1 和 $45.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

第 9 基元反应与本小节第 3 基元反应镜像对称。 $R-I8 @ W^c$ 经氨基氢左右翻转的过渡态 $R-T9 @ W^c$, $7H$ 和 $12H$ 从 $6N$ 的右侧翻转到左侧, 异构成 $R-$

19@W^c。R-T9@W^c产生的内禀能垒是4.0 kJ·mol⁻¹。

R-I9@W^c同于R-I7@W^b, 其接下来的第10和11基元, 同于R-I7@W^b的异构, 见2.1.2小节S-A在b通道手性转变的第8和9基元。最终得到产物R-A@W^c, S-A@W在c通道实现手性对映体转变。

S-A@W在c通道的反应历程及势能面, 同样展现了手性对映体转变的过程美与内在美。

从图5可以看出, S-A@W手性转变的优势通道是c, 第5基元是决速步骤, 能垒是140.7 kJ·mol⁻¹。亚优势通道是a, 决速步是第1基元, 能垒是159.9 kJ·mol⁻¹。气相反应的优势通道b在水液相下变为劣势通道, 第5基元是决速步, 能垒是194.2 kJ·mol⁻¹。从前面的讨论可知, 此能垒来自

α -H从 α -C向Zn迁移的过渡态, 然而气相下该通道的决速步能垒来自第2基元9C—1C键内旋转的过渡态^[19]。溶剂效应改变了反应通道优劣的排序及决速步骤。140.7 kJ·mol⁻¹远远大于温和反应能垒80.0 kJ·mol⁻¹^[30], 距离化学反应极限能垒167.0 kJ·mol⁻¹^[30]不算太远, 说明通常水液相下S-A只能微量地消旋。

3 结论

在SMD/MN15/6-311++G(3df, 2pd)//SMD/M06/6-31++G(d, p)双水平, 对两性丙氨酸二价锌配合物S-A在水液相下手性转变的研究得到如下结论:

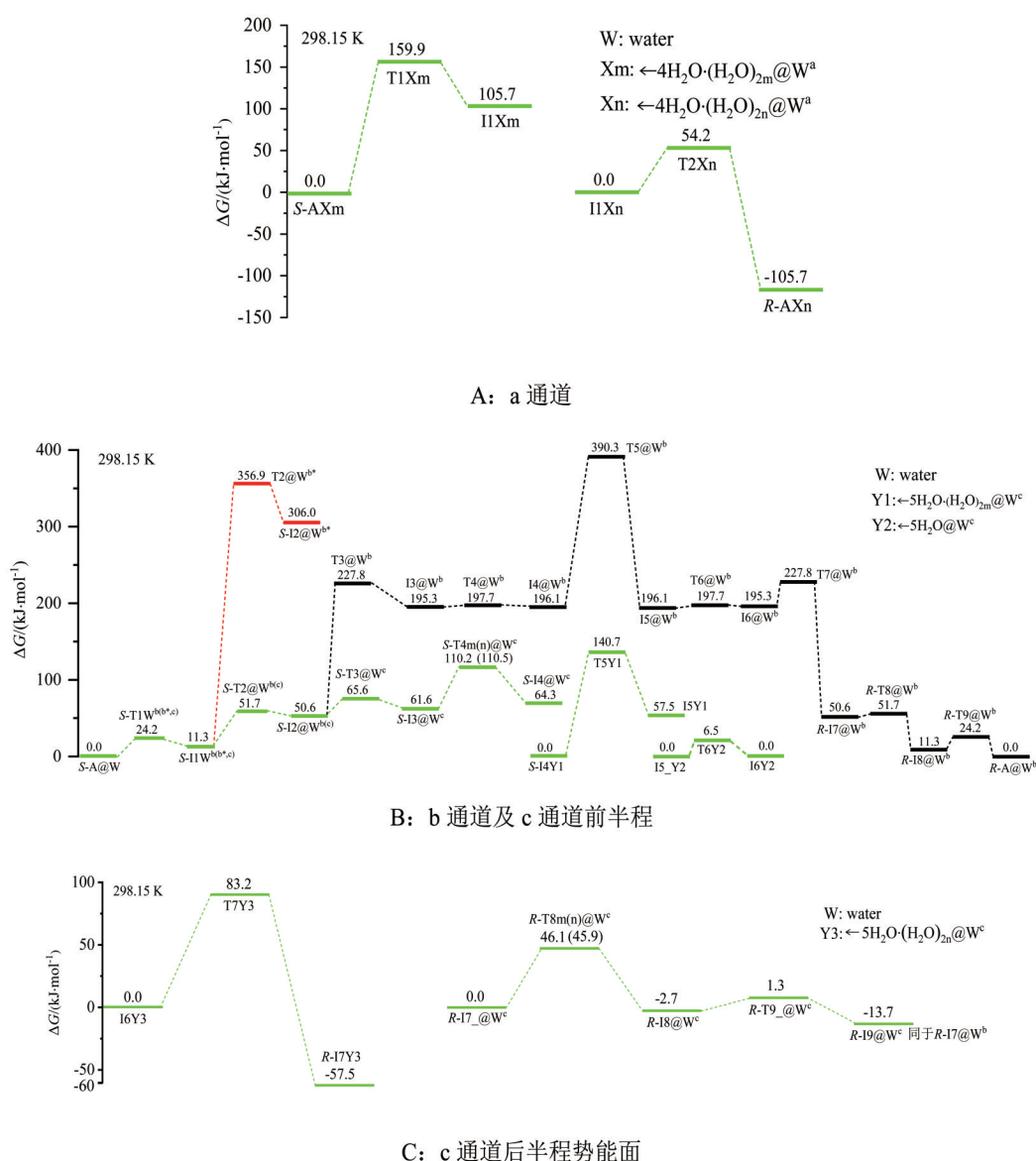


图5 水液相下S-A手性转变反应的吉布斯自由能势能面

Fig. 5 Gibbs free energy potential energy surface of S-A chiral transition reaction in water/liquid phase

1) S-A@W 在 c 通道的手性转变反应最具优势, 决速步自由能垒是 $140.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 来自 $\alpha\text{-H}$ 从 $\alpha\text{-C}$ 向氨基 N 迁移的过渡态。

2) S-A@W 在 a 通道的手性转变反应是亚优势通道, 决速步自由能垒是 $159.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 来自 $\alpha\text{-H}$ 从 $\alpha\text{-C}$ 向羰基 O 迁移的过渡态。

3) S-A@W 在 b 通道的手性转变反应为劣势通道, 决速步自由能垒是 $194.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 来自 $\alpha\text{-H}$ 从 $\alpha\text{-C}$ 向 Zn 迁移的过渡态。

结果表明, 丙氨酸锌在水液相下较难消旋, 其用于生命体补锌及丙氨酸具有比较好的安全性。

参考文献:

- [1] WILKINS P C, WILKINS R G. Inorganic chemistry in biology[M]. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [2] ABRAMS M J, MURRER B A. Metal compounds in therapy and diagnosis [J]. Science, 1993, 261: 725-730.
- [3] YOSHIKAWA S, SHINZAWA-ITO K, TSUKIHARA T. X-ray structure and the reaction mechanism of bovine heart cytochrome c oxidase[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2000, 82(1/2/3/4): 1-7.
- [4] FISHER G H, D'ANIELLO A, VETREE A, et al. Free D-aspartate and D-alanine in normal and Alzheimer brain [J]. Brain Research Bulletin, 1991, 26(6): 983-985.
- [5] THOMPSON R J, BOUWER H G, PORTNOY D A, et al. Pathogenicity and immunogenicity of a listeria monocytogenes strain that requires D-alanine for growth[J]. Infection and Immunity, 1998, 66(8): 3552-3561.
- [6] ALVAREZ L, ESPAILLAT A, HERMOSO J A, et al. Peptidoglycan remodeling by the coordinated action of multispecific enzymes [J]. Microb Drug Resist, 2014, 20(3): 190-198.
- [7] 王佐成, 刘凤阁, 吕洋, 等. 孤立条件下 α -丙氨酸分子手性转变机制的密度泛函理论[J]. 吉林大学学报(理学版), 2014, 52(4): 825-830.
WANG Z C, LIU F G, LÜ Y, et al. Chiral transformation mechanism of α -alanine under isolated condition by density functional theory [J]. Journal of Jilin University (Science Edition), 2014, 52(4): 825-830.
- [8] 王佐成, 高峰, 赵衍辉, 等. α -丙氨酸分子手性转变反应通道及水分子作用的理论研究[J]. 浙江大学学报(理学版), 2015, 42(2): 189-197.
WANG Z C, GAO F, ZHAO Y H, et al. Theoretical research on the chiral transformation pathway of α -alanine and effect of water molecules [J]. Journal of Zhejiang University (Science Edition), 2015, 42(2): 189-197.
- [9] 李忠, 佟华, 杨晓翠, 等. 基于氨基酸 H 转移桥梁单体 α -丙氨酸的手性转变机理[J]. 复旦学报(自然科学版), 2015, 54(5): 642-647.
LI Z, TONG H, YANG X C, et al. The chiral transition mechanism of monomer α -alanine based on amino as H transfer bridge [J]. Journal of Fudan University (Natural Sciences), 2015, 54(5): 102-108.
- [10] 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.
TIAN Z D, GAO F, YANG X C, et al. Mechanism of optical isomerism of α -Ala molecules with hydrogen bonds between amino and carboxyl groups and roles of water and hydroxyl radicals [J]. Journal of Fudan University (Natural Sciences), 2018, 57(4): 517-526+534.
- [11] 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.
YANG X C, GAO F, TONG H, et al. Optical isomerization of α -alanine molecules and roles of hydroxyl ions and hydroxyl radicals in water liquid phase environment [J]. Journal of Wuhan University (Science Edition), 2019, 65(1): 19-29.
- [12] 徐锐英, 马宏源, 姜春旭, 等. 水液相环境 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.
XU R Y, MA H Y, JIANG C X, et al. Mechanism of chiral enantiomer transition of α -alanine zwitterion in water/liquid phase environment [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2019, 58(6): 25-34.
- [13] TONG H, LIU Y F, YAN H Y, et al. Theoretical investigations of the chiral transition of serine and the role of water, hydroxyl radical and hydroxide ion [J]. New Journal of Chemistry, 2019, 43: 12340-12350.
- [14] WANG Z C, LIU Y F, YAN H Y, et al. Theoretical investigations of the chiral transition of α -amino acid confined in various sized armchair boron-nitride nanotubes [J]. The Journal of Physical Chemistry A, 2017, 121(8): 1833-1840.
- [15] 董丽荣, 高峰, 佟华, 等. 水环境下限域在 MOR 分子

- 筛内的 α -丙氨酸在羧自由基作用下的旋光异构及损伤[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2019, 58(4): 78-89.
- DONG L R, GAO F, TONG H, et al. Optical isomerism and damage of α -alanine confined in MOR zeolite induced by hydroxyl radicals in water environment [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2019, 58(4): 78-89.
- [16] 李冰, 潘宇, 徐锐英, 等. 气相环境下 Cu^{2+} 催化 α -Ala手性对映体转变的机理[J]. 武汉大学学报(理学版), 2019, 65(6): 621-628.
- LI B, PAN Y, XU R Y, et al. Mechanism of chiral enantiomer transition of α -Ala catalyzed by Cu^{2+} in gas phase environment [J]. *Journal of Wuhan University (Science Edition)*, 2019, 65(6): 621-628.
- [17] 刘芳, 马宏源, 潘宇, 等. 气相环境下 K^+ 催化丙氨酸分子手性对映体转变的机理[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2020, 59(6): 897-903.
- LIU F, MA H Y, PAN Y, et al. Mechanism of alanine chiral enantiomer transition catalyzed by K^+ in gas phase [J]. *Journal of Xiamen University (Natural Sciences)*, 2020, 59(6): 897-903.
- [18] 徐锐英, 刘芳, 马宏源, 等. 气相丙氨酸 Ca^{2+} 配合物的手性转变机理[J]. 浙江大学学报(理学版), 2020, 47(5): 630-641.
- XU R Y, LIU F, MA H Y, et al. Chiral transition mechanism of Ala and Ca^{2+} complexes in gas phase [J]. *Journal of Zhejiang University (Science Edition)*, 2020, 47(5): 630-641.
- [19] 车立新, 张雪娇, 刘芳, 等. 气相 α -丙氨酸二价锌配合物手性转变的密度泛函理论研究[J]. 云南大学学报(自然科学版), 2020, 42(5): 910-921.
- CHE L X, ZHANG X J, LIU F, et al. Chiral transition mechanism of $\text{Zn}(\text{II})$ and α -Ala complexes in gas phase: A density functional theory study [J]. *Journal of Yunnan University (Natural Sciences)*, 2020, 42(5): 910-921.
- [20] REMKO M, RODE B M. Effect of metal ions (Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , and Zn^{2+}) and water coordination on the structure of glycine and zwitterionic Glycine [J]. *J Phys Chem A*, 2006, 110(5): 1960-1967.
- [21] AI H Q, BU Y X, HAN K L. Glycine- $\text{Zn}^+/\text{Zn}^{2+}$ and their hydrates: on the number of water molecules necessary to stabilize the zwitterionic glycine- $\text{Zn}^+/\text{Zn}^{2+}$ over the non-zwitterionic ones [J]. *J Chem A*, 2003, 118(24): 10973-10985.
- [22] 孟祥军. Zn^{2+} 诱导甘氨酸 α -H和羧基H迁移的机理[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2013, 52(4): 512-519.
- MENG X J. α -H transfer and carboxyl H transfer mechanism of glycine induced by Zn^{2+} [J]. *Journal of Xiamen University (Natural Sciences)*, 2013, 52(4): 512-519.
- [23] WANG Y, VERMA P, ZHANG L, et al. M06-SX screened-exchange density functional for chemistry and solid-state physics [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(5): 2294-2301.
- [24] WANG Y, VERMA P, JIN X, et al. Revised M06 density functional for main-group and transition-metal chemistry [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(41): 10257-10262.
- [25] ALEKSANDR V, MARENICE C J, CRAME 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.
- [26] 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.
- [27] 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: 61-69.
- [28] ZHANG S C, POZO J, ROMIT I, et al. Delayed catalyst function enables direct enantioselective conversion of nitriles to NH_2 -amines [J]. *Science*, 2019, 364: 45-51.
- [29] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 16 revision C. 01 [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian, Inc, 2019.
- [30] 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.