

布洛芬分子手性转变裸反应机理及水分子的催化作用

——基于羰基和苯环作 H 迁移桥梁*

高峰¹, 王佐成¹, 闫红彦², 杨晓翠¹, 佟华¹

(1. 白城师范学院物理学院, 吉林白城 137000;

2. 白城师范学院计算机科学学院, 吉林白城 137000)

摘要: 采用基于密度泛函理论的 B3LYP 方法和微扰理论的 MP2 方法, 研究了布洛芬分子手性转变裸反应和水助质子从手性碳向羰基迁移的机理。分子结构分析表明: 水助质子从手性碳向羰基迁移过程的 8 元环过渡态 $bTS2 \cdot 2H_2O$ 和 10 元环过渡态 $bTS2 \cdot 3H_2O$ 对应的氢键键角都远大于 6 元环过渡态 $bTS2 \cdot 1H_2O$; 过渡态 $bTS2 \cdot 2H_2O$ 的 8 元环结构基本共面, 过渡态 $a_TS1 \cdot 3H_2O$ 和 $bTS2 \cdot 3H_2O$ 的 10 元环结构明显偏离平面。反应路径研究发现: 标题反应有 6 条路径, 分别是质子只以羰基氧、以甲基碳和羰基 O 及以羧基和苯环联合作桥, 从手性 C 的一侧迁移到另一侧。势能面计算表明: 质子以羧基和苯环联合作桥迁移的路径为优势反应路径, 裸反应的决速步吉布斯自由能垒为 $287.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 2 个水分子构成的链使决速步的吉布斯自由能垒降为 $144.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。结果表明: 布洛芬分子的手性转变存在多条可能的路径, 水分子对布洛芬分子的 H 迁移异构反应有明显的催化作用, 生命体内水分子的存在、温度的涨落、分子的频繁碰撞和某种酶的作用等综合因素, 是导致左旋布洛芬旋光异构的原因。

关键词: 手性; 布洛芬; 密度泛函理论; 过渡态; 微扰理论; 吉布斯自由能

中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2016) 06-0115-10

Bare reaction mechanism of chiral transition of ibuprofen molecules and the catalysis of water molecules using carbonyl and benzene ring as H transfer bridge

GAO Feng¹, WANG Zuocheng¹, YAN Hongyan², YANG Xiaocui¹, TONG Hua¹

(1. The college of Physics, Baicheng Normal College, Baicheng 137000, China;

2. Computer Science Department, Baicheng Normal College, Baicheng 137000, China)

Abstract: The bare reaction of chiral transition of ibuprofen molecules and the mechanism of water-assisted proton transfer from carbon to carbonyl were studied using the B3LYP method of density functional theory and the MP2 method of perturbation theory. The molecular structure analysis showed that the hydrogen bond angles corresponding to the eight membered ring transition state $bTS2 \cdot 2H_2O$, and the ten membered ring transition state $bTS2 \cdot 3H_2O$ in the processes of water-assisted proton transfer from carbon to carbonyl were all much larger than that corresponding to the six membered ring transition state $bTS2 \cdot 1H_2O$. Moreover the eight membered ring structure of transition state $bTS2 \cdot 2H_2O$ was almost coplanar, and the ten membered ring structure of transition state $a_TS1 \cdot 3H_2O/bTS2 \cdot 3H_2O$ was obviously out of plane. The study on the reaction path showed that there were six paths in the title reaction, where respec-

* 收稿日期: 2016-05-09

基金项目: 吉林省科技发展计划资助项目 (20160101308JC)

作者简介: 高峰 (1983 年生), 男; 研究方向: 原子与分子物理; 通讯作者: 王佐成; E-mail: wangzc188@163.com

tively proton only using ketonic O or methyl C and carbonyl O or carbonyl and benzene ring as the transfer bridge from one side to the other of chiral C. Calculations of potential energy surface showed that the path using proton was the dominant reaction channel, and carbonyl and benzene ring as the transfer bridge was the dominant reaction path. The Gibbs free energy barrier of the rate-determining step of bare reaction was $287.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, which would be reduced to $144.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ because of the chains constituted by two water molecules. The results showed that the chiral transition of ibuprofen molecules could be realized in multiple paths and the water molecules had a better catalysis on H transfer heterogeneous reaction of ibuprofen molecules, as well as the presence of water molecules in the body of a life, temperature fluctuations, molecular frequent collisions and the action of some enzyme conditions were the cause of S-Ibu optical isomers.

Key words: chiral; ibuprofen; density functional theory; transition state; perturbation theory; Gibbs free energy

布洛芬 (Ibu) 的分子式是 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 根据其构型和旋光性的不同, 可分为左旋布洛芬 (SIbu) 和右旋布洛芬 (RIbu)。其具有较好的抗炎、镇痛和解热作用, 临床上广泛用于治疗风湿性关节炎、强直性脊椎炎和神经炎等疾病。由于 Ibu 的重要应用, 学者们对它进行了广泛的研究。文献 [1] 研究了有机溶剂中布洛芬的脂肪酶催化对映选择性酯化。文献 [2] 进行了外消旋布洛芬的动力学拆分模拟和实验的研究。文献 [3] 的研究发现, RIbu 具有较好的药理活性, 其疗效和安全性都优于外消旋 Ibu。文献 [4-5] 的研究发现, RIbu 的活性是 SIbu 的 160 倍, 是外消旋体的 1.6 倍, SIbu 在生命体内可以缓慢实现旋光异构。

文献 [6] 的研究发现, 孤立条件下 Ibu 分子的手性转变反应路径是羧基内 H 迁移后, 手性碳上的氢以新羰基氧为桥转移到手性碳的另一侧, 完成手性转变。文献 [7] 的研究发现, Ibu 在水环境下的手性转变有 2 条路径, 分别是手性碳上的氢以水分子为媒介只以羰基氧为桥, 羧基内 H 迁移后手性碳上的氢再以水分子为媒介以新羰基氧为桥。文献 [8] 研究了扶手椅型单壁碳纳米管对 Ibu 分子手性转变的限域影响, 结果表明, 随着纳米管尺寸的减小, 反应路由 2 条变为 1 条, 决速步能垒逐渐变小。

目前市场销售的 Ibu 多数为消旋体^[9], 原因是利用不对称合成方法获得光学纯 RIbu 的成本很高, 利用拆分方法获得 RIbu 的同时会产生几乎同等数量的“劣构体”SIbu。寻找有效的使 SIbu 转化为 RIbu 的途径显得极其重要, 这就需要对 Ibu 手性转变机理进行深入地研究。本工作对 Ibu 分子手性转变的裸反应机理和水分子对决速步基元反应的催化作用进行了全面而细致地研究, 较好地说明了

SIbu 在生命体内可以缓慢地向 RIbu 转变, 对进一步研究复杂环境下 Ibu 的手性转变具有及其重要的意义。

1 计算方法

利用密度泛函理论的 B3LYP 方法^[10-11], 结合 6-31+G(d,p) 基组, 全优化 SIbu 向 RIbu 转变过程中的各个驻点。通过对过渡态^[12-14]虚频振动模式的分析和内禀反应坐标 (IRC)^[15-16] 计算, 对过渡态进行确认。采用微扰理论的 MP2 方法^[17-18], 在 MP2/6-311++G(2df,pd) 理论水平, 计算体系的单点能。进行吉布斯自由能热校正, 利用 $G_{\text{total}} = E_{\text{sp}} + G$ (其中, G_{total} 为总自由能, E_{sp} 为高水平的单点能, G 为吉布斯自由能热校正) 计算总自由能, 最后绘制出反应过程自由能势能面。文中计算均由 Gaussian09 程序包完成^[19]。文中大的最深色球为 C 原子, 大球为 O 原子, 小球为 H 原子。

2 结果与讨论

单体 S 型和 R 型 Ibu 的几何构型^[6], 见图 1 (a) 和 (b)。

通过对图 1 的分析与研究发现, 单体 Ibu 从 S 型向 R 型异构反应通道总体可以分为三个, 一个是手性碳上的质子以羰基氧为桥迁移, 实现手性转变, 称之为 a 通道; 第二个是羧基内先实现质子迁移, 形成新的羰基, 而后手性碳上的质子以新的羰基氧和苯环为桥迁移, 实现手性转变, 称之为 b 通道。第三个是羧基内先实现质子迁移后, 手性碳上的质子只以新的羰基氧为桥迁移, 实现手性转变, 此工作文献 [6] 已有研究。下面对 a 和 b 通道分别进行讨论。

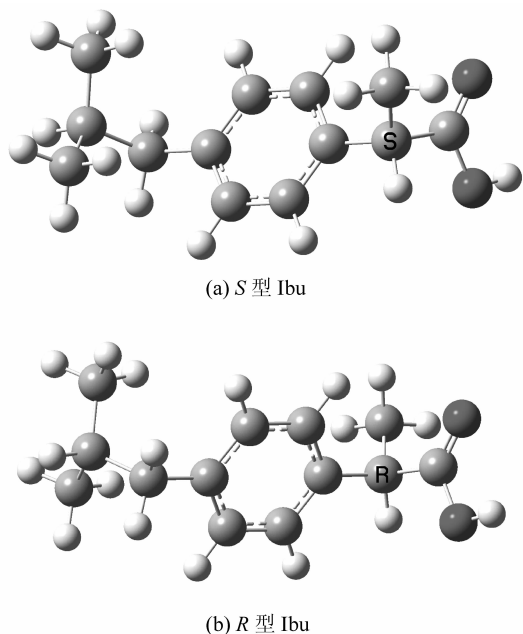


图1 S型与R型布洛芬分子的几何结构

Fig. 1 Geometries of S and R type ibuprofen molecules

2.1 SIbu 在 a 通道不同路径上的手性转变反应机理

对于 SIbu 在 a 通道的手性转变反应, 又可以分为两条路径, 一个是手性碳上的质子直接迁移到羰基氧, 我们称之为 a1 路径; 另一个是手性碳上的质子向手性碳上的甲基与甲基上的质子向羰基氧的双质子协同迁移, 我们称之为 a2 路径。

SIbu 在 a1 路径的反应历程见图 2, 首先 SIbu 经过 32H 向羰基氧 31O 迁移的过渡态 a1TS1, 异构为中间体 a1INT1, 其羧基是质子化的。此基元反应过程中, SIbu 的 32H - 12C 键长为 0.109 46 nm, a1TS1 的 32H 和 12C 之间的距离为 0.156 37 nm, 即从 SIbu 到过渡态 a1TS1 是 32H 和 12C 断键的过程。而 SIbu 的 32H - 12C 键的结合能是较大的, 因此从 SIbu 到过渡态 a1TS1 需越过较大的能垒。中间体 a1INT1 的二面角 12C - 16C - 17C - 31O 和 12C - 17C - 30O - 31O 分别为 -1.298° 和 -179.710° , 说明骨架 12C、16C、17C、30O、31O 基本共面。二面角 12C - 17C - 31O - 32H 为 -9.488° , 说明 32H 偏向纸面里侧, 此构型有利于 32H 在纸面里侧向手性碳迁移。

a1INT1 之后的过程, 又分为两个分路径 am 和 an。am 是 a1INT1 的质子化羧基进一步异构后, 32H 直接向手性碳的迁移; an 是 32H 向 16C 和 16C 上在纸面里侧的质子在纸面里向手性碳的双质子协同迁移。对于分路径 am, a1INT1 经过 32H 和 33H 在纸面里外翻转的过渡态 amTS2, 异构成 32H

和 33H 分别在纸面里侧和外侧的中间体 amINT2。此基元反应的过渡态无断键, 反应能垒不会很高。amINT2 的二面角 30O - 17C - 31O - 32H 为 50.946° , 12C - 17C - 31O - 32H 为 128.566° , 因此, amINT2 的构型更有利于 32H 在纸面里向手性碳迁移。接下来 amINT2 经过 amTS3, 实现 32H 在纸面里向手性碳迁移, 形成此路径上的产物 amP_R_Ibu, 完成手性转变。此基元反应雷同于第 1 步骤 SIbu \rightarrow a1TS1 \rightarrow a1INT1, 不再详细讨论。对于分路径 an, a1INT1 经过 32H 向 16C 和 24H 在纸面里侧向 12C 的双质子协同迁移的过渡态 anTS2, 异构成产物 amP_R_Ibu, 完成手性转变。此基元反应 a1INT1 的 32H - 31O 键长为 0.096 58 nm, 16C - 24H 键长为 0.109 92 nm, anTS2 的 32H 和 31O 之间的距离为 0.105 14 nm, 16C 和 24H 之间的距离为 0.144 27 nm, 从 a1INT1 到 anTS2 过程, 32H 和 31O 以及 16C 和 24H 均由成键变成断键。因此, 从 a1INT1 到 anTS2 需要较大的能量, 亦即 anTS2 会产生很高的能垒。

SIbu 在 a2 路径的第 1 个基元反应的过渡态和中间体见图 2, 是 SIbu 先经过 32H 从手性碳 12C 向甲基的 16C 和甲基的 26H 向羰基氧 31O 的双质子协同迁移的过渡态 a2TS1, 异构成中间体产物 a2INT1。此基元反应与前面的 a1INT1 \rightarrow anTS2 \rightarrow amP_R_Ibu 相似, anTS2 有 2 个断键。但是由于 SIbu \rightarrow a2TS1 \rightarrow a2INT1 需要断的键是 12C - 32H 和 16C - 26H, 12C - 32H 断裂需要的能量要大于 32H - 31O 断裂需要的能量, 因此, 此基元反应所需克服的能垒高于 a1INT1 \rightarrow anTS2 \rightarrow amP_R_Ibu 的能垒, 后面的计算说明了这一点。计算表明 a2INT1 全同于 a1INT1, a2INT1 以后的过程同于 a1INT1 后面的 amTS2 和 anTS2 之后的过程, 这里不再赘述。

优化的反应路径上驻点几何结构见图 2, 计算的过渡态在虚频下的振动模式亦见图 2。对过渡态在虚频下的振动模式进行的分析和对过渡态进行的 IRC 计算, 确认了各个过渡态的可靠性。计算的各个驻点的吉布斯自由能热校正、单点能和过渡态的虚频见表 1, 吉布斯自由能热校正后的总自由能以及以 SIbu 为自由能零点的相对总自由能亦见表 1。

根据表 1 的数据, 绘制了 SIbu 在 a 通道不同路径手性转变反应过程的吉布斯自由能势能面示意图见图 3。

从图 3 可以看出, SIbu 在 a 通道 4 个不同路径的手性转变反应过程中, a1 路径与 am 分路径构成

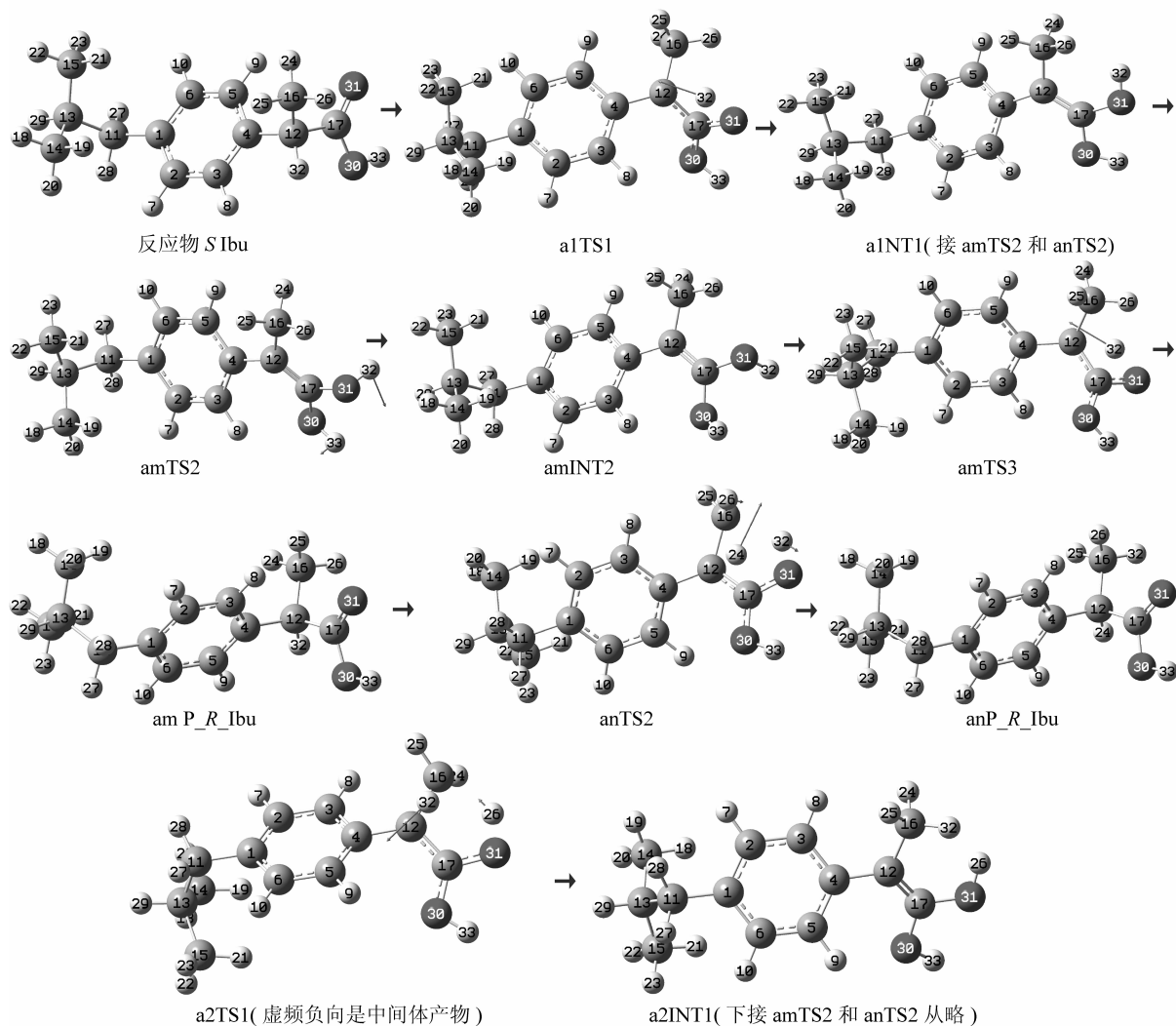


图 2 SIbu 在 a 通道不同路径的手性转变过程

Fig. 2 Chiral transition process of SIbu in different paths of channel a

表 1 SIbu 在 a 通道手性转变过程中, 各驻点的吉布斯自由能热校正、过渡态的虚频、单点能、总吉布斯自由能及相对总吉布斯自由能

Table 1 Thermal recalibration Gibbs free energy, transition state imaginary frequency, single point energies, total Gibbs free energies, relative total Gibbs free energies of the each stationary point in channel a of chiral transition process of SIbu

Structures	$G/(a. u.)$	$E_{sp}/(a. u.)$	$G_{total}/(a. u.)$	$\Delta G_{total}/(kJ \cdot mol^{-1})$	I_{ma}/cm^{-1}
SIbu	0.239 65	-655.335 44	-655.095 79	0.0	
a1_TS1	0.235 29	-655.218 42	-654.983 13	295.8	2 055.19
a1_INT1(接 amTS2 和 anTS2)	0.239 41	-655.294 54	-655.055 13	106.7	
m 分通道					
am_TS2 质子化羧基异构	0.239 30	-655.289 53	-655.050 23	119.6	213.72
am_INT2	0.238 96	-655.290 04	-655.051 08	117.4	
am_TS3	0.235 33	-655.218 55	-654.983 22	295.6	2 058.08
am_P_R_Ibu	0.240 23	-655.333 82	-655.093 59	5.8	
n 分通道					
an_TS2@ MOR 双质子迁移	0.233 64	-655.168 76	-654.935 12	421.8	1 528.57
an_P_R_Ibu	0.240 27	-655.333 82	-655.093 57	5.8	
a2_TS1 双质子迁移	0.233 79	-655.168 80	-654.935 01	422.1	1 525.13
a2_INT1(接 amTS2 和 anTS2)	0.239 42	-655.294 62	-655.055 20	106.7	

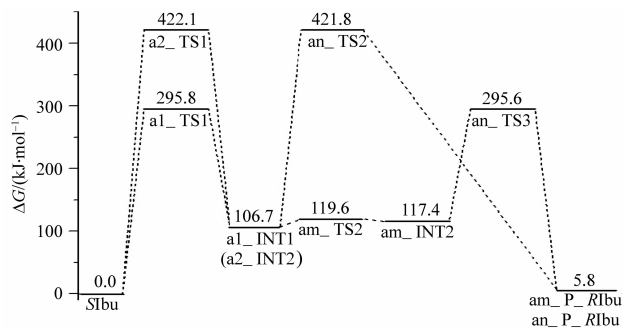


图 3 SIbu 在 a 通道不同路径手性转变反应的吉布斯自由能面示意图

Fig. 3 Gibbs free potential energy surfaces diagram of chiral transition process of SIbu in the different paths of channel a

的路径: $SIbu \rightarrow a1_TS1 \rightarrow a1_INT1 \rightarrow am_TS2 \rightarrow am_INT2 \rightarrow am_TS3 \rightarrow am_P_Ribu$ 为优势反应路径, 决速步能垒为 $295.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 是由质子从手性碳向羰基迁移的过渡态 $a1_TS1$ 产生的。优势反应路径的决速步能垒如此之高, 说明孤立环境下的布洛芬不会在此通道发生异构。a2 路径和 am 与 an 分路径构成的两个路径具有相同的决速步能垒 $422.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 如此高的能垒, 在一般的催化剂作用下也难以逾越。这说明单体布洛芬在 a 通道的手性转变极难进行。

2.2 SIbu 在 b 通道不同路径上的手性转变反应机理

SIbu 在 b 通道的手性转变反应过程见图 4,

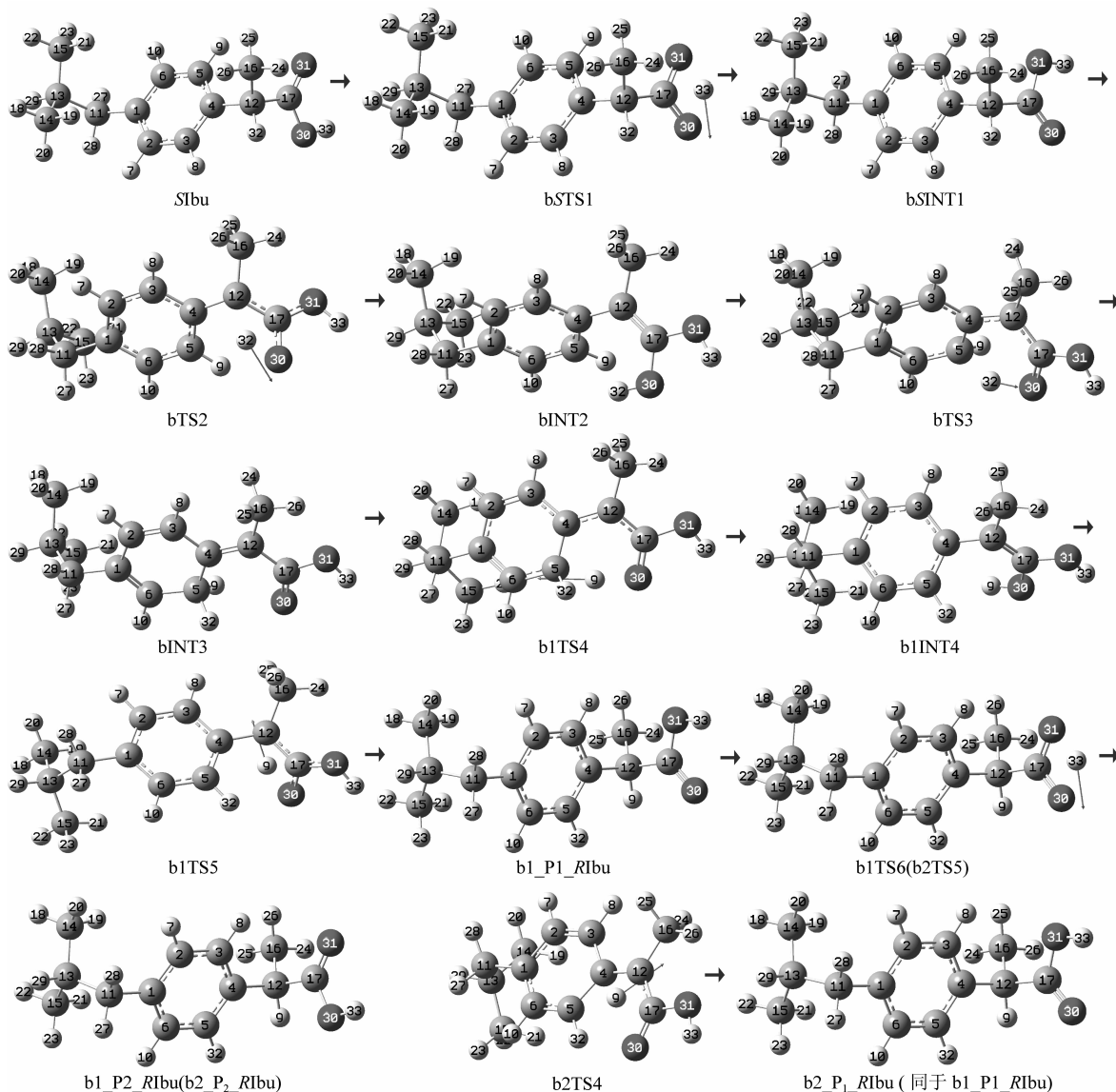


图 4 SIbu 在 b 通道不同路径的手性转变过程

Fig. 4 Chiral transition process of SIbu in different paths of channel b

SIbu 到 bINT2 的过程文献 [6] 已有讨论, 这里从略。bINT2 经过 32H 从 30O 向 5C 迁移的过渡态 bTS3 异构成中间体产物 bINT3。此基元反应 bINT2 的 32H-30O 键长是 0.097 02 nm, bTS3 的 32H-30O 间距是 0.130 88 nm, 32H 和 30O 断键, 因此, bTS3 产生的能垒不会太低。从图 4 可以看出, bTS2 是碳氢键 12C-32H 断裂, 因此 bTS3 产生的能垒不会高于 bTS2 的能垒, 后面的计算说明了这一点。

从图 4 可以看出, bINT3 之后又分为两个分路径 b1 和 b2。b1 路径是 bINT3 的 9H 经过过渡态 b1TS4 实现了从 5C 向 30O 的迁移, 异构成为 b1INT4。b1INT4 的二面角 12C-17C-30O-9H 是 9.569°, 说明了 9H 偏向纸面里侧, 其在纸面里侧向 12C 迁移的几率增加。b1INT4 经 9H 向 12C 迁移的过渡态 b1TS5 异构成此路径的产物 1, 记作 b1_P1_RIbu, 完成手性转变。b1TS5 的 9C 和 30O 的距离是 0.126 61 nm, 9C 和 30O 是断键, 因此会产生较高的能垒。b1_P1_RIbu 又可以经过羧基上质子回迁的过渡态 b1TS6, 异构为此路径的产物 2, 记作 b1_P2_RIbu。计算表明, b1TS6 产生的对于 b1_P1_RIbu 和 b1_P2_RIbu 相互异构的能垒不太高, 并且 b1_P1_RIbu 和 b1_P2_RIbu 的能量相差无几, 因此, 此路径是 b1_P1_RIbu 和 b1_P2_

RIbu 两种产物共存。

b2 路径是 bINT3 的 9H 经过过渡态 b2TS4 在纸面里直接迁移到 12C, 异构成产物 b2_P1_RIbu, 完成手性转变。bINT3 的 5C-9H 键长是 0.109 97 nm, b2TS4 的 5C 和 9H 的距离是 0.160 26 nm, 5C 和 9H 已经断键, 因此, b2TS4 会产生较高的能垒。计算表明, b2_P1_RIbu 构型全同于 b1_P1_RIbu, 其也可经过 b2TS5 (计算表明全同于 b1TS6) 异构成产物 b2_P2_RIbu。

全优化反应路径上的驻点, 计算高水平的单点能。得到的各驻点几何结构及过渡态在虚频下的振动模式见图 4, 通过对过渡态进行虚频下的振动模式分析和 IRC 计算, 确认了诸过渡态的可靠性。吉布斯自由能热校正、高水平的单点能和过渡态的虚频值见表 2, 吉布斯自由能热校正后的总自由能以及以 SIbu 为自由能零点的各驻点相对自由能亦见表 2。

依据表 2 的数据, 绘制了 SIbu 在 b 通道实现手性转变反应过程的势能面示意图, 见图 5。

从图 5 可以看出, SIbu 在 b-b1 和 b-b2 两个分路径具有相同的决速步, 决速步能垒是手性碳上的质子 32H 向羰基氧 30O 迁移的同一个过渡态 b_TS2 产生的, 能垒是 287.1 kJ·mol⁻¹。结合 2.1 的图 3 可知 SIbu 在 b 通道的手性转变反应略占优势。

表 2 SIbu 在 b 通道手性转变过程中, 各驻点的吉布斯自由能热校正、过渡态的虚频、单点能、总吉布斯自由能及相对总吉布斯自由能

Table 2 Thermal recalibration Gibbs free energy, transition state imaginary frequency, single point energies, total Gibbs free energies, relative total Gibbs free energies of the each stationary points in channel b of chiral transition process of SIbu

结构	$G/$ (a. u.)	$E_{sp}/$ (a. u.)	$G_{total}/$ (a. u.)	$\Delta G_{total}/$ (kJ·mol ⁻¹)	$I_{ma}/$ cm ⁻¹
SIbu	0.239 65	-655.335 44	-655.095 79	0.0	
b_TS1	0.235 05	-655.282 53	-655.047 48	126.8	1 906.23
b_SINT1	0.240 27	-655.333 82	-655.093 55	5.8	
b_TS2	0.233 86	-655.218 09	-654.984 23	292.9	2 087.92
b_INT2	0.238 85	-655.299 22	-655.060 37	93.0	
b_TS3	0.236 14	-655.252 31	-655.016 17	209.0	1 660.03
b_INT3	0.239 13	-655.280 89	-655.041 76	141.9	
b1 分通道					
b1_TS4	0.235 98	-655.253 00	-655.017 02	206.8	1 654.21
b1_INT4	0.238 85	-655.299 25	-655.060 40	92.9	
b1_TS5	0.233 96	-655.218 14	-654.984 18	293.0	2 087.78
b1_P1_RIbu	0.240 27	-655.333 82	-655.093 55	5.8	
b1_TS6	0.235 05	-655.282 53	-655.047 48	126.8	1 906.23
b1_P2_RIbu	0.239 64	-655.335 44	-655.095 80	0.0	
b2 分通道					
b2_TS4	0.235 18	-655.202 32	-654.967 14	337.8	782.75
b2_P1_RIbu	0.240 27	-655.333 82	-655.093 55	5.8	
b2_TS5	0.235 05	-655.282 53	-655.047 48	126.8	1 906.23
b2_P2_RIbu	0.239 64	-655.335 44	-655.095 80	0.0	

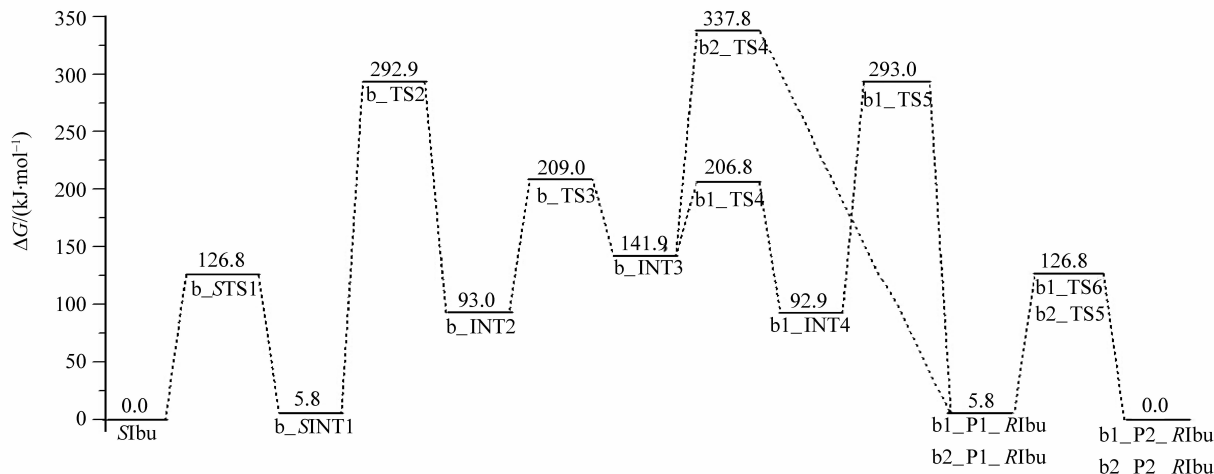


图 5 SIbu 在 b 通道不同路径手性转变反应的吉布斯自由能势能面示意图

Fig. 5 Gibbs free potential energy surfaces diagram of chiral transition process of SIbu in the different paths of channel b

b2_TS4 和 b1_TS5 的能垒相差约为 $4.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 可以认为基本相同, 因此两个分路径 b1 和 b2 基本上无优劣之分。287.1 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的能垒在常温下是难以逾越的, 说明通常孤立环境下的布洛芬不会在 b 通道发生旋光异构。再结合 2.1 的结果得到结论: 孤立环境下的布洛芬极具稳定性, 不会发生旋光异构。

2.3 水助 SIbu 手性转变过程决速步骤基元反应机理

已有研究表明, 水分子对 H 迁移反应具有很好的催化作用, 3 个水分子构成的链的催化作用最好^[20-24]。篇幅所限, 对具有优势的 b 通道, 分别讨论 1 个水分子、2 个和 3 个水分子构成的链, 催化 b_INT1 → b_TS2 → b_INT2 的过程, 以获得不同数目的水分子具有不同催化作用的机理。对于 a 通道, 只给出 3 个水分子构成的链, 催化 SIbu → a_TS1 → a_INT1 的计算结果。

3 个水分子构成的链, 催化 SIbu → a_TS1 → a_INT1 的反应历程, 见图 6 A, 1 个水分子、2 个和 3 个水分子构成的链, 催化 b_INT1 → b_TS2 → b_INT2 的反应历程, 见图 6 B。SIbu 与 32H 和 31O 前面的 3 个水分子以氢键结合, 形成水合分子 SIbu · 3H₂O, 经过渡态 a_TS1 · 3H₂O, 异构为 a_INT1 · 3H₂O, 实现了 3 个水分子助 SIbu → a_TS1 → a_INT1 的反应过程, 质子从手性碳转移到羧基。b_INT1 与 32H 和 30O 前面的 1 个、2 个和 3 个水分子以氢键结合, 形成的水合分子记作 b_INT1 · 1H₂O、b_INT1 · 2H₂O 和 b_INT1 · 3H₂O, 它们经过渡态 b_TS2 · 1H₂O、b_TS2 · 2H₂O 和 b_TS2 ·

3H₂O, 实现了水助 b_INT1 → b_TS2 → b_INT2 的反应过程, 质子从手性碳转移到羧基。

计算的水助 SIbu 手性转变过程决速步骤各个驻点的结构和过渡态在虚频下的振动模式见图 6, 吉布斯自由能热校正、单点能及过渡态的虚频见表 3, 吉布斯自由能热校正后的总自由能及相对总自由能亦见表 3。通过优化各个过渡态沿其虚频振动的两个方向调节得到的结构, 得到了每个过渡态对应的反应物和产物, 验证了诸过渡态的可靠性, 对过渡态进行的 IRC 计算, 进一步确认了过渡态。

依据表 3 的数据, 绘制了水助 SIbu 手性转变过程决速步骤基元反应过程的吉布斯自由能势能面, 见图 7。

从图 7 可以看出, 水分子作用下 SIbu 分子的手性转变仍然是反应通道 b 略具优势, 2 个水分子构成的链助 H 迁移反应, 决速步能垒基本降到最小, 大小为 $144.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 比前面裸反应的决速步能垒 $287.10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 降低近 50%。3 个水分子构成的链助 H 迁移反应, 相对于 2 个水分子构成的链助 H 迁移的反应能垒几乎没有下降。1 个水分子助 H 迁移反应, 决速步能垒为 $182.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 说明 1 个水分子助 H 迁移反应的催化作用明显减弱。对于 $144.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的能垒, 若考虑到生命体内温度的涨落、分子的频繁碰撞和某种酶的作用是有越过的几率存在的。因此, SIbu 在生命体内可以缓慢地旋光异构, 向 RIbu 转化。

为进一步理解水分子数目对布洛芬分子手性转变的影响, 将环形过渡态 b_TS2 · 1H₂O、b_TS2 · 2H₂O、b_TS2 · 3H₂O 和 a_TS1 · 3H₂O 的主要几何参数列于表 4。

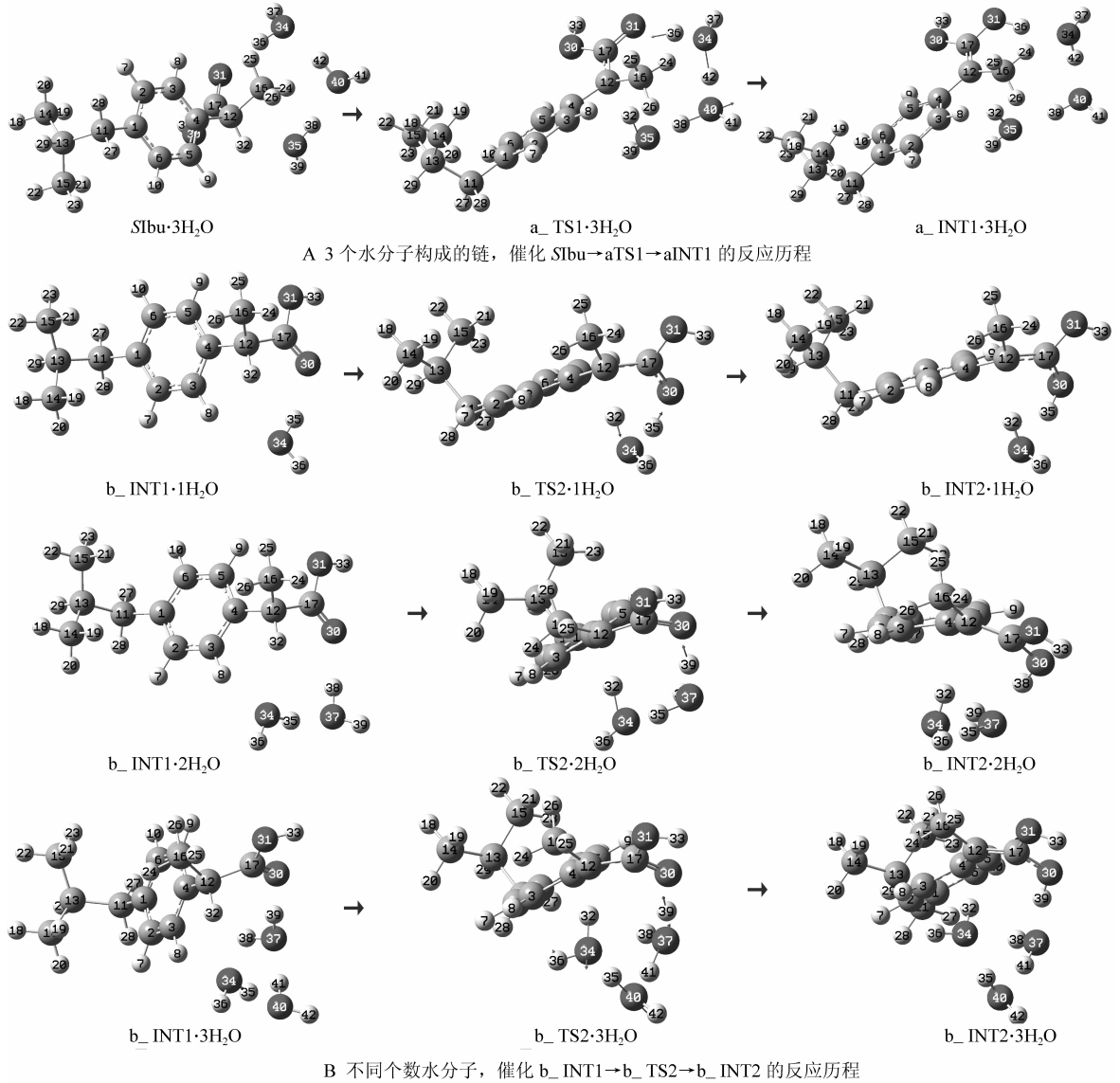


图 6 水助 SIbu 手性转变过程决速步骤基元反应过程

Fig. 6 Elementary reaction process of rate-determining step of water-assisted SIbu chiral transition

表 3 水助 SIbu 手性转变过程决速步骤基元反应各驻点的吉布斯自由能校正、过渡态的虚频、单点能、总自由能及相对总自由能

Table 3 Thermal recalibration Gibbs free energy, transition state imaginary frequency, single point energies, total Gibbs free energies, relative total Gibbs free energies of the each stationary points in elementary reaction process of rate-determining step of water-assisted SIbu chiral transition

结构	$G/(a. u.)$	$E_{sp}/(a. u.)$	$G_{total}/(a. u.)$	$\Delta G_{total}/(kJ \cdot mol^{-1})$	I_{ma}/cm^{-1}
b_INT1 · 1H ₂ O	0.260 14	-731.661 91	-731.401 77	0.0	
b_TS2 · 1H ₂ O	0.256 62	-731.588 92	-731.332 30	182.4	1 693.91
b_INT2 · 1H ₂ O	0.261 29	-731.602 29	-731.341 00	159.6	
b_INT1 · 2H ₂ O	0.280 55	-807.991 89	-807.711 34	0.0	
b_TS2 · 2H ₂ O	0.278 76	-807.934 91	-807.656 15	144.9	1 241.33
b_INT2 · 2H ₂ O	0.281 79	-807.963 66	-807.681 87	77.4	
b_INT1 · 3H ₂ O	0.301 77	-884.325 41	-884.023 64	0.0	
b_TS2 · 3H ₂ O	0.299 67	-884.268 64	-883.968 97	143.5	962.62
b_INT2 · 3H ₂ O	0.304 05	-884.296 65	-883.992 60	81.5	
SIbu · 3H ₂ O	0.300 51	-884.323 06	-884.022 55	0.0	
a_TS1 · 3H ₂ O	0.299 45	-884.263 08	-883.963 63	154.7	809.38
a_INT1 · 3H ₂ O	0.301 95	-884.292 66	-883.990 71	83.6	

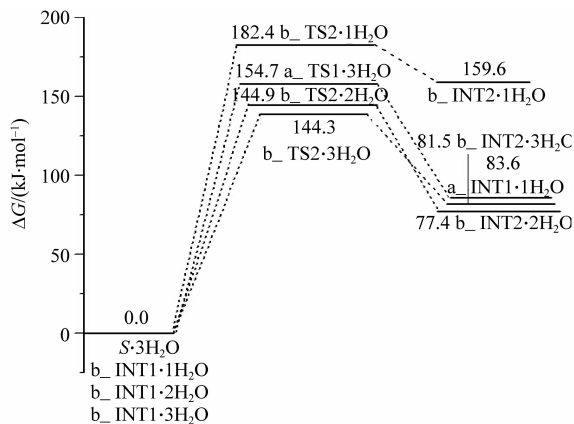


图 7 水助 SIbu 手性转变过程决速步骤基元反应的吉布斯自由能势能面示意图

Fig. 7 Gibbs free potential energy surfaces diagram of elementary reaction process of rate-determining step of water-assisted SIbu chiral transition

从表 4 可以看出: 8 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 和 10 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 的键角 $12C-32H-34O$ 和 $37O-39H-30O$ 都远大于 6 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 1H_2O$ 的键角 $12C-32H-34O$ 和 $34O-35H-30O$, 并且接近 180° , 因此, $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 和 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 比 $b_{TS2} \cdot 1H_2O$ 的结构稳定, 产生的能垒低。从表 4 还可看出: 10 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 的键角 $12C-32H-34O$ 和 $37O-39H-30O$ 比 8 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 的大, 更接近 180° , 对应的氢键强, 似乎 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 产生的能垒要明显低于 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 。但表 4 后两列二面角的数据反映出, 10 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 与 8 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 相比较, 明显偏离平面, 这又使得 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 比 8 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 不稳定。因此, 综合看来 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 与 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 产生的能垒不会相差很大。从表 4 还可看出:

表 4 $b_{TS2} \cdot 1H_2O$ 、 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 、 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 和 $a_{TS1} \cdot 3H_2O$ 的主要结构参数

Table 4 The primary structure parameters of $b_{TS2} \cdot 1H_2O$ / $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ / $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ / $a_{TS1} \cdot 3H_2O$

结构	主要键角 (键角/ ($^\circ$))	主要二面角 (键角/ ($^\circ$))
$b_{TS2} \cdot 1H_2O$	$12C-32H-34O$ (148.468) $34O-35H-30O$ (155.251)	
$b_{TS2} \cdot 2H_2O$	$12C-32H-34O$ (166.971) $37O-39H-30O$ (168.711)	$12C-32H-34O-35H$ (12.358) $30O-39H-37O-35H$ (11.687)
$b_{TS2} \cdot 3H_2O$	$12C-32H-34O$ (177.473) $37O-39H-30O$ (174.126)	$12C-32H-34O-35H$ (58.094) $30O-39H-37O-41H$ (22.083)
$a_{TS1} \cdot 3H_2O$	$12C-32H-35O$ (172.690) $34O-36H-31O$ (173.395)	$12C-32H-35O-38H$ (-74.150) $31O-36H-34O-42H$ (-66.012)

$a_{TS1} \cdot 3H_2O$ 环形过渡态的氢键键角虽然较大, 但环形过渡态结构严重偏离平面, 造成过渡态结构张力大, 不稳定, 产生的能垒相对增加。这从过渡态的结构特性上说明了图 7 的合理性。

3 结论与展望

水助决速步骤过渡态结构的分析表明: 水助质子从手性碳向羰基迁移过程的 8 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 和 10 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 对应的氢键键角都远大于 6 元环过渡态 $b_{TS2} \cdot 1H_2O$, $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 和 $a_{TS1} \cdot 3H_2O$ 的氢键键角更趋于 180° ; 过渡态 $b_{TS2} \cdot 2H_2O$ 的 8 元环结构基本共面; 过渡态 $a_{TS1} \cdot 3H_2O$ 和 $b_{TS2} \cdot 3H_2O$ 的 10 元环结构明显偏离平面。反应路径研究发现: 标题反应有 2 个通道, 分为 6 条路径, 分别是质子 H 只

以羰基氧、依次以甲基碳和羰基 O 和以羧基和苯环联合作桥, 从手性 C 的一侧迁移到另一侧。势能面计算表明: 质子以羧基和苯环联合作桥迁移的路径为优势反应路径, 裸反应的决速步吉布斯自由能垒为 $287.10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 2 个水分子构成的链使决速步的吉布斯自由能垒降为 $144.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。通过考察布洛芬分子手性转变的多条可能反应路径, 发现水分子对布洛芬分子的 H 迁移异构反应有明显的催化作用。生命体内水分子的存在、温度的涨落、分子的频繁碰撞和某种酶的作用等综合因素, 是导致 SIbu 旋光异构的原因。

纳米管等纳米孔道材料对布洛芬手性转变的限域催化, 分子筛等绿色环保材料对布洛芬手性转变的择形、限域催化和酸催化更具实际意义, 相关的研究正在进行中。

参考文献:

- [1] DUCRET A, TRANI M, LORTIE R. Lipase-catalyzed enantioselective esterification of ibuprofen in organic solvents under controlled water activity[J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 1998, 22(4): 212 - 216.
- [2] SUBHASH B, WEI S L. Enzymatic membrane reactor for the kinetic resolution of racemic ibuprofen ester: modeling and experimental studies [J]. *Chemical Engineering Science*, 2004, 59(22/23): 5061 - 5068.
- [3] 肖方清. 右旋布洛芬的制备[J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31(11): 486 - 488.
- [4] 林文辉. 手性药物布洛芬的体内药物动力学研究[D]. 沈阳药科大学, 2004: 8 - 10.
- [5] CHENG H, ROGERS J D, DEMETRIADES J L, et al. Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans [J]. *Pharmaceutical Research*, 1994, 11(6): 824 - 830.
- [6] 邹晓威, 梅泽民, 王佐成, 等. 孤立条件下布洛芬分子手性转变过程的理论研究[J]. *原子与分子物理学报*, 2015, 32(2): 173 - 180.
- [7] 梅泽民, 王佐成, 闫红彦, 等. 水环境下布洛芬分子的手性转变机理[J]. *吉林大学学报(理学版)*, 2015, 53(2): 331 - 339.
- [8] 王佐成, 梅泽民, 吕洋, 等. 扶手椅型单壁碳纳米管的尺寸对布洛芬分子手性转变的限域影响[J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2015, 54(2): 234 - 244.
- [9] 赵亚华. 分子生物学教程[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 5 - 6.
- [10] BECKE A D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange [J]. *Chem Phys*, 1993, 98(7): 5648 - 5652.
- [11] PARR R G, YANG W. Density-functional theory of atoms and molecules [M]. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- [12] EYRING H. The activated complex and the absolute rate of chemical reaction [J]. *Chemical Reviews*, 1935, 17(1): 65 - 77.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] GONZALEZ C, SCHLEGEL H. Reaction path following in mass-weighted internal coordinates [J]. *Journal of Physical Chemistry*, 1990, 94(14): 5523 - 5527.
- [16] ISHIDA K, MOROKUMA K, KOMORNICKI A. The intrinsic reaction coordinate. An *ab initio* calculation for $\text{HNC} \rightarrow \text{HCN}$ and $\text{H} - + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_4 + \text{H} - *$ [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1977, 66(5): 2153 - 2156.
- [17] 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.
- [18] BINKLEY J S, POPLE J A. Moeller-Plesset theory for atomic ground state energies [J]. *Int J Quantum Chem*, 1975, 9(2): 229 - 236.
- [19] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 09. Revision D. 01 [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian Inc, Wallingford CT, 2013.
- [20] TIAN C J, PENG X, WANG Z G, et al. Enantiomerization mechanism of thalidomide and the role of water and hydroxide ions [J]. *Chem Eur J*, 2012, 18: 14305 - 14313.
- [21] 刘凤阁, 吕洋, 王佐成, 等. 水环境下赖氨酸分子的手性转变机理[J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2015, 61(5): 491 - 496.
- [22] 佟华, 梅泽民, 王佐成, 等. α -Ala 限域在螺手性 SWBNNT(10,6) 与水复合环境下的手性转变机理 [J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2015, 54(4): 529 - 540.
- [23] 闫红彦, 王佐成, 佟华, 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.
- [24] 王彦全, 王佐成, 闫红彦, 等. 水环境下基于氨基作氢迁移桥梁 α -丙氨酸的手性转变机制 [J]. *中山大学学报(自然科学版)*, 2016, 55(5): 57 - 65.