

# 水环境下具有氨基和羧基间双氢键的 缬氨酸旋光异构及羟自由基致损伤的机理\*

赵宇<sup>1</sup>, 汤振宇<sup>2</sup>, 吴怡<sup>2</sup>, 张育凯<sup>2</sup>, 杨晓翠<sup>2</sup>, 王佐成<sup>2</sup>

(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)

**摘要:** 在 MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-31+G(d,p) 双理论水平, 采用自洽反应场(SCRF)理论的 smd 模型方法, 对标题反应进行了研究。反应通道研究表明: 水环境下缬氨酸的旋光异构可以在 3 个通道 a、b 和 c 实现, 分别是质子以水分子簇为媒介以氨基氮、羰基氧和羧基为桥梁, 从  $\alpha$ -碳的一侧迁移到另一侧; 水分子辅助羟自由基抽氢致缬氨酸损伤发生在 a 通道。势能面计算表明: 2 个和 3 个水分子簇作氢迁移媒介时, 水分子簇对旋光异构反应的氢迁移过程有极好的催化作用, 使反应能垒相对裸反应大幅降低, 水溶剂效应在 a 通道有较好的助催化作用, 对 b 和 c 通道影响不大。水分子辅助羟自由基抽氢致缬氨酸损伤气相反应能垒较低, 水溶剂效应对此反应有较大的阻碍作用。

**关键词:** 旋光异构; 缬氨酸; 密度泛函理论; 过渡态; 微扰论; 溶剂效应; 羟自由基; 损伤

**中图分类号:** O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579(2018)03-0096-12

## Mechanism of optical isomerization of valine molecules with dual-hydrogen bonds between amino and carboxyl groups and the damage induced by hydroxyl radicals in water environment

ZHAO Yu<sup>1</sup>, TANG Zhenyu<sup>2</sup>, WU Yi<sup>2</sup>, ZHANG Yukai<sup>2</sup>, YANG Xiaocui<sup>2</sup>, WANG Zuocheng<sup>2</sup>

(1. College of Computer Science, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China;

2. College of Physics, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China)

**Abstract:** The mechanism of optical isomerization of valine molecules with dual-hydrogen bonds between amino and carboxyl groups and the damage induced by hydroxyl radicals in water environment were studied by using MP2/6-311++G(2df,pd)//B3LYP/6-31+G(d,p) dual-theory and SMD model method for self consistent reaction field (SCRF) theory. The study of reaction channels showed that there were three channels a, b and c in the optical isomer reaction of valine in water environment. Using water cluster as medium, the protons transferred from one side of the  $\alpha$ -carbon to the other side with N atom of amino group, O atom of carbonyl group and carboxyl group as bridges. The hydrogen abstraction reaction which damaged the valine molecules happened in channel a, and the water molecules were assistants. The potential energy surface calculation showed that when two or three water clusters were used as hydrogen transport medium, they acted a good catalytic action on the process of hydrogen-transfer of Optical I-

\* 收稿日期: 2017-11-30

基金项目: 吉林省科技发展计划自然科学基金(20130101308JC)

作者简介: 赵宇(1988年生),男;研究方向:计算机应用化学;E-mail: 348529918@qq.com

通信作者: 杨晓翠(1965年生),女;研究方向:物理化学;E-mail: yxc0622@163.com

王佐成(1963年生),男;研究方向:单分子反应机理;E-mail: wangzc188@163.com

somerization, and reduced the barrier of reaction vs naked reaction. Water solution effect had good catalytic activity in channel a, but catalytic activities were not obvious in channel b and c. The reaction barrier of hydrogen abstraction reaction which damaged the valine molecules with water molecules as assistants was low. The water solution effect has a big impediment effect on this reaction.

**Key words:** optical isomerization; valine; density functional theory; transition state; perturbation theory; solvent effect; hydroxyl radical; damage

缬氨酸 (valine, Val) 是生命体必需氨基酸, 根据旋光性和构象的不同, 分为左缬氨酸 (S-Val) 和右缬氨酸 (R-Val)。S-Val 对生命体有重要作用, 缺乏会导致机体停止发育和神经系统疾病, 还用于配制氨基酸输液和动物饲料添加剂<sup>[1]</sup>。R-Val 用于合成农药氯氟戊菊酯, 由其制得的缬氨酸杀虫菊酯是广谱的杀虫杀螨剂<sup>[2]</sup>。R-Val 也广泛应用于生物医学研究中, 用于抑制纤维细胞的生长<sup>[3]</sup>, R-Val 还是重要的手性药物原料, 可用于合成抗肿瘤药物<sup>[4]</sup>。

基于其右旋体的重要作用以及探讨 S-Val 的旋光异构对人类健康的作用, 人们对 S-Val 的旋光异构进行了广泛的研究。Neuberger 等<sup>[5]</sup>的研究表明, 高浓度的质子容易使游离的 Val 消旋, Smith 等<sup>[6]</sup>通过研究苯氨基乙酸消旋动力学, 证实了高浓度的质子可使 Val 消旋。Sullivan 等<sup>[7]</sup>和闫红彦等<sup>[8]</sup>的研究表明, S-Val 的旋光异构裸反应有 4 个通道,  $\alpha$ -碳上的 H 以氨基 N 为桥迁移是优势通道, 水分子对 H 迁移反应有较好的催化作用。文献 [2] 的研究表明, S-Val 在醛的催化下可在羧酸中旋光异构。文献 [9] 的研究表明, 在激发态 S-Val 的  $\alpha$ -碳上的 H 可以羰基氧或氨基氮为桥迁移。

虽然人们对 Val 旋光异构进行了一些研究, 然而, 对于其在水分子簇催化及水溶剂环境下旋光异构的研究并不十分深入, 羟自由基致其损伤的研究也未见报道。大气富含水汽并有羟自由基存在, 水是重要的溶剂, 生命体是富水环境并存在对生物体危害极大的羟基自由基<sup>[10]</sup>。文献 [11-12] 研究表明, 水分子团簇对质子迁移过程具有催化作用。基于此, 本工作研究了水汽相和水液相环境下 Val 分子旋光异构及羟自由基致其损伤的机理。

## 1 研究与计算方法

在 B3LYP<sup>[13]</sup>/6-31+G(d,p) 水平, 全优化标题反应的驻点结构。通过对过渡态<sup>[14]</sup>进行内禀反应坐标 (IRC)<sup>[15]</sup>计算, 验证它们确是连接所期望的局域极小点。采用微扰理论的 MP2 方法<sup>[16]</sup>, 在 MP2/6-311++G(2df,pd) 水平, 计

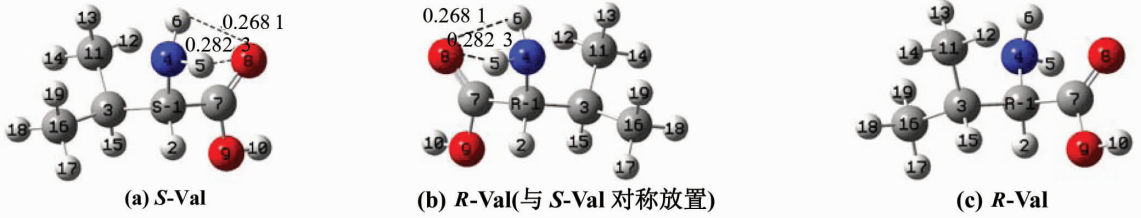
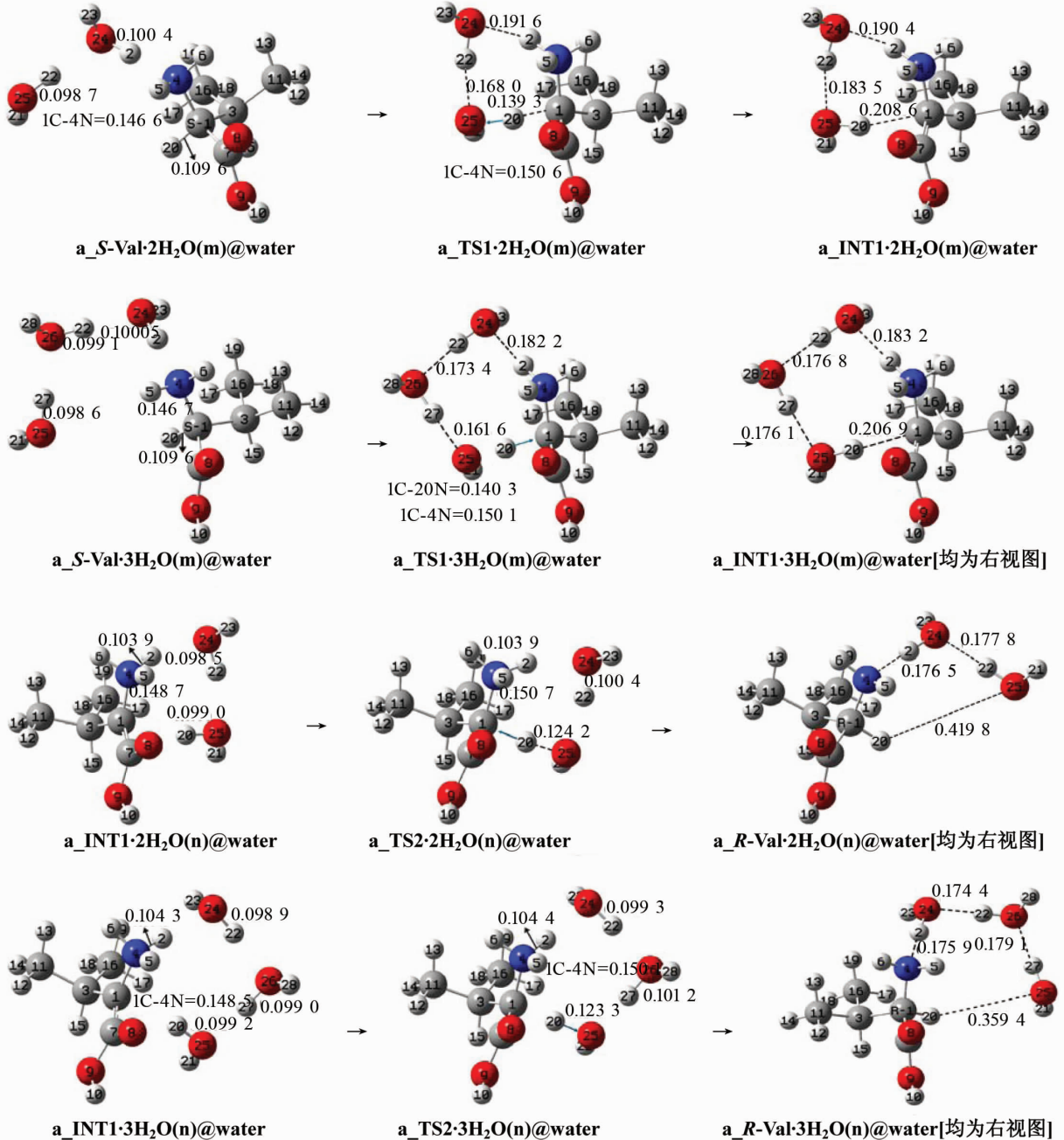
算体系的高水平单点能。溶剂化构象和单点能的计算, 把水视为连续介质, 采用自洽反应场 (SCRFF) 理论的 smd 模型方法<sup>[17]</sup>。利用  $G_{\text{total}} = E_{\text{SP}} + G_{\text{tc}}$  ( $E_{\text{SP}}$  和  $G_{\text{tc}}$  分别为单点能和吉布斯自由能热校正) 计算总自由能, 绘制反应过程的势能面。水溶剂环境下, S 型 Val 分子与其右侧的 2 个水分子簇通过氢键作用形成的氢键络合物, 记作 S-Val · 2H<sub>2</sub>O (1) @ water [用 l、n 和 m 分别表示水分子簇在其右侧、前面和后面与其络合), 其它体系表示法相似。计算均由 Gaussian09<sup>[18]</sup>程序完成。

## 2 结果与讨论

### 2.1 水环境下缬氨酸分子的旋光异构机理

文献 [19] 基于密度泛函理论的研究表明, 氨基与羧基间为分子内单氢键及双氢键时氨基酸分子构象稳定, 基于此, 计算了氨基与羧基之间为分子内单氢键及双氢键时 Val 分子的能量, 前者  $E = -401.47467$  a.u., 后者  $E = -401.47575$  a.u., 相对能量后者高于前者 2.76 kJ, 后者构象稳定。篇幅所限, 本工作仅对氨基与羧基之间为分子内双氢键的 Val 分子的标题反应进行研究。具有氨基和羧基间双氢键的 Val 分子手性对映体的几何构象, 见图 1, Val 分子具有氨基和羧基间 2 条分子内氢键, 构象稳定。实现 S-Val 向 R-Val 的构象转变 (旋光异构), 就是实现质子 2H 从  $\alpha$ -碳 1C 的外侧向里侧迁移。研究表明, 水环境下缬氨酸的旋光异构可以在 3 个通道 a、b 和 c 实现, 分别是质子以水分子簇为媒介以氨基氮、羰基氧和羧基为桥梁, 下面分别进行讨论。

**2.1.1 水液相环境下, S-Val 分子在 a 通道的旋光异构** 水汽环境下此通道的旋光异构已有研究<sup>[12]</sup>, 本工作只对水液相环境下的旋光异构进行讨论。文献 [8, 11] 研究表明, 2 个和 3 个水分子团簇对氨基酸内质子迁移的催化作用, 远好于 1 个水分子作质子迁移媒介的情形, 因此, 这里只讨论 2 个和 3 个水分子团簇作 H 迁移媒介水溶剂环境下的旋光异构, 旋光异构历程含 2 个基元反应, 见图 2, 反应过程的吉布斯自由能势能剖面见图 3。

图 1 *S*型与*R*型缬氨酸分子的几何结构Fig. 1 *S*-type and *R*-type geometries of valine molecules图 2 水液相环境 2 个和 3 个水分子簇作氢迁移媒介, *S*-Val 分子在 a 通道的旋光异构历程及驻点结构Fig. 2 Reaction process of optical isomerization and stationary point structures of *S*-Val molecules in channel a, by 2 or 3 water cluster as medium in water liquid phase environment

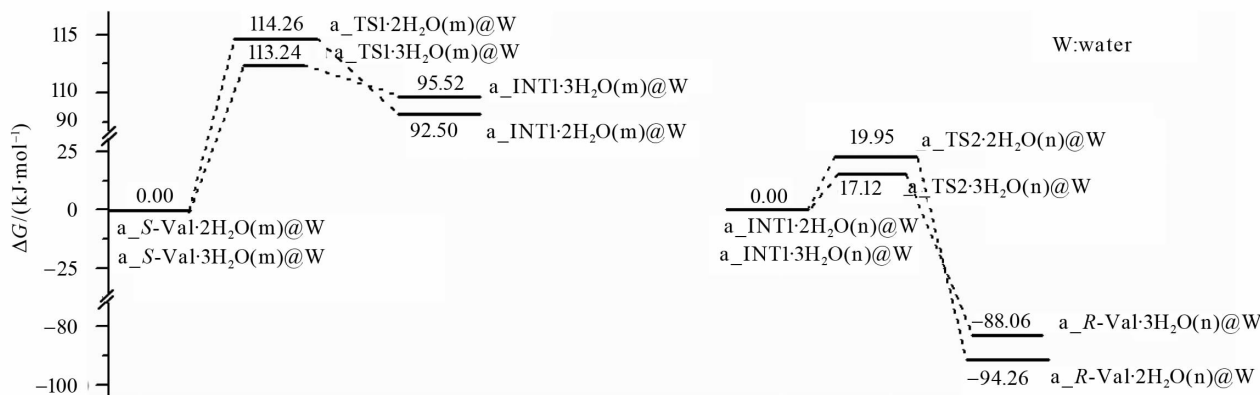


图 3 水液相环境下 S-Val 分子在 a 通道旋光异构反应的吉布斯自由能势剖面  
Fig. 3 Gibbs free energy sectional surfaces diagram of optical isomerization reaction of S-Val molecule in channel a in water liquid phase environment

对于第一基元反应。

2 个水分子簇作质子迁移媒介时, 首先是 S-Val 与其氨基氮 4N 和 20H 前面的 2 个水分子通过氢键作用形成的络合物  $a\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ , 经过渡态  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ , 实现了质子从  $\alpha$ -碳 1C 向氨基氮 4N 的净迁移, 异构成氨基质子化的中间体产物络合物  $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ 。 $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  的七圆环结构的氢键键角  $1\text{C} - 20\text{H} - 25\text{O}$ 、 $25\text{O} - 22\text{H} - 24\text{O}$  和  $24\text{O} - 2\text{H} - 4\text{N}$  分别是  $172.98^\circ$ 、 $167.07^\circ$  和  $160.88^\circ$ , 接近平角, 3 个氢键均较强; 二面角  $1\text{C} - 20\text{H} - 25\text{O} - 22\text{H}$ 、 $25\text{O} - 22\text{H} - 24\text{O} - 2\text{H}$  和  $22\text{H} - 24\text{O} - 2\text{H} - 4\text{N}$  分别是  $3.95^\circ$ 、 $-8.46^\circ$  和  $-11.67^\circ$ , 均接近平角, 因此  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  较稳定。又从  $a\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  到  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  过程, 反应活性中心骨架二面角  $4\text{N} - 1\text{C} - 3\text{C} - 7\text{C}$  从  $126.54^\circ$  变为  $129.29^\circ$ ,  $1\text{C} - 4\text{N}$  从  $0.1466 \text{ nm}$  增加到  $0.1506 \text{ nm}$ , 骨架形变甚小, 因此,  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  产生的能垒不会很高。但从  $a\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  到  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  过程,  $1\text{C} - 20\text{H}$ 、 $25\text{O} - 22\text{H}$  和  $24\text{O} - 2\text{H}$  分别从  $0.1096$ 、 $0.0987$  和  $0.1004 \text{ nm}$  增加到  $0.1393$ 、 $0.1680$  和  $0.1916 \text{ nm}$ , 3 个化学键大幅的拉伸断裂毕竟需要一定的能量, 因此,  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  产生了不是很低的能垒  $114.26 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。这远低于裸反应的能垒  $257.60 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 与水汽相环境下的能垒  $124.40 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ <sup>[8]</sup> 相比也明显降低, 说明水溶剂对此基元反应的助催化作用较好。此过渡态的  $22\text{H} - 24\text{O}$  和  $2\text{H} - 4\text{N}$  已基本成键, 靠近产

物, 是后过渡态, 此基元反应是 3 质子协同非同步迁移, 与水汽相环境下的 3 质子协同同步迁移<sup>[8]</sup> 情况有所不同。 $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  的结构分析表明,  $4\text{N} - 1\text{C} - 7\text{C} - 8\text{O} - 9\text{O}$  基本共面, 形成了 5 中心派键, 水分子以及水分子和质子化氨基之间形成了较强的氢键, 水分子和  $1\text{C}$  之间形成了稍氢键, 因此  $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  是稍稳定的中间体络合物。但  $a\_INT1$  的  $\alpha$ -碳  $1\text{C}$  是  $\text{sp}^2$  杂化, 处在非满配状态, 质子化氨基又不稳定, 因此,  $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  是寿命很短的中间体产物。

3 个水分子簇作质子迁移媒介时,  $a\_S\text{-Val} \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ , 经过渡态  $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ , 异构成中间体产物络合物  $a\_INT1 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ 。九圆环结构过渡态  $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  的氢键键角  $1\text{C} - 20\text{H} - 25\text{O}$ 、 $25\text{O} - 27\text{H} - 26\text{O}$ 、 $26\text{O} - 22\text{H} - 24\text{O}$  和  $24\text{O} - 2\text{H} - 4\text{N}$  分别是  $179.38^\circ$ 、 $176.33^\circ$ 、 $173.18^\circ$  和  $171.60^\circ$ , 趋于平角程度大于  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$ , 4 个氢键都很强, 这会使  $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  稳定性更好。但二面角  $1\text{C} - 20\text{H} - 25\text{O} - 27\text{H}$ 、 $25\text{O} - 27\text{H} - 26\text{O} - 22\text{H}$ 、 $26\text{O} - 22\text{H} - 24\text{O} - 2\text{H}$  和  $22\text{H} - 24\text{O} - 2\text{H} - 4\text{N}$  分别是  $11.93^\circ$ 、 $-31.43^\circ$ 、 $-1.34^\circ$  和  $-102.41^\circ$ , 其九圆环结构偏离平角程度大于  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  的七圆环结构, 又导致构象稳定性差。因此综合看,  $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  与  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  产生的能垒相差不会太多。结构分析表明, 从  $a\_S\text{-Val} \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  到  $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\text{m})@ \text{water}$  过程, 反应活性中心骨架二面角的变化及化学键的

拉伸断裂情况相似于从  $a\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  到  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  过程, 不再赘述。 $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  产生了  $113.24 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  的能垒, 可认为与  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  产生的能垒  $114.26 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  相同。这说明 3 个水分子簇的催化并不比 2 个水分子簇的催化具有优势。过渡态  $a\_TS1 \cdot 3\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  也是后过渡态, 此基元反应是 4 质子协同非同步迁移过程。

对于第二基元反应。

$a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  和  $a\_INT1 \cdot 3\text{H}_2\text{O} (m)$  的分子间氢键解离,  $a\_INT1$  在其后面的水分子簇的作用下, 实现质子在纸面里从质子化氨基向  $\alpha$ -碳迁移, 完成旋光异构。

2 个水分子簇作质子迁移媒介时,  $a\_INT1$  与其后面的 2 个水分子簇通过氢键作用形成的络合物  $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  经过渡态  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$ , 实现了质子从氨基氮 4N 向  $\alpha$ -碳 1C 的净迁移, 异构成产物络合物  $a\_P\_R\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$ , 完成旋光异构。

过渡态  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  七圆环结构的氢键角  $4N-2H-24O$ 、 $24O-22H-25O$  和  $25O-20H-1C$  分别是  $161.32^\circ$ 、 $167.10^\circ$  和  $173.00^\circ$ , 接近平角; 二面角  $4N-2H-24O-22H$ 、 $24O-22H-25O-20H$  和  $22H-25O-20H-1C$  分别是  $13.00^\circ$ 、 $0.61^\circ$  和  $-2.97^\circ$ , 接近平角, 因此,  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  较稳定。从  $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  到  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  过程,  $4N-2H$ 、 $24O-22H$  和  $25O-20H$  键长分别从  $0.1039$ 、 $0.0985$  和  $0.0990 \text{ nm}$  增加到  $0.1039$ 、 $0.1004$  和  $0.1242 \text{ nm}$ ,  $4N-2H$  的键长没变, 其他的增幅也远远小于从  $a\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  到  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m) @ \text{water}$  过程键长的增幅; 又从  $a\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  到  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  过程,  $\alpha$ -碳 1C 从  $sp^2$  杂化变为准  $sp^3$  杂化, 从非满配向准满配状态过渡, 活性中心骨架的形变会放热, 因此, 越过  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  需要的能量很低, 只有  $19.95 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。过渡态  $a\_TS2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  的  $4N-2H$  和  $24O-22H$  未断裂, 是成键状态, 其靠近反应物是前过渡态。产物  $a\_P\_R\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  的  $\alpha$ -碳 1C 是  $sp^3$  杂化, 处于满配状态, 且  $a\_P\_R\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  存在氨基和羧基之间的分子内双氢键和 2 个较强的分子间氢键, 因

此,  $a\_P\_R\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  稳定。

3 个水分子簇作质子迁移媒介时,  $a\_INT1 \cdot 3\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$  经过渡态  $a\_TS2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$ , 实现质子从氨基氮 4N 向  $\alpha$ -碳 1C 净迁移, 异构成稳定的产物络合物  $a\_P\_R\text{-Val} \cdot 3\text{H}_2\text{O} (n) @ \text{water}$ 。此基元反应能垒是  $17.12 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 在计算误差范围内可认为与前面讨论的 2 个水分子簇作质子迁移媒介的能垒  $19.95 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  相同, 反应机理也相似于 2 个水分子簇的情况, 不再赘述。

由图 3 可知:  $S\text{-Val}$  在 a 通道旋光异构的决速步是第 1 基元反应, 2 个和 3 个水分子簇作氢迁移媒介时决速步能垒分别是  $114.26$  和  $113.24 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 基本相同, 说明 2 个水分子簇不比 3 个水分子簇的催化作用差。这两个能垒远低于质子迁移“极限能垒”  $167.00 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1[20]}$ , 但高于质子迁移温和反应的能垒  $84.02 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1[20]}$ , 说明水液相环境下, 水分子簇的催化可以使 Val 分子在 a 通道缓慢地实现旋光异构。

**2.1.2 水环境下,  $S\text{-Val}$  分子在 b 通道旋光异构的决速步骤** 文献 [12] 研究表明, 在 b 通道旋光异构决速步骤是反应的前半程, 即质子从  $\alpha$ -碳向羰基氧迁移的反应, 为节省篇幅, 水汽及水液相环境下此通道的旋光异构本工作只讨论反应的前半程, 并且只讨论 2 个和 3 个水分子团簇作 H 迁移媒介的情况, 反应历程见图 4, 反应的吉布斯自由能势能剖面见图 5。

水汽环境下 2 个水分子簇作质子迁移媒介时, 首先是  $S\text{-Val}$  与其羰基氧 8O 和  $\alpha$ -碳上的质子 19H 前面的 2 个水分子通过氢键作用形成的络合物  $b\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$ , 经过渡态  $b\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$ , 实现了质子从  $\alpha$ -碳 1C 向羰基氧 8O 的净迁移, 异构成羧基质子化的中间体产物络合物  $b\_INT1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$ 。 $b\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  的七圆环结构的氢键键角  $1C-19H-20O$ 、 $20O-24H-21O$  和  $21O-22H-8O$  分别是  $164.12^\circ$ 、 $163.09^\circ$  和  $169.74^\circ$ , 接近平角, 3 个氢键均较强; 二面角  $1C-19H-20O-24H$ 、 $20O-24H-21O-22H$  和  $24H-21O-22H-8O$  分别是  $-18.04^\circ$ 、 $-13.23^\circ$  和  $-25.64^\circ$ , 七圆环结构偏离平角程度远大于  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  的七圆环结构, 因此  $b\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  的稳定性较  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  差。从  $b\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  到  $b\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  过程, 反应活性中心骨架二面角  $3N-1C-2C-6C$  从  $129.00^\circ$  变为  $141.68^\circ$ , 骨架形变大于从  $a\_S\text{-Val} \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  到  $a\_TS1 \cdot 2\text{H}_2\text{O} (m)$  过程,

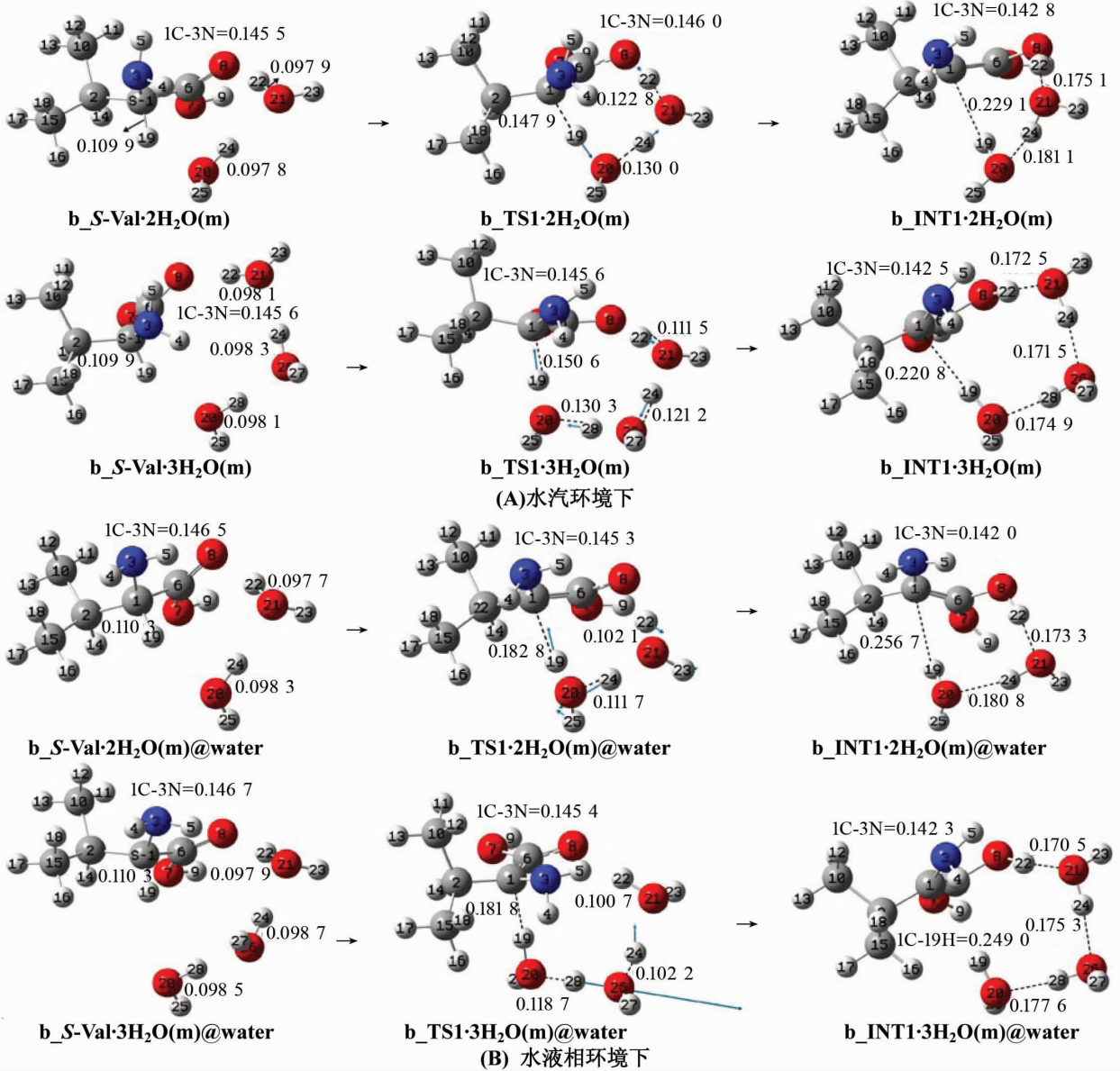


图 4 水环境下 S-Val 分子在 b 通道旋光异构反应的前半程及驻点结构

Fig. 4 The first half section of reaction process of optical isomerization and stationary point structures of S-Val molecules in channel b in water environment

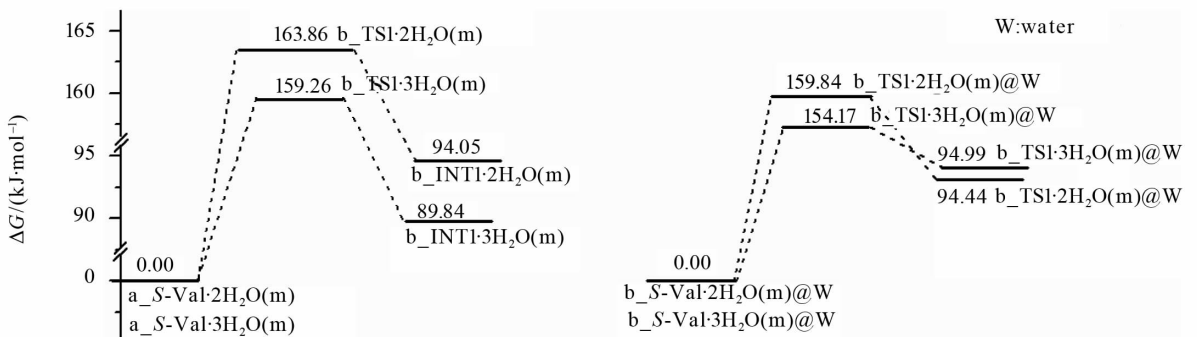


图 5 水环境下 S-Val 分子在 b 通道旋光异构反应前半程的吉布斯自由能势能面

Fig. 5 Gibbs free energy sectional surfaces diagram of the first half section of optical isomerization reaction of S-Val molecule in channel b in water environment

因此,  $b\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) 产生的能垒会高于  $a\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m)。从  $b\_S-Val \cdot 2H_2O$  (m) 到  $b\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) 过程, 1C - 19H、200 - 24H 和 210 - 22H 分别从 0.109 9、0.097 8 和 0.097 9 nm 增加到 0.142 9、0.130 0 和 0.122 8 nm, 3 个化学键的拉伸断裂尤其 1C - 19H 大幅度的拉伸需要一定的能量, 因此,  $b\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) 产生的能垒大于  $a\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) 产生的能垒许多, 是  $163.86 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。这远远低于裸反应此通道的能垒  $314.40 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [8], 说明水 2 个水分子簇对此基元反应的催化作用极好。 $b\_INT1 \cdot 2H_2O$  (m) 的结构分析表明, 3N - 1C - 6C - 7O - 8O 趋于共面, 形成了基本共轭的 5 中心派键, 水分子以及水分子和质子化羧基之间形成了比较强的氢键, 水分子和 1C 之间也形成了稍弱的氢键, 因此,  $b\_INT1 \cdot 2H_2O$  (m) 是稍稳定的中间体产物络合物。但  $b\_INT1$  的  $\alpha$ -碳 1C 是  $sp^2$  杂化, 处在非满配状态, 质子化的羧基又不稳定, 因此,  $b\_INT1 \cdot 2H_2O$  (m) 是中间体产物, 寿命很短。

溶剂化计算表明, 液相环境  $b\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) @ water 产生的能垒是  $159.84 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 与  $b\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) 产生的能垒  $163.86 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  相比没有明显降低, 说明水溶剂效应对此基元反应的助催化作用极小。

3 个水分子簇作质子迁移媒介时, 水汽相  $b\_TS1 \cdot 3H_2O$  (m) 产生的能垒是  $159.26 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 与 2 个水分子簇作质子迁移媒介的  $b\_TS1 \cdot 2H_2O$  (m) 产生的能垒  $163.86 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  相比较没有明显降低, 说明 3 个水分子簇与 2 个水分子簇对此基元反应的催化作用差别不明显。溶剂化效应的计算表明, 水液相环境下  $b\_TS1 \cdot 3H_2O$  (m) @ water 产生的能垒是  $154.17 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 与水汽相  $b\_TS1 \cdot 3H_2O$  (m) 产生的能垒  $159.26 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  相比较并没有明显降低, 说明水溶剂效应对此基元反应影响也甚小。

从图 5 看知, 汽相和液相环境 b 通道的决速步能垒均接近或比较接近质子迁移的“极限能垒”  $167.00 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [20], 这说明水汽相和液相环境水分子簇的催化只能使 Val 分子在 b 通道痕量地旋光异构。

**2.1.3 水环境下, S-Val 分子在 c 通道旋光异构的前半程** 文献 [8] 的研究表明, 在 c 通道旋光异构的决速步骤是第二基元反应, 是质子从  $\alpha$ -碳向新羧基氧迁移反应, 位于前半程, 为节省篇幅, 此

通道的旋光异构只讨论反应的前半程, 由于 3 个水分子团簇作 H 迁移媒介并不具有明显的优势, 因此只讨论 2 个水分子团簇作 H 迁移媒介的情况, 反应历程见图 6, 反应过程的吉布斯自由能剖面见图 7。

首先是第一基元反应, S-Val 与其羧基右侧的 2 个水分子簇通过氢键作用形成的络合物  $c\_S-Val \cdot 2H_2O$  (1), 经过渡态  $c\_TS1 \cdot 2H_2O$  (1), 实现了羧基内的质子净迁移, 异构成中间体产物络合物  $c\_INT1 \cdot 2H_2O$  (1)。 $c\_TS1 \cdot 2H_2O$  (1) 的七圆环结构的氢键键角 8O - 22H - 25O、25O - 21H - 20O 和 20O - 19H - 7O 分别是  $174.15^\circ$ 、 $161.63^\circ$  和  $174.45^\circ$ , 接近平角程度好于前面的过渡态结构, 3 个氢键均较强; 二面角 8O - 22H - 25O - 21H、25O - 21H - 20O - 19H 和 21H - 20O - 19H - 7O 分别是  $-10.59^\circ$ 、 $-20.26^\circ$  和  $10.19^\circ$ , 七圆环结构接近平角程度较好。从  $c\_S-Val \cdot 2H_2O$  (1) 到  $c\_TS1 \cdot 2H_2O$  (1) 过程, 反应活性中心骨架二面角 1C - 6C - 8O - 7O 从  $179.34^\circ$  变为  $179.29^\circ$ , 骨架几乎没有形变,  $c\_TS1 \cdot 2H_2O$  (1) 产生的能垒可能会较低。又从  $c\_S-Val \cdot 2H_2O$  (1) 到  $c\_TS1 \cdot 2H_2O$  (1) 过程, 8O - 22H、25O - 21H 和 20O - 19H 分别从 0.100 5、0.098 7 和 0.098 3 nm 增加到 0.132 7、0.121 1 和 0.111 9 nm, 3 个化学键的拉伸幅度较小, 因此  $c\_TS1 \cdot 2H_2O$  (1) 产生的能垒较小, 是  $45.84 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 比此基元裸反应能垒  $127.40 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  显著降低[12], 说明水分子簇起了极好的催化作用。水溶剂效应又使该能垒进一步降到  $34.97 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 降幅为 23.8%, 说明水溶剂效应对该反应起了较好的助催化作用。

然后是第二基元反应,  $c\_INT1 \cdot 2H_2O$  (1) 与水分子的氢键解离, 2 个水分子簇在  $c\_INT1$  的前面与  $\alpha$ -碳 1C 上的质子 19H 及新羧基氧 8O 通过氢键作用形成的中间体反应物络合物  $c\_INT1 \cdot 2H_2O$  (m), 经过渡态  $c\_TS2 \cdot 2H_2O$  (m), 实现了质子从  $\alpha$ -碳 1C 向新羧基氧 8O 的净迁移, 异构成中间体产物络合物  $c\_INT1 \cdot 2H_2O$  (m)。反应机理类似于前面讨论的 b 通道的第一基元反应, 反应能垒是  $163.28 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,

这比此基元裸反应能垒  $298.70 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  显著降低[8], 说明水分子簇对该反应起了极好的催化作用。水溶剂环境下该能垒是  $162.07 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 几乎没变, 说明水溶剂效应对该反应没有助催化作用。

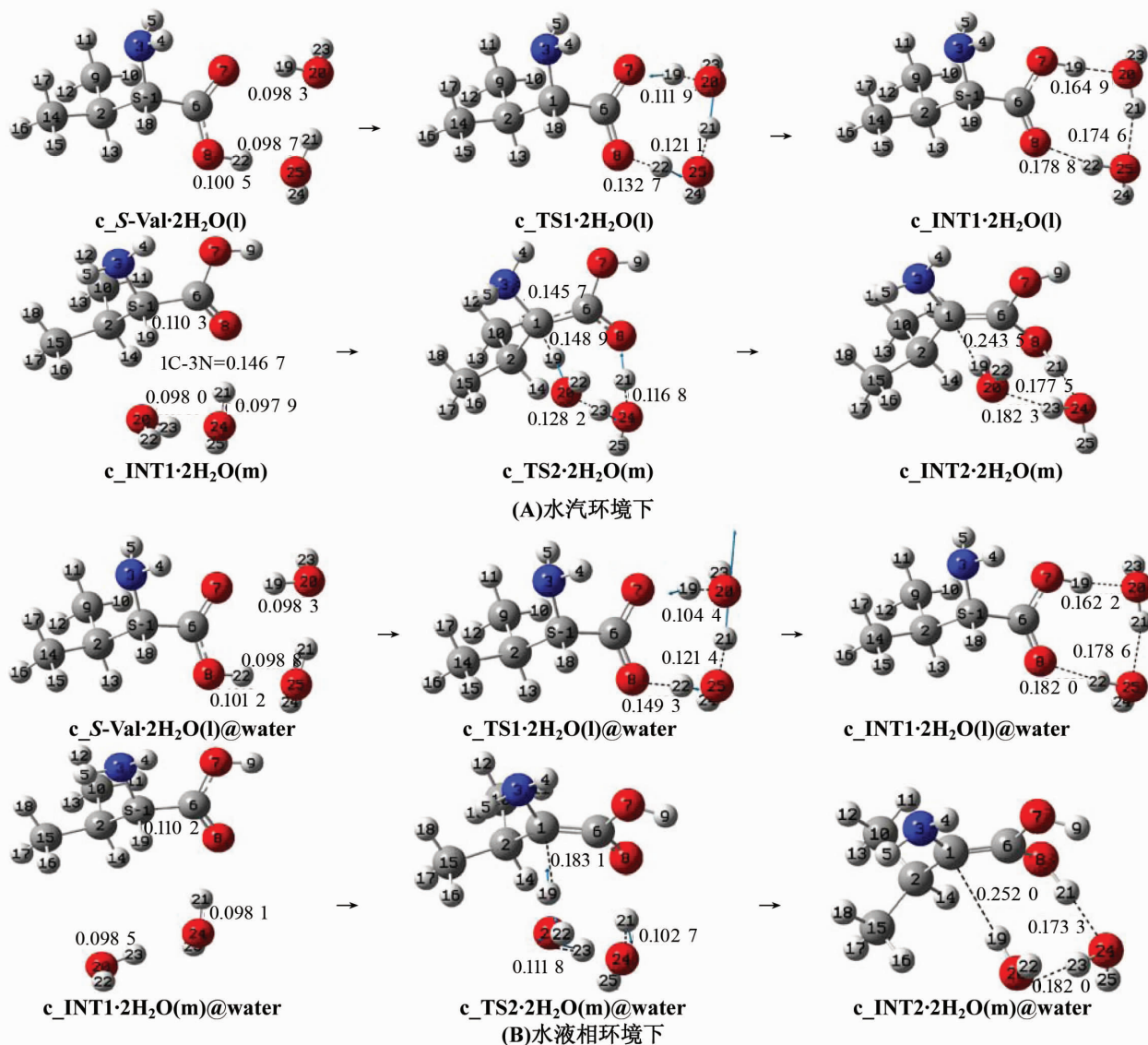


图 6 水环境下 S-Val 分子在 c 通道旋光异构反应的前半程及驻点结构

Fig. 6 The first half section of reaction process of optical isomerization and stationary point structures of S-Val molecules in channel c in water environment

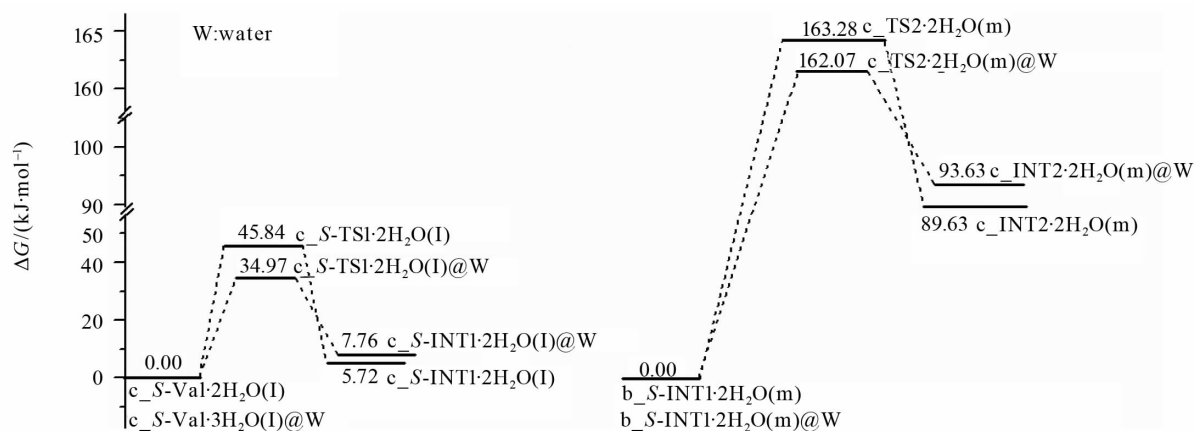


图 7 水环境下 S-Val 分子在 c 通道旋光异构反应前半程的吉布斯自由能势能面

Fig. 7 Gibbs free energy sectional surfaces diagram of the first half section of optical isomerization reaction of S-Val molecule in channel c in water environment

从图 7 可以看出,水汽相和液相环境 c 通道的决速步能垒分别是  $163.28$  和  $162.07 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 已经很接近质子迁移的“极限能垒”  $167.00 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [20], 这说明水汽相和液相环境下,水分子簇的催化只能使 Val 分子在 c 通道痕量地旋光异构。

## 2.2 水环境下羟基自由基抽氢致缬氨酸损伤机理

研究表明,羟基自由基水分子链在羟基自由基夺取  $\alpha$ -氢时可致缬氨酸损伤,反应发生在 a 通道,水

汽环境和液相环境下的机理不同,反应历程见图 8, 反应过程的势能面剖面见图 9, 下面分别讨论:

水汽环境下, S-Val 与 4N 和 20H 前面的水分子和羟自由基通过氢键作用形成前驱络合物  $a\_S\text{-Val} \cdot [(\text{OH} \cdot) \cdot \text{H}_2\text{O}]$ ,  $a\_S\text{-Val} \cdot [(\text{OH} \cdot) \cdot \text{H}_2\text{O}]$  经过渡态  $a\_TS \cdot [(\text{OH} \cdot) \cdot \text{H}_2\text{O}]$  得到产物络合物  $a\_P^* \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。  $a\_P^*$  的手性已经不存在, 不具有缬氨酸的特性, 即是损伤的缬氨酸。

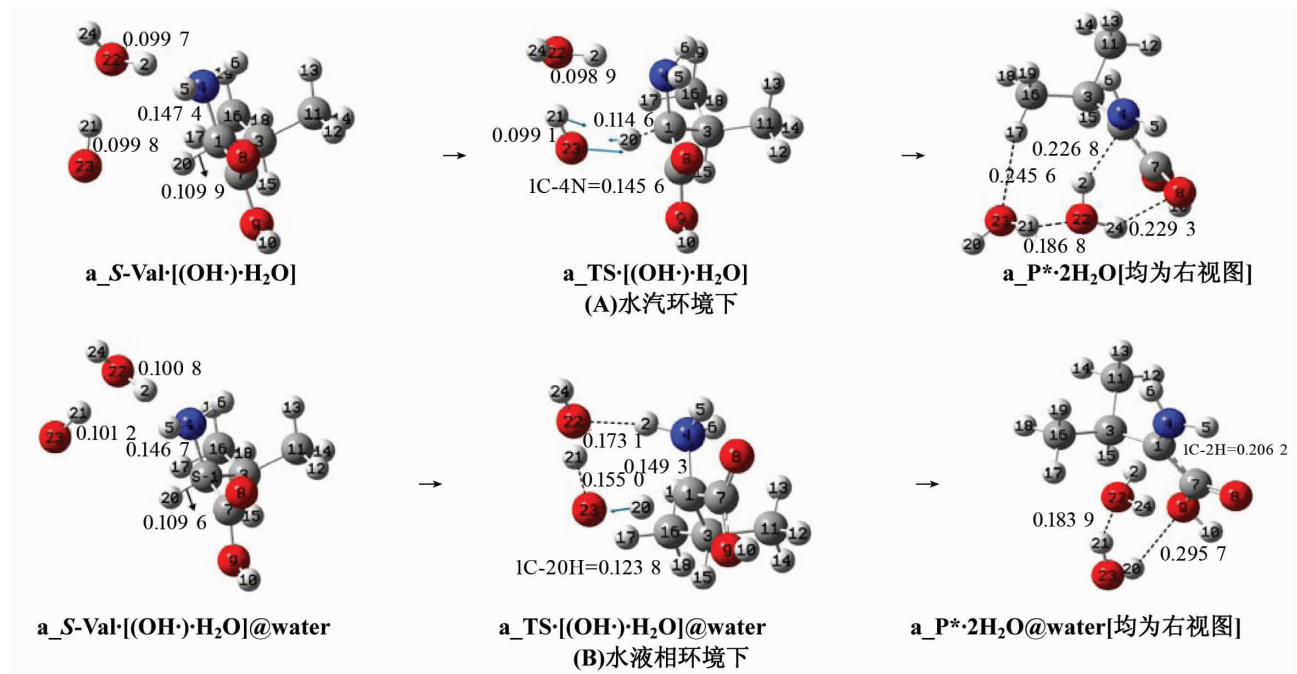


图 8 水环境下水分子与羟基自由基链致缬氨酸损伤的反应过程及驻点结构

Fig. 8 The reaction and structures of stationary point structures of water molecules and hydroxyl radical chains induce valine damage in water environment

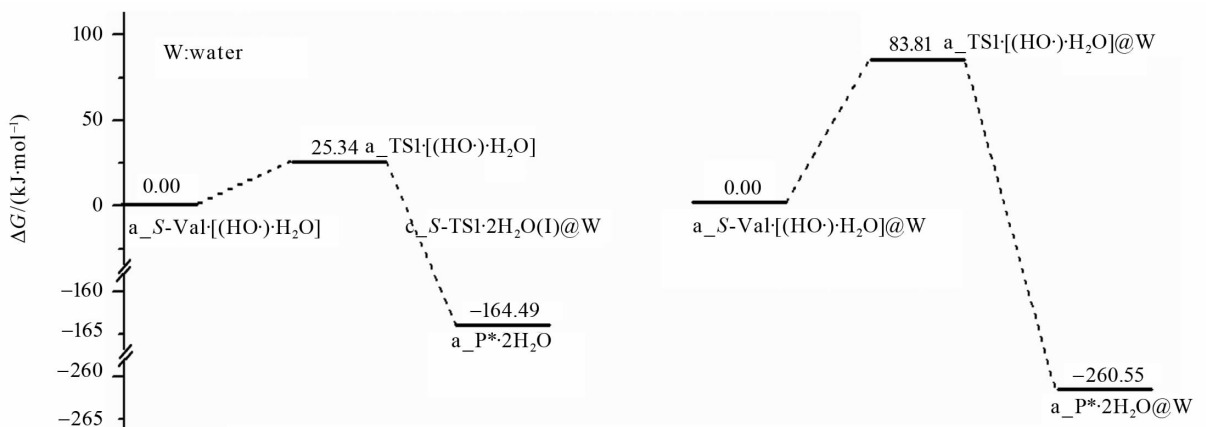


图 9 水环境下水分子与羟基自由基链致缬氨酸损伤反应过程的势能面示意图

Fig. 9 Gibbs free energy sectional surfaces diagram of water molecules and hydroxyl radical chains induce valine damage in water environment

从图8(A)以及对  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  做的 IRC 计算可以看出,此反应过程是单质子迁移过程,水分子并没有参与反应,只是起到了稳定羟自由基空间位置的作用。使羟自由基得以实现抽取  $\alpha$ -碳上的氢的目的,从而使缬氨酸损伤。过渡态  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  的氢键角  $1C-20H-23O$  是  $172.82^\circ$ ,过渡态较稳定,又  $a\_S-Val \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  到  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  过程, $1C-20H$  从  $0.1099$  nm 增加到  $0.1146$  nm,增幅较小。又反应活性中心骨架二面角  $4N-1C-3C-7C$  从  $126.20^\circ$  变为  $127.21^\circ$ ,  $1C-4N$  从  $0.1474$  nm 微缩到  $0.1456$  nm,骨架基本没有形变,因此,  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  产生的能垒较低,只有  $25.34$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。对产物络合物  $a\_P^* \cdot 2H_2O$  进行结构分析表明,水分子以及水分子和  $a\_P^*$  的羧基存在较强的氢键,水分子和  $a\_P^*$  的氨基以及甲基存在弱氢键,且  $4N$ 、 $1C$ 、 $7C$ 、 $8O$  和  $9O$  形成了共轭大派键,因此  $a\_P^* \cdot 2H_2O$  的稳定性远好于  $a\_S-Val \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$ 。

水溶剂环境下,  $a\_S-Val \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  经过过渡态  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  得到缬氨酸损伤的产物络合物  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$ 。此过程水分子参与了反应,对  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  进行的 IRC 计算表明,此过程是3质子协同非同步迁移,这导致溶剂环境下  $S-Val$  损伤的能垒会高于水汽相的。又 NBO 电荷计算表明,由于  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  的氨基已经质子化,正负电荷中心分离程度大于  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$ ,其稳定性弱于  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$ 。所以  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  产生的能垒一定会高于  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  产生的能垒许多。

$a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  七圆环结构的氢键键角  $1C-20H-23O$ 、 $23O-21H-22O$  和  $22O-2H-4N$  分别是  $168.99^\circ$ 、 $167.89^\circ$  和  $163.25^\circ$ ,接近平角,3个氢键均较强;二面角  $1C-20H-23O-21H$ 、 $23O-21H-22O-2H$  和  $21H-22O-2H-4N$  分别是  $30.61^\circ$ 、 $-14.66^\circ$  和  $-5.04^\circ$ ,均接近平角,因此  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  较稳定。又从  $a\_S-Val \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  到  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  过程,反应活性中心骨架二面角  $4N-1C-3C-7C$  从  $126.48^\circ$  变为  $128.70^\circ$ ,  $1C-4N$  从  $0.1467$  nm 增到  $0.1493$  nm,骨架形变微小,因此,  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  产生的能垒不

会很高。但从  $a\_S-Val \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  到  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  过程,  $1C-20H$ 、 $23O-21H$  和  $22O-2H$  分别从  $0.1096$ 、 $0.1012$  和  $0.1008$  nm 增加到  $0.1238$ 、 $0.1530$  和  $0.1731$  nm。结构分析表明,这3个化学键拉伸的幅度小于  $a\_S-Val \cdot 2H_2O@water$  到  $a\_TS \cdot 2H_2O@water$  许多。因此,  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  产生的能垒虽然不会很低,但是会低于  $a\_TS \cdot 2H_2O@water$  产生的能垒许多,是  $83.31$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。与水汽相环境的能垒  $25.34$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  相比明显升高,说明水溶剂效应起了较大的阻碍作用。结构分析表明  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$  构象稳定性很好。

从图9可以看出,水汽相环境下缬氨酸损伤的能垒已远低于质子迁移温和反应的能垒  $84.02$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1[20]}$ ,这说明水汽环境下羟自由基的存在可以使 Val 分子在 a 通道迅速地损伤。水液相环境下缬氨酸损伤的能垒也略低于质子迁移温和反应的能垒  $84.02$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1[20]}$ ,水液相环境下羟自由基致 Val 分子在 a 通道损伤的速度也较快,这说明生命体内羟自由基是缬氨酸损伤的杀手。

过渡态  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  连接的产物是  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$ ,是乎令人费解,对过渡态的 IRC 计算,证明了  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$  的确是  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  连接的局域极小点。从过渡态的 IRC 路径上取了几个重要的结构,并对这些结构做了 NBO 电荷计算,比较清晰地说明了从过渡态  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  到产物  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$  的简明过程,见图10。

首先,质子  $20H$  向氧负离子  $23O$  迁移,同时质子  $2H$  与  $4N$  键拉伸断裂,向氢氧根  $22O-24H$  的氧迁移,质子  $21H$  极缓慢地向  $23O$  迁移。然后,  $20H$  较快地向  $23O$  移动并与其成键,形成氢氧根  $23O-20H$ 。接着  $21H$  快速地向  $23O$  迁移并与其成键,形成水分子  $20H-21H-23O$ ,这同时伴随着  $2H$  向  $22O$  缓慢移动。再接下来是  $2H$  快速迁移到  $22O$  上,形成水分子  $24H-2H-22O$ ,损伤产物的水分子络合物锥形形成。最后,产物水分子络合物锥形继续异构,得到稳定的损伤产物络合物  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$ 。从过渡态  $a\_TS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]@water$  到产物  $a\_P^* \cdot 2H_2O@water$ ,  $\alpha$ -碳从负电性变为正电性,络合物  $a\_P^* \cdot 2H_2O$  的  $a\_P^*$  和2个  $H_2O$  均为电中性,是稳定的产物。

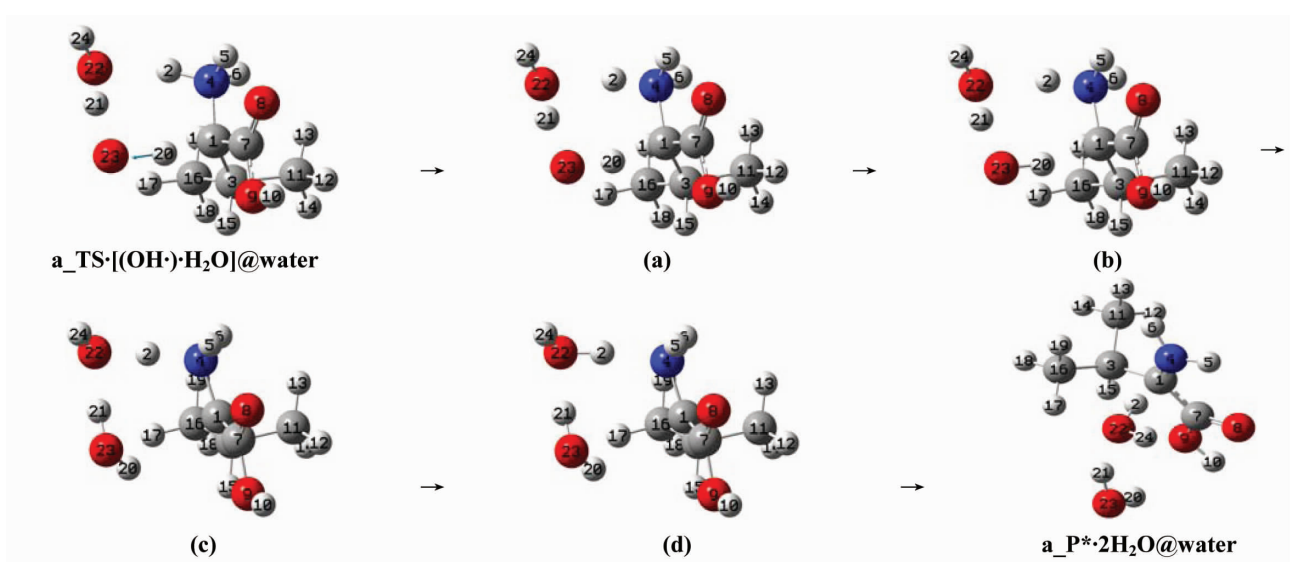


图 10 水液相环境下从过渡态  $aTS \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  到产物  $aP^* \cdot 2H_2O$  的简明过程

Fig. 10 A brief process from the transition state  $TS3 \cdot [(OH \cdot) \cdot H_2O]$  to product

$P^* \cdot 2H_2O$  in water liquid phase environment

### 3 结 论

综上所述得到如下结论:

1) 水环境下缬氨酸的旋光异构有 3 个通道 a、b 和 c, 分别是质子以氨基氮、羰基氧和羧基为桥迁移, a 通道具有优势; 水分子辅助羟自由基抽氢致缬氨酸损伤发生在 a 通道。

2) 水分子簇对旋光异构反应有极好的催化作用, 水溶剂效应在优势 a 通道有较好的助催化作用, 对 b 和 c 通道影响不大。S-Val 分子在 a 通道旋光异构的决速步骤是第 1 基元反应, 水液相环境下 2 个和 3 个水分子簇作氢迁移媒介时的决速步能垒分别是  $114.26$  和  $113.24 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 说明生命体内缬氨酸的旋光异构可以缓慢地在 a 通道实现。

3) 水汽相环境缬氨酸损伤的能垒是  $25.34 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 说明水汽环境下羟自由基的存在可以使 Val 分子迅速地损伤。水液相环境下缬氨酸损伤的能垒是  $83.81 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 水溶剂效应对此反应虽然有较大的阻碍作用, 但生命体内的水液相环境下, 羟自由基也可致 Val 分子较快地损伤。

#### 参考文献:

[1] 漆剑. *L*-Val 和 *D*-Val 构型转换的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2006.  
 QI Jian. Studies on configuration transformation of *L*-Proline and *L*-Valine[D]. Nanchang: Nanchang University, 2006.

[2] 严传鸣. 氟胺氧菊酯的合成[J]. 现代农药, 2003, 2(1): 13-15.  
 YAN Chuanming. Synthesis of Fluvalinate[J]. Modern Agrochemicals, 2003, 2(1): 13-15.  
 [3] CHOLEWINSKI A J, REID J C, McDERMOTT A M, et al. Purification of astroglial-cell cultures from rat spinal cord; the use of *D*-valine to inhibit fibroblast growth[J]. Neurochem Int, 1989, 15(3): 365-369.  
 [4] CARL PHILIP, KATZENELLENBOGEN L, JOHN A, et al. Hydrolyti-cenzyme-activatable pro-drugs: WO, 8101145[P]. 1981-04-30.  
 [5] NEUBERGER A. Stereochemistry of amino acids[J]. Adv Protein Chem, 1948, 4:297-383.  
 [6] SMITH G G, SIVAKUA T. Mechanism of the racemization of amino acids. Kinetics of racemization of arylglycines [J]. J Org Chem, 1983, 48(5):627-634.  
 [7] SLLIVAN R, PYDA M, PAK J, et al. Search for electroweak interactions in amino acid crystals. II. The salam hypothesis[J]. J Phys Chem (A), 2003, 107(34): 6674-6680.  
 [8] 闫红彦, 王佐成, 邹晶, 等. 缬氨酸分子的手性转变及水分子的催化机理[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2016, 55(2):68-75.  
 YAN Hongyan, WANG Zuocheng, ZOU Jing, et al. Chiral enantiomers transformation of valine and catalytic mechanism of water molecules[J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2016, 55(2): 68-75.  
 [9] 马驰骋, 蒲敏, 卫敏, 等. *L*-Val 旋光异构的两种光反应可能途径[J]. 物理化学学报, 2012, 28(8): 1830-

1836.  
MA Chicheng, PU Min, WEI Min, et al. Two possible photoreaction pathways of *L*-valine optical isomerization [J]. *Acta Phys-Chim Sin*, 2012, 28 (8): 1830 – 1836.
- [10] LOECKIE L Z, JOHN H N, JAN N M C. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans(Rev)[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26: 202.
- [11] 王佐成, 喻小继, 闫红彦, 等. 脯氨酸分子的手性转变机理及水的作用[J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2017, 63(4): 317 – 324.  
WANG Zuocheng, YU Xiaoji, YAN Hongyan, et al. Chiral enantiomers transformation of proline molecule and effect of water [J]. *Journal of Wuhan University (Science Edition)*, 2017, 63(4): 317 – 324.
- [12] 常春然, 赵亚帆, 龙波, 等. 水在化学反应中的(助)催化作用研究进展[J]. *中国科学(化学)*, 2016, 46(1): 1 – 11.  
CHANG Chunran, ZHAO Yafan, LONG Bo, et al. On the catalytic role of water in chemical reactions: an overview[J]. *Science China(Chemistry)*, 2016, 46(1): 1 – 11.
- [13] BECKE A D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange [J]. *Chem Phys*, 1993, 98(7): 5648 – 5652.
- [14] GARRETT B C, TRUHLAR D G. Generalized transition state theory. Classical mechanical theory and applications to collinear reactions of hydrogen molecules [J]. *Journal of Physical Chemistry*, 1979, 83(8): 1052 – 1079.
- [15] GONZALEZ C, SCHLEGEL H. Reaction path following in mass-weighted internal coordinates [J]. *Journal of Physical Chemistry*, 1990, 94(14): 5523 – 5527.
- [16] 徐光宪, 黎乐民, 王德民. 量子化学(中册)[M]. 北京: 科学技术出版社, 1985: 962 – 986.  
XU Guangxian, LI Minle, WANG Demin. *Quantum chemistry(middle)*[M]. Beijing: Science Press, 1985: 962 – 986.
- [17] ALEKSANDR V. MARENICH, CHRISTOPHER J, 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]. *J Phys Chem: B*, 2009, 113(18): 6378 – 6396.
- [18] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. *Gaussian 09. Revision E.01* [CP]. Pittsburgh U S A: Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2013.
- [19] 黄志坚. 氨基酸的构型和性质研究[D]. 北京: 中国科学技术大学, 2006.  
HUANG Zhijian. *Structures and properties of the amino acids*[D]. Beijing: University of Science and Technology of China, 2006.
- [20] GORB L, LESZCZYNSKI J. Intramolecular proton transfer in mono- and dihydrated tautomers of Guanine: An ab initio post Hartree-Fock study[J]. *Am Chem Soc*, 1998, 120: 5024 – 5032.