

# 水液相下两性组氨酸分子对映异构的密度泛函理论\*

牛鹤丽<sup>1</sup>, 徐岩<sup>1</sup>, 杨应<sup>2</sup>, 孙艳雨<sup>1</sup>, 郝成欣<sup>1</sup>, 姜春旭<sup>2</sup>, 王佐成<sup>2</sup>, 杨晓翠<sup>2</sup>

1. 白城医学高等专科学校医学技术学院, 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的M06-2X和MN15杂化泛函方法, 结合处理溶剂效应的SMD模型方法, 对标题反应进行研究。研究发现: His分子可在 $\alpha$ -H质子以羧基(质子化的)下面的O为桥迁移; H质子从氨基(质子化的)N迁移到质子化羧基上面的O后,  $\alpha$ -H再以N和羧基(质子化的)下面的O分别为桥迁移; 质子从氨基(质子化的)N迁移到咪唑环上的N后,  $\alpha$ -H再以氨基(质子化的)N和羧基(质子化的)下面的O分别为桥迁移5个反应通道实现对映异构。势能面计算表明: 隐性溶剂效应下5个通道决速步的自由能垒分别是245.6、238.1、297.3、270.9和257.7 kJ/mol; 显性溶剂效应下这些能垒分别降到139.9、120.7、161.7、142.7和157.3 kJ/mol。结果表明, 水液相下His只能少量的消旋, 生命体补充His比较安全。

**关键词:** 组氨酸; 对映异构; 密度泛函理论; 过渡态; 吉布斯自由能垒

**中图分类号:** O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2024)02-0168-13

## DFT study on the enantiotropy of amphoteric His molecule in water-liquid phase environment

NIU Heli<sup>1</sup>, XU Yan<sup>1</sup>, YANG Ying<sup>2</sup>, SUN Yanyu<sup>1</sup>,

HAO Chengxin<sup>1</sup>, JIANG Chunxu<sup>2</sup>, WANG Zuocheng<sup>2</sup>, YANG Xiaocui<sup>2</sup>

1. Department of Medical Technology, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, China

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

**Abstract:** The title reaction was performed using the M06-2X and MN15 methods of DFT combined with the Slovation Model Density (SMD) model method based on self-consistent reaction field theory. The results showed that, His molecule can be transferred when the carbonyl O atom as the only bridge of  $\alpha$ -H proton, and  $\alpha$ -H transfers with amino group N and carbonyl O atom as bridges after the proton of protonated amino group N transfers to carbonyl O atom, respectively; Also,  $\alpha$ -H achieves enantiotropy in five channels using amino group N and carbonyl group O as bridges after the proton transfers from the protonated amino group N to the N of the imidazole ring, respectively. Investigation on the potential energy surface showed that the free energy barriers of rate-determining step for each of the five channels are 245.6, 238.1, 297.3, 270.9 and 257.7 kJ/mol under the effect of recessive solvent; the energy barriers are reduced to about 139.9, 120.7, 161.7, 142.7 and 157.3 kJ/mol under the effect of

\* 收稿日期: 2023-07-21 录用日期: 2023-11-03 网络首发日期: 2023-12-05

基金项目: 白城医学高等专科学校高层次人才团队建设项目(BCYZ20220302);  
吉林省科技厅自然科学基金(20130101131JC)

作者简介: 牛鹤丽(1980年生), 女; 研究方向: 生物化学; E-mail: nhl@bcmc.edu.cn

通信作者: 姜春旭(1988年生), 男; 研究方向: 计算化学; E-mail: jcx@bcnu.edu.cn

杨晓翠(1965年生), 女; 研究方向: 计算化学; E-mail: yxc@bcnu.edu.cn  
(姜春旭、杨晓翠为共同通信作者)

dominant solvent. The results show that His can racemize with a small amount in the water-liquid environment, and it is relatively safe to be used to supply His for life.

**Key words:** histidine; enantiotropy; density functional theory; transition state; Gibbs free energy

组氨酸(His)是婴幼儿的必需氨基酸, 根据构型的不同分为*S*-型组氨酸(*S*-His)和*R*-型组氨酸(*R*-His), 根据其旋光性(使平面偏振光振动面旋转)差异分为左旋体(*L*-His)和右旋体(*D*-His), 在生命体内*L*-His是优构体, 具有生物活性, 对促进婴幼儿的生长发育均有重要作用(蒋立锐, 1985)。在生命体内它与过渡金属铜代谢息息相关, His分子有接受、释放和传递质子的作用; His分子还与蛋白质分子的其他基团氢键作用, 还可用于不对称转化的相关研究(叶林奇, 2000)。由于His的重要作用, 学者对它进行了较广泛的研究。胡琼等(2010a, 2010b)的DFT研究表明, His分子构象及其质子化状态与其所处环境介质的介电常数有关; 同一介质中, 体系单点势能、振动频率、光谱强度和电离能与计算基组和采用的扩散函数有关。王卫宁等(2007)采用THz-TDS(太赫兹时域光谱)测试和理论模拟相结合的方法对组氨酸分子在THz波段光谱特性的研究表明, 组氨酸样品在0.2~2.8 THz范围的特征吸收峰与实验值吻合较好, 分别位于0.88、1.64和2.23 THz。李丛胜等(2020)采用单因素和响应面分析方法, 研究了*L*-组氨酸、*L*-赖氨酸和柠檬酸钠的不同配比对牛肉糜蒸煮损失的影响, 结果表明它们的配比为0.20%、0.30%和0.23%时, 牛肉糜蒸煮损失降低显著。郭秀云等(2022)研究了低盐和高盐情况下*L*-组氨酸添加量分别为0、2、4 g/L时猪肉肌原纤维蛋白(MP)的结构及体外消化特性。结果表明在低盐以及高盐两种条件下, 添加His均可引起MP结构解折叠, 暴露出酶切位点, 促进胃蛋白酶和胰蛋白酶对MP的酶解, 提高MP消化率。朱强胜等(2020)以翘嘴鲈为研究对象, 通过检测翘嘴鲈1 d内的进食量、氨基酸感知信号和食欲基因的变化揭示His对鱼类摄食调控, 结果表明: His会抑制翘嘴鲈食物摄入。

某种手性分子, 旋光性不同的异构体, 对机体的作用迥异, 其中一种旋光性(左旋或右旋)的异构体对生命体有活性, 然而其对映异构体(右旋或左旋)则是无用甚至有严重的危害(杜灿屏等, 2002)。因此, *L*-氨基酸旋光异构的研究对指导它们安全的用于临床具有重要意义。已有研究表明,

在水环境下两性 $\alpha$ -丙氨酸、两性丝氨酸、两性脯氨酸可以缓慢的消旋(徐锐英等, 2019; 刘军等, 2020; Tong et al., 2019)。目前, 关于水液相下两性His分子对映异构(旋光性改变)的机理研究未见报道, 为揭示His在水液相下的对映异构机理, 指导人们科学地使用His, 本文采用密度泛函理论对标题反应进行了研究。

## 1 计算方法

采用M06-2X杂化泛函(Zhao et al., 2008)方法, 水溶剂效应采用SMD模型(极化连续介质)(Marenich et al., 2009)方法处理。在对处理弱作用(氢键和范德华等作用)表现较好的三重分裂重原子加弥散基组6-311+G(d,p)下全优化反应势能面[反应在生命体内环境310.15 K和1个标准大气压(101.325 kPa)下的水液相进行]上的驻点物种结构。通过对反应过渡态(Garrett et al., 1979)虚频振动模式的分析(红外振动有且只有一个虚频)和IRC计算(Hratchian et al., 2005), 确认相关驻点为过渡态以及过渡态与相关极小点(红外振动没有虚频)相互关联。为获得精确的能量信息, 采用MN15(Yu et al., 2016)方法(更高精度泛函方法), 在较高水平基组6-311++G(2df, pd)(高角动量基组)下计算势能面上各驻点的能量(单点能)。各驻点物种的总自由能通过自由能热校正获得, 势能面上反应物为零势点, 其他物种的能量取其和反应物的相对能量。

利用NBO自然键轨道理论(Glendenning et al., 2001)计算主要物种的NPA电荷, 利用分子中的原子理论(AIM)和AIM 2000程序(Biegler-König et al., 2002)对驻点物种的电子密度进行计算与分析。

在d和e两个反应通道上共用的第1个*S*-型过渡态用*S*-T1<sup>d(e)</sup>表示, 在d和e反应通道得到的产物*R*-型His记作*R*-His<sup>d(e)</sup>, 在反应通道c上, 二聚水(2个水分子簇)与*S*-I2<sup>c</sup>通过氢键作用形成的驻点物种标记为*S*-I2<sup>c</sup>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>c</sup>, 其它驻点物种的表示方法与此相似, 本工作的计算工作采用Gaussian16(Frisch et al., 2019)程序。

## 2 结果与讨论

对水液相下两性 His 分子的构象进行全势能面扫描, 得到其对映异构体 *S*-His 和 *R*-His 的构型, 见图 1。

水环境下分子的异构是在水分子和水分子簇的氢键作用以及水的强极性作用下完成的, 为清

晰说明水的极性作用和水分子的极性与水分子(簇)对 His 分子对映异构的共同作用, 下文先讨论水极性的作用——隐性溶剂效应下 *S*-His 分子的对映体异构反应过程, 后讨论水极性和水分子(簇)的共同作用——显性溶剂效应下 *S*-His 分子的对映体异构反应过程。

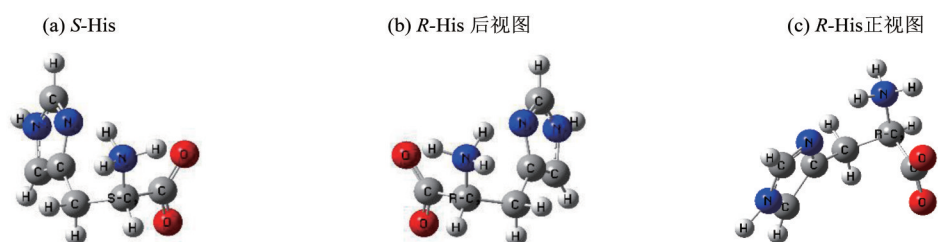


图 1 His 的对映异构体构型

Fig. 1 Geometric conformation of His enantiomers

### 2.1 隐性水溶剂效应下 *S*-His 的对映异构

*S*-His 对映异构过程的研究发现: *S*-His 分子的对映体异构可在  $\alpha$ -H 质子以羰基上的 O 原子为桥梁转移; 质子化氨基氮上的 H 质子从 N 原子转移到羰基的 O 原子后,  $\alpha$ -H 质子再以 N 原子和 O 原子分别为桥梁转移; H 质子从 N 原子转移到咪唑环的 N 原子后,  $\alpha$ -H 质子再以氨基上的 N 原子和羰基上的 O 原子分别为桥梁转移 5 个通道 a、b、c、d、e 实现, 下文分别给予讨论。

**2.1.1 a 反应通道上的对映异构** *S*-His 在反应通道 a 上对映异构的过程, 见图 2, 对映异构过程的势能面(自由能)见图 3。

第 1 基元。反应物 *S* 手性的组氨酸分子 *S*-His 经 H13( $\alpha$ -H)在 C12(手性碳)和 O15(羰基氧)之间转移的无手性过渡态 T1<sup>a</sup>, 从 C12 原子迁移到 O15 原子, 异构成无手性的中间体 I1<sup>a</sup>。NPA 电荷计算表明从 *S*-His 经 T1<sup>a</sup> 到 I1<sup>a</sup>, H13 的电荷分别是 0.254 e、0.468 e 和 0.509 e, 此过程是 H 质子迁移。下文相似的 H 迁移均为质子迁移, 不再赘述。从 *S*-His 到 T1<sup>a</sup>, C12—H13 从 0.109 0 nm 拉伸到 0.148 9 nm, 成键电荷密度  $\rho_{\text{BCP}}$  从 0.283 9 a.u. 减小到 0.104 6 a.u., 其拉普拉斯期值  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$  从 -0.985 0 变为 -0.024 9, C12—H13 的共价键趋于断裂; C3—H4—O10—C6 的环电荷密度  $\rho_{\text{RCP}}$  从 0 a.u. 增加到 0.087 2 a.u., 其拉普拉斯期值  $\nabla^2 \rho_{\text{RCP}}$  从 0 变为 0.307 5, T1<sup>a</sup> 成环; 骨架二面角 N17—C12—C9—C14 微增 1.4°, C12—C14 化学键顺时针(右视)旋转了 36.7°, 过渡态 T1<sup>a</sup> 产生了 245.6 kJ/mol 的能垒。

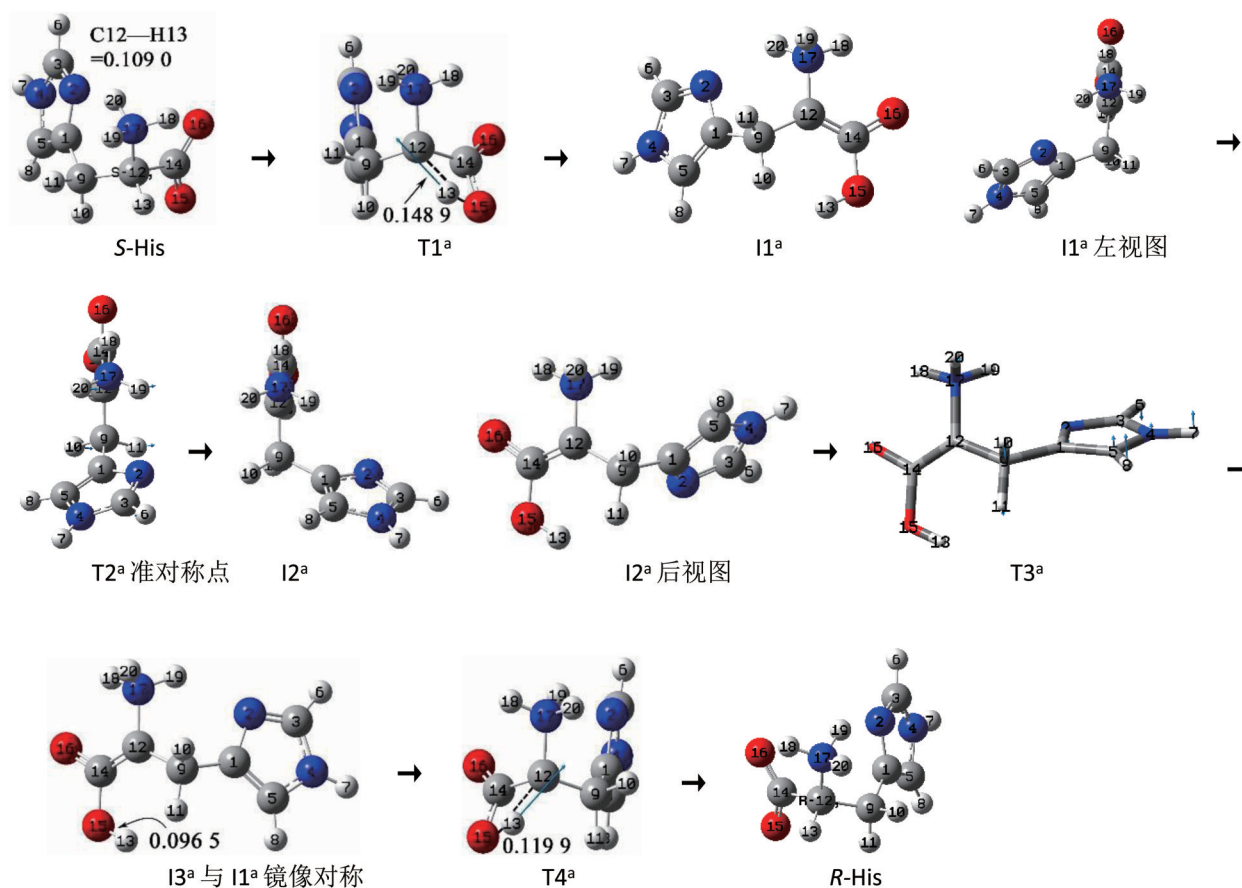
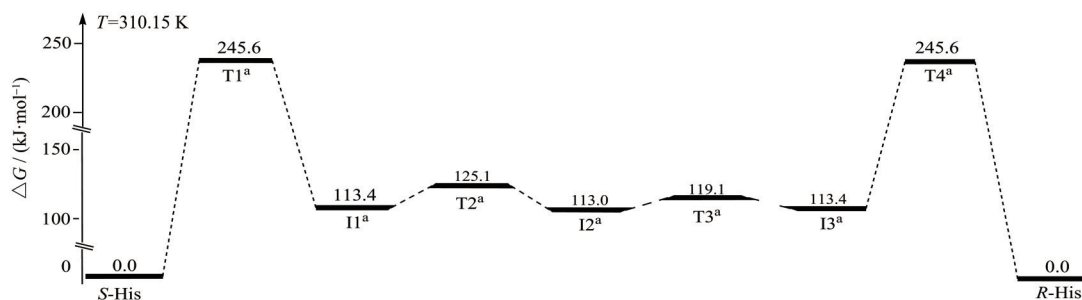
第 2 基元。I1<sup>a</sup> 经 C9—C12 内旋转的过渡态 T2<sup>a</sup>,

亚甲基和咪唑环基团左视左右翻转, 异构成 I2<sup>a</sup>(无手性)。从 I1<sup>a</sup> 中间体反应物到 T2<sup>a</sup> 过渡态, 二面角 C12—N7—C1—C9 从 68.8° 锐减到 8.7°, 二面角 N2—C1—C9—C12 从 -49.5° 增加到 -70.7°, C9—C12 和 C1—C9 键的旋转使无手性过渡态 T2<sup>a</sup> 产生了 11.7 kJ/mol 的能垒。

第 3 基元。无手性中间体反应物 I2<sup>a</sup> 经 C9—C1 化学键内旋转的无手性过渡态 T3<sup>a</sup>, 咪唑环基团左视逆时针旋转, 异构成 I3<sup>a</sup>。从 I2<sup>a</sup> 到 T3<sup>a</sup>, C9—C12—C5—C1 二面角从 105.8° 增加到 168.9°, T3<sup>a</sup> 产生了 6.1 kJ/mol 的能垒。结构分析表明, I3<sup>a</sup> 与 I1<sup>a</sup> 镜像对称。

第 4 基元。I3<sup>a</sup> 经质子在 O15—C12 间迁移的过渡态 T4<sup>a</sup>, H13 沿 T4<sup>a</sup> 虚频振动的正向从 O15 在纸面外(后视图是纸面外, 正视图则是纸面内)迁移到手性碳 C12, 构型异构成 *R* 手性的组氨酸产物 *R*-His。结构分析表明 *S*-His 在 a 通道实现了对映异构(*R*-His 与 *S*-His 镜像对称)。从 I3<sup>a</sup> 到 T4<sup>a</sup>, O15—H13 从 0.096 5 nm 拉伸至 0.119 9 nm,  $\rho_{\text{BCP}}$  和  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$  的计算表明, O15—H13 共价键稍有变弱, T4<sup>a</sup> 产生的内禀能垒是 132.2 kJ/mol。该能垒低于 T1<sup>a</sup> 的能垒, 原因一是 I3<sup>a</sup> 到 T4<sup>a</sup> 过程 O15—H13 的拉伸幅度小, 共价键稍有变弱, 而从 *S*-His 到 T1<sup>a</sup> 过程 C12—H13 几乎断裂; 二是从无手性中间体 I3<sup>a</sup> 到无手性的 T4<sup>a</sup>, C12 原子从 sp<sup>2</sup> 杂化状态向 sp<sup>3</sup> 杂化状态过渡, 体系释放能量。

**2.1.2 b 和 c 通道的对映异构** *S*-His 在 b 和 c 反应通道对映异构的过程见图 4, 反应的自由能势能面, 见图 5。

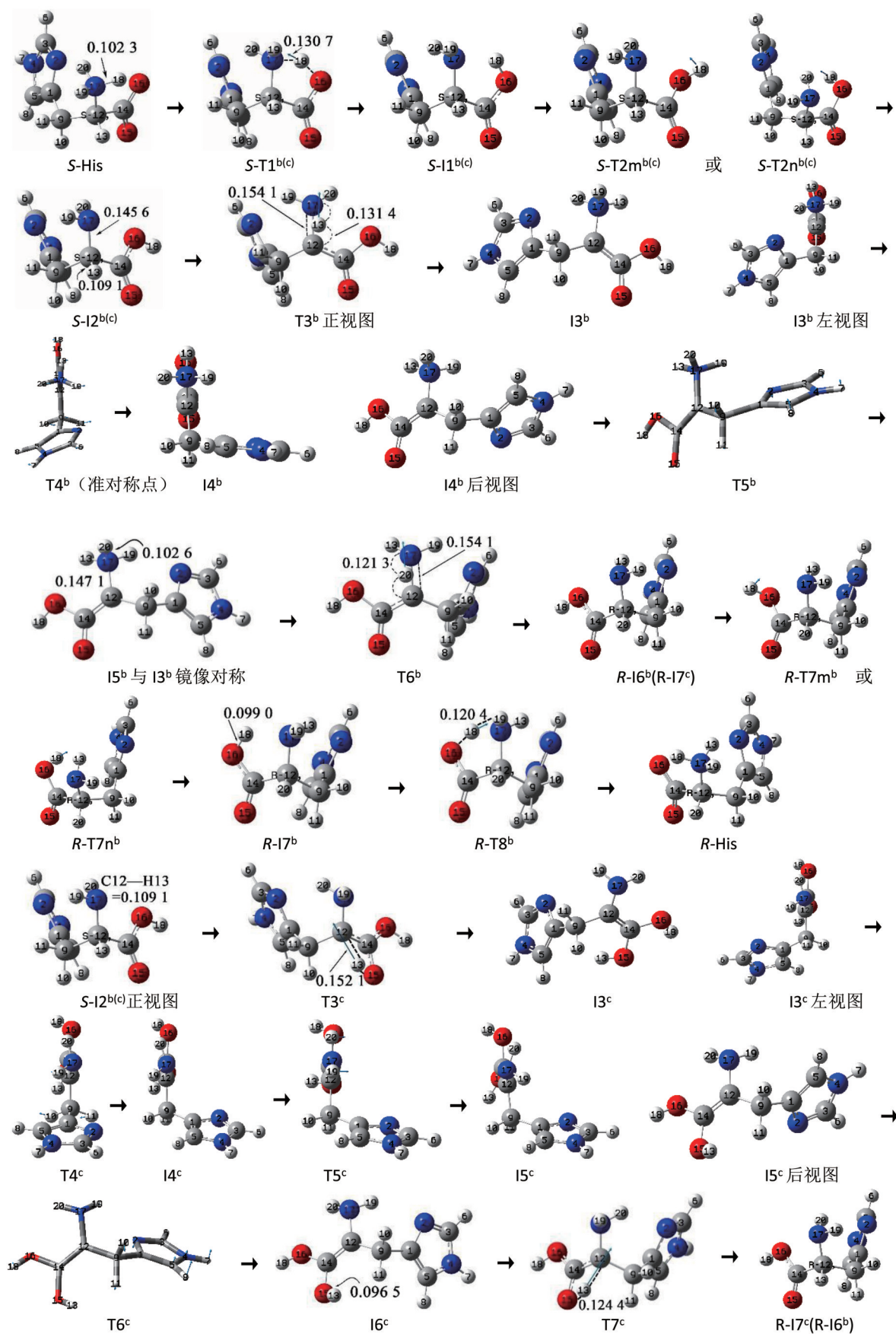
图2 隐性水溶剂效应下 *S*-His 在 a 通道的对映异构过程 (键长单位: nm)Fig. 2 Reaction process of *S*-His enantiotropy in channel a under the effect of recessive solvent (Bond length unit: nm)图3 隐性水溶剂效应下 *S*-His 在 a 通道对映异构的自由能势能面Fig. 3 The free energy potential surface of *S*-His enantiotropy in channel a under the effect of recessive solvent

### 1) b 和 c 通道公用的基元反应

第1基元。*S*手性的组氨酸 *S*-His 经 H18 质子在 N17 原子和 O16 原子间迁移的 *S* 手性过渡态 *S*-T1<sup>b(c)</sup>, H18 从 N17 迁移到 O16, 异构成 *S* 手性的中间体 *S*-I1<sup>b(c)</sup>。从 *S* 手性的反应物 *S*-His 到 *S* 手性的过渡态 *S*-T1<sup>b(c)</sup>, N17—H18 化学键从 0.102 3 nm 拉伸至 0.130 7 nm,  $\rho_{\text{BCP}}$  从 0.330 1 a.u. 减小到 0.149 9 a.u.,  $\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$  从 -1.768 6 变为 -0.173 3, N17—H18 共价键减弱; O16—C14—C12—N17—H18 的  $\rho_{\text{RCP}}$  从 0.0 a.u.

增加到 0.045 2 a.u., 其  $\nabla^2 \rho_{\text{RCP}}$  从 0 变为 0.295 0, 电子在五元环离域, 过渡态较稳定; N17—C12 键逆时针转 44.3°, *S*-T1<sup>b(c)</sup> 产生了 22.3 kJ/mol 的能垒。该过程质子迁移能垒很小, 原因是 *S*-T1<sup>b(c)</sup> 存在较稳定的五元环, 并且 N17—H18 共价键拉伸不大。

第2基元。*S* 手性的中间体反应物 *S*-I1<sup>b(c)</sup> 经 O16—C14 俯视逆时针 (或顺时针) 旋转的 *S* 手性的过渡态 *S*-T2<sup>m(b(c))</sup> (或 *S*-T2<sup>n(b(c))</sup>), 异构成 *S* 手性的中间体产物 *S*-I2<sup>b(c)</sup>。*S*-I1<sup>b(c)</sup> 到 *S*-T2<sup>m(b(c))</sup>, C14—O16 化学键旋转 88.1°, *S*-T2<sup>m(b(c))</sup> 产生了 50.8 kJ/mol 的能

图4 隐性水溶剂效应下 *S*-His 在 b、c 通道的对映异构过程 (键长单位: nm)Fig. 4 Reaction process of *S*-His enantiotropy in channel b and c under the effect of recessive solvent (Bond length unit: nm)

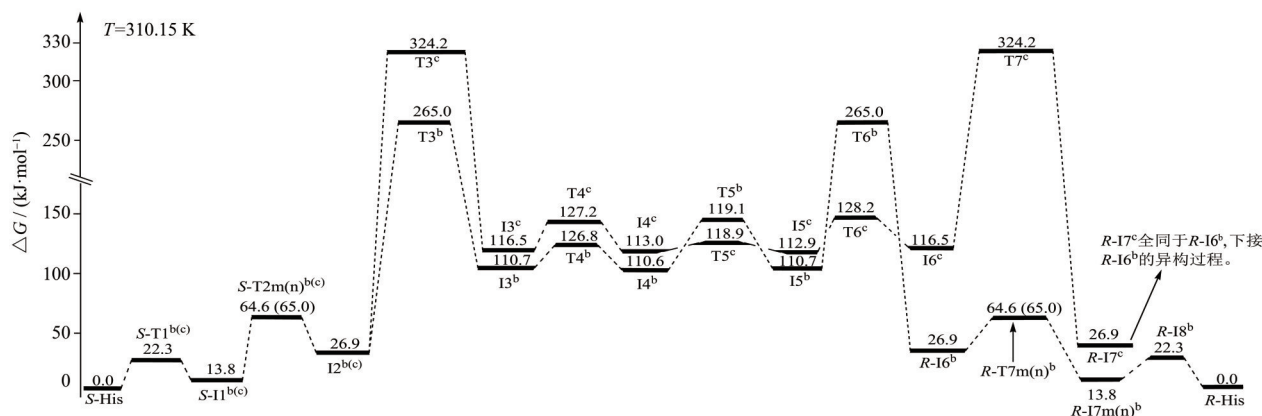


图5 隐性水溶剂效应下S-His在b、c通道对映异构反应的自由能势能面

Fig. 5 The free energy potential surface of S-His enantiomeric reaction in channel b and c under the effect of recessive solvent

垒。相似的S-T2n<sup>(b/c)</sup>产生了51.2 kJ/mol的能垒。

### 2) b通道的专属反应

第3基元。S手性中间体反应物S-I2<sup>(b/c)</sup>经质子H在C12和N17间转移的无手性过渡态T3<sup>b</sup>, H13从C12迁移到N17, 异构成无手性的中间体产物I3<sup>b</sup>(至此组氨酸失去了手性)。S手性的S-I2<sup>(b/c)</sup>到无手性的T3<sup>b</sup>, C12—H13键长从0.109 1 nm拉伸至0.131 4 nm,  $\rho_{BCP}$ 从0.282 0 a.u.锐减到0.105 8 a.u.,  $\nabla^2\rho_{BCP}$ 从-0.969 4大幅下降到-0.026 7, C12—H13共价键减弱; C12—N17共价键从0.145 6 nm拉伸至0.154 1 nm, 键强度少许减弱; C9—C14—N17—C12二面角增加20.9°, C12—N17共价键顺时针(俯视)旋转46.9°, T3<sup>b</sup>产生了238.1 kJ/mol的能垒。

第4基元。相似于a通道第2基元, 无手性的中间体反应物I3<sup>b</sup>经C12—C9和C9—C1协同旋转的无手性过渡态T4<sup>b</sup>, 异构成无手性的中间体产物I4<sup>b</sup>。从I3<sup>b</sup>到T4<sup>b</sup>, C12—C9左视顺时针旋转59.2°, C1—C9键顺时针旋转17.2°, T4<sup>b</sup>产生了16.1 kJ/mol的能垒。

第5基元。相似于a通道第3基元, I4<sup>b</sup>经C1—C9旋转的无手性过渡态T5<sup>b</sup>, 异构成无手性的中间体产物I5<sup>b</sup>。从I4<sup>b</sup>到T5<sup>b</sup>, C1—C9键逆时针旋转62.4°, 无手性的T5<sup>b</sup>产生了8.5 kJ/mol的能垒。

第6基元。无手性I5<sup>b</sup>经H质子在N17原子和C12原子间迁移的无手性过渡态T6<sup>b</sup>, C12从N17迁移到C12, 异构成R手性的中间体产物R-I6<sup>b</sup>。至此S-His在b通道实现了从S向R的手性的转变(但不是手性对映体异构), 从I5<sup>b</sup>到T6<sup>b</sup>, N17—H20共价键从0.102 6 nm拉伸至0.121 3 nm, 共价键强度减弱; N17—C12键长从0.147 1 nm拉伸至0.154 1 nm, 共价键减弱, T6<sup>b</sup>过渡态产生了154.3 kJ/mol的能垒。

此能垒低于T3<sup>b</sup>产生的能垒的原因相似于a通道第4基元比第1基元能垒低的原因, 不再赘述。

第7基元。R-I6<sup>b</sup>经O16—C14俯视逆时针或顺时针(后视图)内旋转的过渡态R-T7m<sup>b</sup>(或R-T7n<sup>b</sup>), 羧基从羧基内转到外, 异构成R-I7<sup>b</sup>。从R-I6<sup>b</sup>到R-T7m<sup>b</sup>, O16—C14俯视逆时针(后视图)旋转89.2°, R-T7m<sup>b</sup>产生了50.8 kJ/mol的能垒。相似的R-T7n<sup>b</sup>产生了51.2 kJ/mol的能垒。

第8基元。R-I7<sup>b</sup>经H18在O16和N17间迁移的过渡态R-T8<sup>b</sup>, H18从O16迁移到N17, 异构成R-His, S-His在反应通道b实现了手性对映体异构。从R-I7<sup>b</sup>到R-T8<sup>b</sup>, O16—H18共价键从0.099 0 nm拉伸至0.120 4 nm,  $\rho_{BCP}$ 计算表明O16—H18共价键强减弱; R-T8<sup>b</sup>的N17—H18—O16—C14形成大 $\pi$ 键, 过渡态成环, R-T8<sup>b</sup>产生了8.5 kJ/mol的能垒。这个能垒比第1基元的能垒低些, 这是因为本基元反应过程的质子迁移是顺着偶极矩方向, 体系的电场力会助力质子迁移。

### 3) c通道专属的基元反应

第3基元。S手性的S-I2<sup>(b/c)</sup>经无手性过渡态T3<sup>c</sup>, H13从碳原子C12迁移到氧原子O15, 异构成无手性的I3<sup>c</sup>。从S-I2<sup>(b/c)</sup>到T3<sup>c</sup>, C12—H13化学键从0.109 1 nm大幅拉伸到0.152 1 nm,  $\rho_{BCP}$ 计算表明共价键C12—H13断裂; 二面角N17—C12—C9—C14增加17.5°, C14—C12键右视顺时针旋转3.9°, T3<sup>c</sup>产生了297.3 kJ/mol的能垒。这比T1<sup>a</sup>产生的能垒高很多, 原因之一是S-I2<sup>(b/c)</sup>到T3<sup>c</sup>比S-His到T1<sup>a</sup>过程C12—H13拉伸量大(已经断裂), 原因之二是N17—C12—C9—C14增加的多。

第4基元。相似于a通道的第2基元, I3<sup>c</sup>经C9—C12和C1—C9协同内旋转的过渡态T4<sup>c</sup>, 亚甲基与咪唑环基团左视左右翻转, 异构成无手

性的  $I4^\circ$ 。从无手性的  $I3^\circ$  到无手性的  $T4^\circ$ ，二面角  $C12-N7-C1-C9$  从  $117.3^\circ$  减小到  $10.7^\circ$ ，二面角  $N2-C1-C9-C12$  从  $-62.2^\circ$  增加到  $-92.4^\circ$ ， $T4^\circ$  产生了  $10.7 \text{ kJ/mol}$  的内禀能垒。

第 5 基元。无手性的  $I4^\circ$  经氨基 H 左右翻转(左视)的无手性过渡态  $T5^\circ$ ，H16 和 H20 从 N 原子的左侧翻转到右侧，异构成无手性的  $I5^\circ$ 。从无手性的  $I4^\circ$  到  $T5^\circ$ ，二面角  $N17-C12-H20-H19$  从  $31.9^\circ$  减小到  $1.3^\circ$ ， $T5^\circ$  产生了  $5.9 \text{ kJ/mol}$  的内禀能垒。结构分析表明， $I6^\circ$  与  $I3^\circ$  镜像对称。

第 6 基元。 $I5^\circ$  经  $C1-C9$  内旋转的过渡态  $T6^\circ$ ，咪唑环左视逆时针旋转，异构成  $I6^\circ$ 。从  $I5^\circ$  到  $T6^\circ$ ， $C1-C9$  键内旋转  $75.9^\circ$ ， $T6^\circ$  产生了  $15.3 \text{ kJ/mol}$  的内禀能垒。

第 7 基元。相似于 a 通道的第 4 基元， $I6^\circ$  经质子在  $O15-C12$  间迁移的过渡态  $T7^\circ$ ，H13 从  $O15$  迁移到  $C12$ ，异构成  $R-I7^\circ$ 。至此  $S$ -His 在 c 通道实现手性转变(但不是对映体转变)。从  $I6^\circ$  到  $T7^\circ$ ， $O15-H13$  从  $0.0965 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1244 \text{ nm}$ ， $T7^\circ$  产生了  $207.7 \text{ kJ/mol}$  的内禀能垒。这比  $T3^\circ$  产生的能垒低很多，原因相似于 a 通道第 4 基元的讨论，不再赘述。 $R$  手性的  $R-I7^\circ$  全同于  $R$  手性的  $R-I6^\circ$ ，其接下来向  $R$  手性的  $R$ -His 异构的过程同于  $R-I6^\circ$  向  $R$ -His 异构的过程。

**2.1.3 d 和 e 反应通道上的对映异构**  $S$ -His 在反应通道 d 和 e 上的对映异构过程见图 6，反应的势能面见图 7。d 和 e 通道的对映异构分别相似于 b 和 c 通道的对映异构，为节省篇幅，只做一般讨论。

### 1) d 和 e 通道公用的基元反应

第 1 基元。 $S$  手性的  $S$ -His 经  $S$  手性的过渡态  $S-T1^{d(e)}$ ，H20 从氮原子  $N17$  迁移到氮原子  $N2$ ，异构成  $S$  手性的  $S-I1^{d(e)}$ 。 $S$ -His 到  $S-T1^{d(e)}$ ， $N17-H20$  键长从  $0.1033 \text{ nm}$  大幅伸长至  $0.1405 \text{ nm}$ ， $N17-H20$  的共价键强度减弱； $N2-C1-C9-C12-N17-H20$  的  $\rho_{\text{RCP}}$  从 0 变为大于 0， $\nabla^2 \rho_{\text{RCP}}$  从 0 变为大于 0，过渡态成环， $S-T1^{b(c)}$  产生的能垒是  $27.8 \text{ kJ/mol}$ 。

第 2 基元。 $S$  手性的  $S-I1^{b(c)}$  经过过渡态  $S-T2^{d(e)}$ ，H18 和 H19 从左侧翻转到右侧，异构成  $S-I2^{d(e)}$ 。从  $S-I1^{b(c)}$  到  $S-T2^{d(e)}$ ，二面角  $N17-C12-H18-H19$  从  $35.0^\circ$  变为  $0.4^\circ$ ， $S-T2^{d(e)}$  产生了  $13.4 \text{ kJ/mol}$  的内禀能垒。

### 2) d 通道专属的基元反应

第 3 基元。 $S$  手性的  $S-I2^{d(e)}$  经 H 质子在  $C12$  和  $N17$  两个原子间转移的无手性过渡态  $T3^d$ ，H13 质子从  $C12$  原子迁移到  $N17$  原子，异构成无手性的

$I3^d$ 。从  $S-I2^{d(e)}$  到  $T3^d$ ， $C12-H13$  共价键从  $0.1092 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1346 \text{ nm}$ ，共价键  $C12-H13$  减弱； $C12-N17$  共价键从  $0.1459 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1564 \text{ nm}$ ，共价键弱减弱；二面角  $C9-C14-N17-C12$  增加  $7.5^\circ$ ， $C12-N17$  键顺时针(俯视)旋转了  $31.7^\circ$ ， $T3^d$  过渡态产生了  $270.9 \text{ kJ/mol}$  的能垒。该基元的能垒大于 b 通道第 3 基元的能垒，主要原因是  $S-I2^{d(e)}$  到  $T3^d$  比  $S-I2^{b(c)}$  到  $T3^\circ$  的  $C12-H13$  和  $N17-C12$  的拉伸幅度大。

第 4 基元。无手性的  $I3^d$  经  $C9-C12$  和  $C1-C9$  旋转的无手性过渡态  $T4^d$ ，异构成  $I4^d$ 。从  $I3^d$  到  $T4^d$ ， $C9-C12$  左视顺时针旋转  $78.6^\circ$ ， $C1-C9$  键顺时针旋转  $5.4^\circ$ ， $T4^d$  过渡态产生了  $16.4 \text{ kJ/mol}$  的能垒。

第 5 基元。无手性的  $I4^d$  经  $C1-C9$  旋转的无手性的过渡态  $T5^d$ ，异构成无手性的  $I5^d$ 。从  $I4^d$  到  $T5^d$ ， $C1-C9$  键旋转(逆时针)  $95.5^\circ$ ， $T5^d$  产生了  $10.6 \text{ kJ/mol}$  的能垒。结构分析表明， $I5^d$  与  $I3^d$  镜像对称。

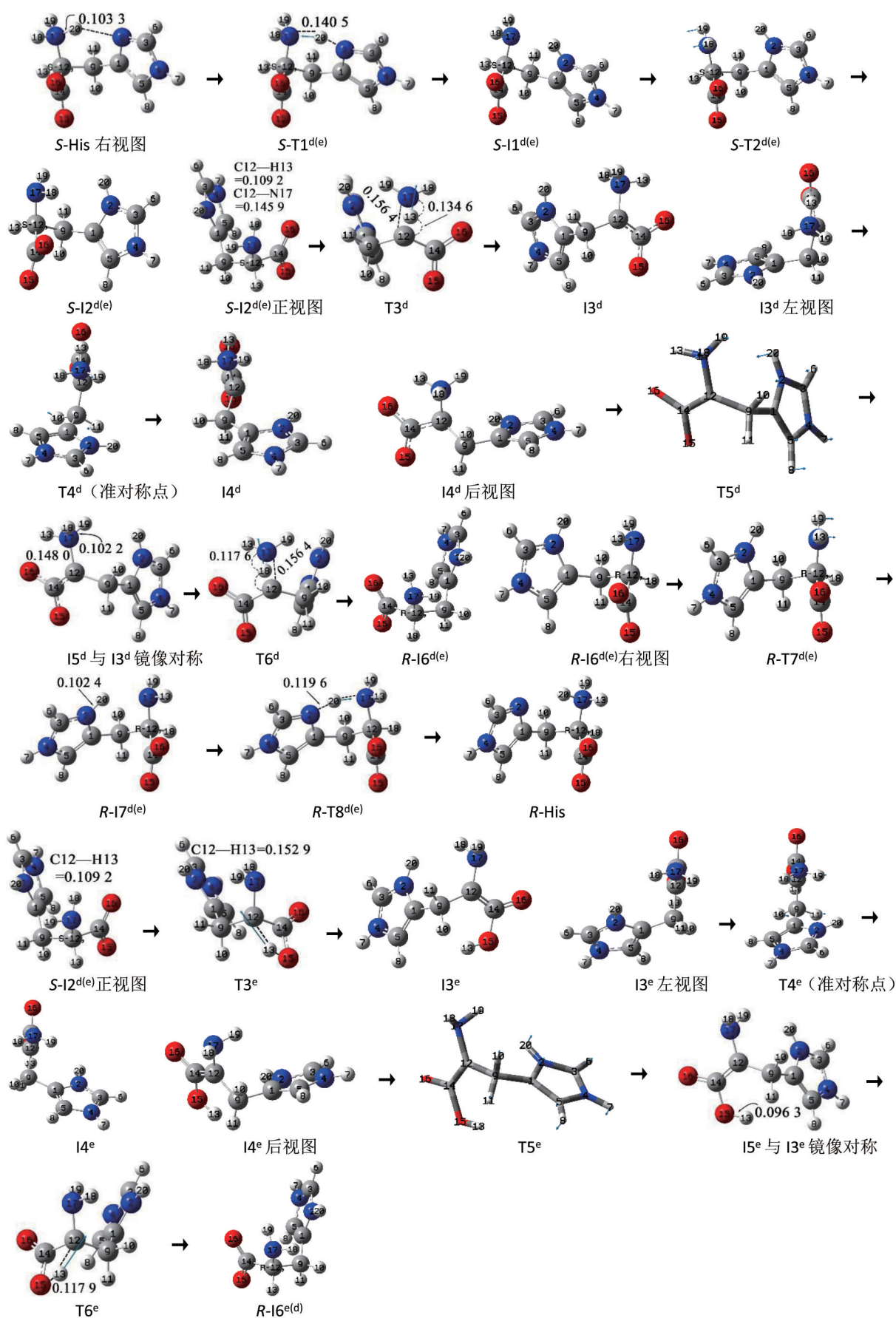
第 6 基元。无手性的  $I5^d$  经无手性过渡态  $T6^d$ ，H18 从  $N17$  原子迁移到  $C12$  原子，异构成  $R$  手性的  $R-I6^d$ ， $S$ -His 实现了在 d 通道的手性反转，从  $I5^d$  到  $T6^d$ ， $N17-H18$  共价键从  $0.1022 \text{ nm}$  小幅拉伸到  $0.1176 \text{ nm}$ ，共价键减弱； $N17-C12$  从  $0.1480 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1564 \text{ nm}$ ， $N17-C12$  共价键键强少许变弱， $T6^d$  产生了  $123.4 \text{ kJ/mol}$  的能垒。

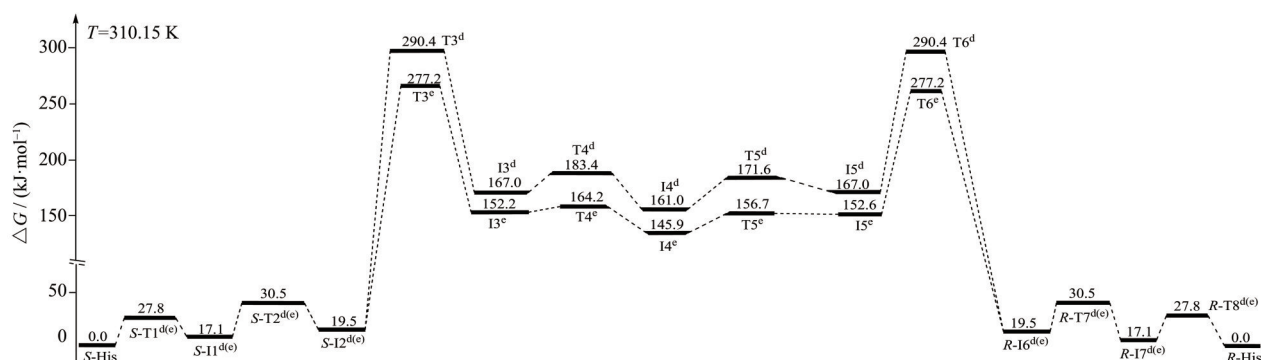
第 7 基元。 $R$  手性的  $R-I6^d$  经  $R$  手性的过渡态  $R-T7^d$ ，H13 和 H19 两个原子从 N 原子的左侧翻转到右侧，异构成  $R$  手性的中间体  $R-I7^d$ 。从  $R-I6^d$  到  $R-T7^d$ ，二面角  $H13-H19-N17-C12$  从  $34.5^\circ$  变为  $0.4^\circ$ ， $R-T7^d$  产生了  $11.0 \text{ kJ/mol}$  的能垒。

第 8 基元。 $R$  手性的中间体反应物  $R-I7^d$  经 H20 在  $N17$  原子和  $N2$  原子间迁移的  $R$  手性的过渡态  $R-T8^d$ ，H20 质子从氮原子  $N2$  迁移到氮原子  $N17$ ，异构成  $R$  手性的产物  $R$ -His， $S$ -His 在 d 通道实现对映异构。从  $R-I7^d$  到  $R-T8^d$ ， $N2-H20$  从  $0.1024 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1196 \text{ nm}$ ， $\rho_{\text{BCP}}$  与  $\rho_{\text{RCP}}$  计算表明，此过程共价键少许减弱，过渡态成较稳定的五元环， $R-T8^d$  产生的能垒是  $10.7 \text{ kJ/mol}$ 。

### 3) e 通道专属的基元反应

第 3 基元。 $S-I2^{b(c)}$  经过过渡态  $T3^\circ$ ，H13 从  $C12$  迁移到  $O15$ ，异构成  $I3^\circ$ 。从  $S-I2^{b(c)}$  到  $T3^\circ$ ， $C12-H13$  从  $0.1092 \text{ nm}$  拉伸至  $0.1529 \text{ nm}$ ，共价

图 6 隐性水溶剂效应下 *S*-His 在 d、e 通道的对映异构过程 (键长单位: nm)Fig. 6 Reaction process of *S*-His enantiotropy in channel d and e under the effect of recessive solvent (Bond length unit: nm)

图 7 隐性水溶剂效应下 *S*-His 在 d、e 通道对映异构反应的势能面Fig. 7 The potential surface of *S*-His enantioselective reaction in channel d and e under the effect of recessive solvent

键 C12—H13 断裂；二面角 N17—C12—C9—C14 微增 2.3°，C14—C12 化学键顺时针(右视)旋转了 13.6°，T3° 产生的能垒是 257.7 kJ/mol。

第 4 基元。无手性的中间体反应物 I3° 经 C9—C12 和 C1—C9 内旋转的无手性过渡态 T4°，异构成无手性 I4° 的中间体产物。从 I3° 到 T4°，C12—N7—C1—C9 二面角从 100.0° 减小到 9.3°，二面角 N2—C1—C9—C12 从 -54.0° 增加到 -76.0°，T4° 产生了 11.6 kJ/mol 的能垒。

第 5 基元。无手性的中间体反应物 I4° 经 C1—C9 内旋转的无手性过渡态 T5°，异构成无手性的中间体产物 I5°。从 I4° 到 T5°，C1—C9 键逆时针旋转 95.5°，T5° 产生了 10.8 kJ/mol 的能垒。结构分析表明，I5° 与 I3° 镜像对称。

第 6 基元。无手性的中间体反应物 I5° 经无手性的过渡态 T6°，H13 质子从氧原子 O15 迁移到手性碳原子 C12，异构成 *R* 手性中间体产物 *R*-16°，*S*-His 在反应通道 e 上实现了手性转变。从 I5° 到 T6°，O15—H13 从 0.096 3 nm 拉伸到 0.117 9 nm，T6° 产生了 124.6 kJ/mol 的能垒。*R*-16° 同于 *R*-16<sup>d</sup>，接下来其向 *R*-His 异构的过程同于 *R*-16<sup>d</sup> 向 *R*-His 的异构，不再赘述。

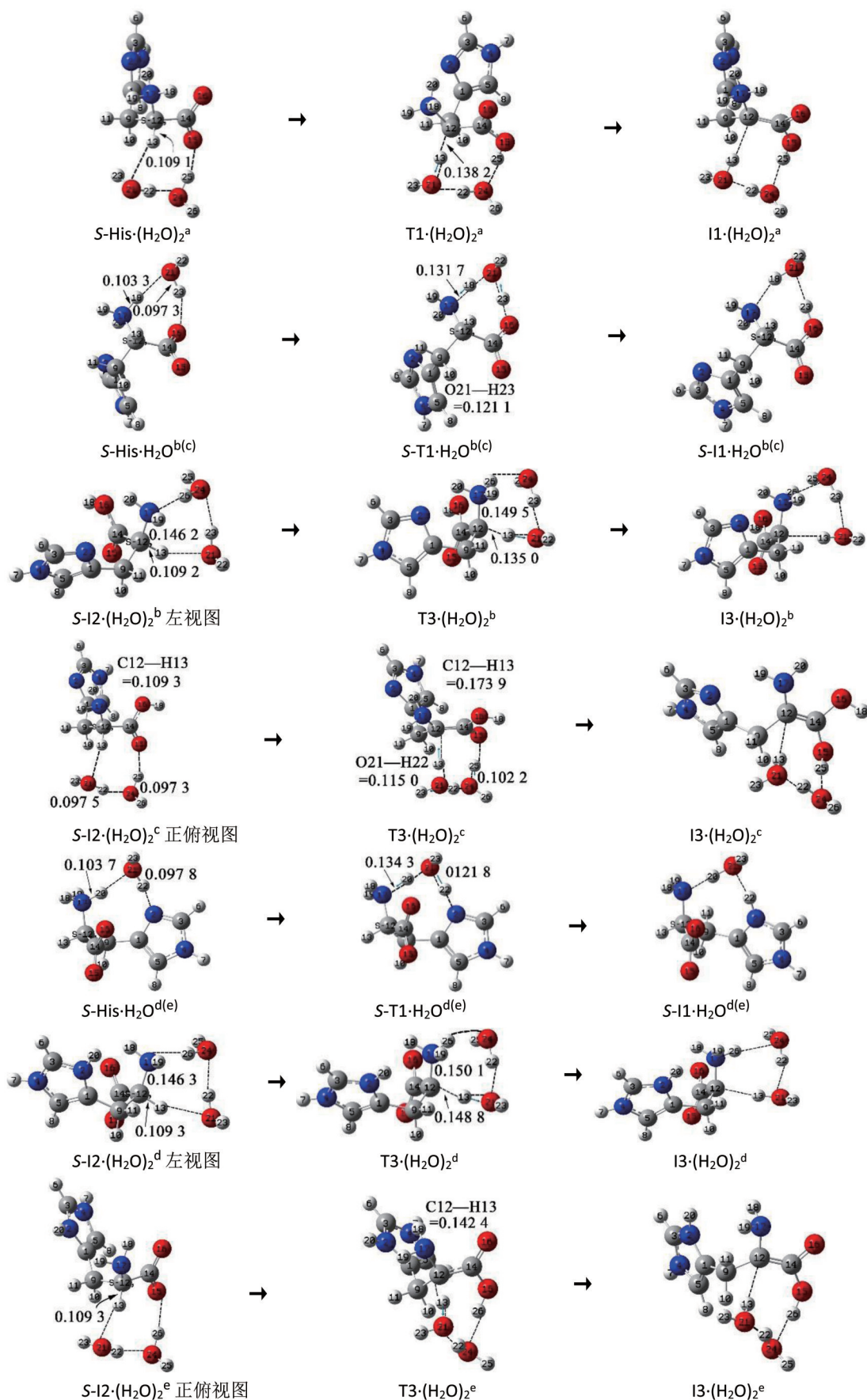
综合图 3、5、7 可以看出，隐性溶剂效应下 a、b、c、d、e 反应通道的决速步的自由能垒分别是 245.6、238.1、297.3、270.9 和 257.7 kJ/mol，b 为最具优势通道，a 通道次之，e 为季优势通道。由于反应能垒在 40.0 kJ/mol 以下的反应物和产物可以共存，因此水液相下反应物是 *S*-His、*S*-II<sup>b(c)</sup> 和 *S*-II<sup>d(e)</sup> 共存，只是 *S*-His 的分布高。238.1 kJ/mol 的能垒都远高于极限反应能垒 167.0 kJ/mol(董雷刚等, 2023; 徐春雪等, 2023; 杨应等, 2023)，说明水液相下只考虑隐性水溶剂效应时 *S*-His 不能对映异构。

## 2.2 显性水溶剂效应下 *S*-His 对映异构的主要过程

已有研究表明(乔朝阳等, 2023; 柳国洪等, 2022; 刘军等, 2022)，水分子(簇)与底物分子的氢键和范德华等弱作用对非氢迁移过程的反应能垒影响很小，为节省篇幅，显性溶剂效应只讨论氢迁移过程。考虑到各通道的决速步能垒都在反应历程的前半程以及反应历程的对称性，下文只讨论各通道前半程的 H 迁移，反应过程见图 8，势能面见图 9，下面分别给予讨论。

### 2.2.1 a 通道 第 1 基元。

计算表明二聚水对此基元反应的催化作用最好，只讨论 (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> 做 H 迁移媒介的情况。(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> 与 *S*-His 的 H13 及 O15 通过氢键作用形成的反应物复合物 *S*-His·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup> 经 3 个 H 质子迁移的无手性过渡态 T1·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup>，实现了 H 质子从 C12 原子向 O15 原子净迁移，异构成无手性的产物 II·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup>。IRC 分析说明 T1·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup> 是后过渡态。从 *S* 手性的反应物 *S*-His·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup> 到无手性过渡态 T1·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup>，C12—H13 共价键长从 0.109 1 nm 拉伸至 0.138 2 nm， $\rho_{BCP}$  从 0.283 7 a.u. 减小到 0.136 5 a.u.， $\nabla^2\rho_{BCP}$  从 -0.983 9 变为 -0.179 6，共价键 C12—H13 强度变弱；O21—H22 共价键和 O24—H25 共价键均断裂；O24—H25—O15—C14—C12—H13—O21—H22 八元环的  $\rho_{RCP}$  从 0 a.u. 增加到 0.00 7 1 a.u.， $\nabla^2\rho_{RCP}$  从 0 增加到 0.030 2，过渡态的八元环强成键；C14—C12 右视逆时针旋转 9.1°；二面角 N17—C12—C9—C14 微增 1.2°，T1·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup> 产生了 139.9 kJ/mol 的能垒。远低于 T1<sup>a</sup> 产生的能垒 (245.6 kJ/mol)，原因是二聚水产生了以下作用，一是使 *S*-His 的 C12—H13 活化了(键伸长 0.000 1 nm， $\rho_{BCP}$  减小 0.000 3 a.u.)，二是反应物到过渡态 C12—H13 减小了 0.010 8 nm 的伸长量，三是 T1·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>a</sup> 存在较稳定的八元环结构。

图 8 显性水溶剂效应下 *S*-His 对映异构反应的重要 H 迁移过程Fig. 8 Important H transfer process of *S*-His enantiotropy reaction under dominant aqueous solvent effect

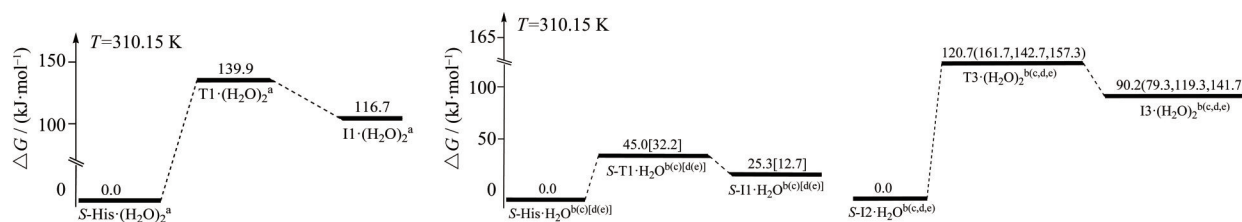


图9 显性水溶剂效应下 *S*-His 在 a、b、c、d、e 通道对映异构反应主要过程的势能面

Fig. 9 The potential surface of *S*-His enantiotropy reaction in channel a, b, c, d and e under dominant aqueous solvent effect

**2.2.2 b 和 c 通道** 公用的第 1 基元。计算表明, 2 个以上的  $\text{H}_2\text{O}$  分子做 H 迁移媒介时导致过渡态不稳定, 此基元的能垒大幅增加, 此基元只讨论  $\text{H}_2\text{O}$  做 H 迁移媒介的情况。  $\text{H}_2\text{O}$  分子与 *S*-His 分子的 H18 原子和 O16 原子作用形成的反应物氢键络合物  $S\text{-His}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ , 经 2 个 H 质子迁移的 *S* 手性过渡态  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ , 实现了 H 质子从 N17 原子向 O16 原子净迁移, 异构成  $S\text{-I1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ 。从  $S\text{-His}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$  到  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$ , N17—H18 从 0.103 3 nm 拉伸至 0.131 7 nm, O21—H23 从 0.097 3 nm 拉伸至 0.121 1 nm,  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$  产生了 45.0 kJ/mol 的内禀能垒。其远高于  $S\text{-T1}^{\text{b(c)}}$  产生的能垒 22.3 kJ/mol, 水分子起了负催化作用。原因是  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$  的 N17—H18—O21—H23—O16—C14—C12 环严重扭曲,  $\rho_{\text{RCP}}$  计算表明其没形成大  $\pi$  键,  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$  不稳定。

### 1) b 通道专属的反应

第 3 基元。相似于 a 通道的第 1 基元, 也是二聚水对此基元反应的催化作用最好。  $(\text{H}_2\text{O})_2$  与  $S\text{-I2}^{\text{b}}$  的氢原子 H13 及氮原子 N17 氢键作用形成的中间体反应物络合物  $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  经 3 个 H 质子协同迁移(非同步)的无手性过渡态  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$ , 实现了 H 质子从碳原子 C12 向氮原子 N17 的净迁移, 异构成了无手性的产物中间体  $\text{I3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$ 。IRC 分析得知  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  是晚期过渡态。从  $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  到  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$ , C12—H13 共价键键长从 0.109 2 nm 拉伸至 0.135 0 nm,  $\rho_{\text{BCP}}$  从 0.281 9 a.u. 减小到 0.148 0 a.u.,  $\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$  从 -0.970 0 变为 -0.232 3, 共价键变弱; O21—H23 和 O24—H25 共价键断裂; N17—H26—O24—H23—O21—H13—C12 的  $\rho_{\text{RCP}}$  从 0.003 4 a.u. 增加到 0.008 1 a.u.,  $\nabla^2\rho_{\text{RCP}}$  从 0.0151 增加到 0.035 1, 过渡态成较稳定的七环; C14—C12 右视逆时针旋转 38.0°; 无手性过渡态  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  产生了 120.7 kJ/mol 的能垒。该能垒低于无手性过渡态  $\text{T3}^{\text{b}}$  产生的能垒(238.1 kJ/mol)许多, 原因与无手性过渡态  $\text{T1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  产生的能垒远低于无手性过渡态  $\text{T1}^{\text{a}}$  产生的能垒的讨论相似, 不再赘述。该能垒低于无

手性过渡态  $\text{T1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  产生的能垒 13.7%, 原因主要有 3 个, 一是此基元 *S* 手性反应物  $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$  较  $S\text{-His}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  的 C12—H13 键长长, 活化程度高; 二是 *S* 手性反应物  $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  到无手性过渡态  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  较 *S* 手性反应物  $S\text{-His}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  到无手性过渡态  $\text{T1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  的 C12—H13 拉伸幅度小; 三是  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  的七元环较  $\text{T1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  的八元环大  $\pi$  键作用强。

### 2) c 通道专属的反应

第 3 基元。此基元也相似于 a 通道的第 1 基元, 二聚水(2 个水分子簇)的催化作用最好。  $(\text{H}_2\text{O})_2$  二聚水与  $S\text{-I2}^{\text{c}}$  的氢原子 H13 及氧原子 O15 氢键作用形成的 *S* 手性氢键络合物  $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$ , 经 3 个 H 质子同步迁移的无手性过渡态  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$ , 实现了 H 质子从碳原子 C12 向氧原子 O15 净迁移, 异构成无手性的中间体产物  $\text{I3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$ 。从  $S\text{-I2}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$  到  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$ , C12—H13 从 0.109 3 nm 拉伸至 0.173 9 nm,  $\rho_{\text{BCP}}$  计算表明此共价键断裂; O21—H22 和 O24—H25 共价键拉伸断裂;  $\rho_{\text{RCP}}$  计算表明过渡态的八元环 C12—H13—O21—H22—O24—H25—O15—C14 形成了大  $\pi$  键, 过渡态成环; C14—C12 右视逆时针旋转 27.1°; 骨架二面角 N17—C12—C9—C14 增加 31.5°,  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{c}}$  产生了 161.7 kJ/mol 的能垒。该能垒远高于  $\text{T1}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{a}}$  和  $\text{T3}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2^{\text{b}}$  产生的内禀能垒, 原因是此基元的反应物到过渡态 C12—H13 键拉伸幅度大、C14—C12 旋转角度大; 骨架 N17—C12—C9—C14 形变大。

**2.2.3 d 和 e 通道** 公用的第 1 基元。相似于 3.2.2 b 和 c 通道的第 1 基元, 此基元只讨论  $\text{H}_2\text{O}$  做 H 迁移媒介的情况。  $\text{H}_2\text{O}$  与 *S*-His 的 H20 和 N2 作用形成的 *S* 手性反应物络合物  $S\text{-His}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{d(e)}}$ , 经 *S* 手性的过渡态  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{d(e)}}$ , 异构成 *S* 手性的中间体产物  $S\text{-I1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{d(e)}}$ 。从  $S\text{-His}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{d(e)}}$  到  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{d(e)}}$ , N17—H20 从 0.103 7 nm 拉伸至 0.134 3 nm, O21—H22 从 0.097 8 nm 拉伸至 0.121 8 nm,  $S\text{-T1}\cdot\text{H}_2\text{O}^{\text{b(c)}}$

产生了 32.2 kJ/mol 的内禀能垒。其高于  $S-T1^{d(e)}$  产生的能垒 27.8 kJ/mol, 水分子起了负催化作用。原因是  $S-T1 \cdot H_2O^{d(e)}$  的  $N17-H20-O21-H22-N2-C1-C9-C12$  环严重扭曲,  $S-T1 \cdot H_2O^{d(e)}$  不稳定。

### 1) d通道专属的反应

第3基元。相似于b通道的第3基元,二聚水  $(H_2O)_2$  与  $S$  手性中间体  $S-I2^d$  的氢原子 H13 及氮原子 N17 氢键作用形成的  $S$  手性中间体反应物络合物  $S-I2 \cdot (H_2O)_2^d$ , 经3个H质子协同迁移(非同步)的无手性过渡态  $T3 \cdot (H_2O)_2^d$ , H质子从碳原子 C12 向氮原子 N17 的净迁移, 异构成无手性的产物中间体  $I3 \cdot (H_2O)_2^d$ 。IRC分析表明  $T3 \cdot (H_2O)_2^b$  是晚期过渡态。从  $S-I2 \cdot (H_2O)_2^d$  到  $T3 \cdot (H_2O)_2^d$ , C12—H13 共价键长从 0.109 3 nm 拉伸至 0.148 8 nm,  $\rho_{BCP}$  计算表明共价键变弱; O21—H22 和 O24—H26 共价键断裂;  $\rho_{RCP}$  计算表明, 过渡态的  $N17-H26-O24-H23-O21-H13-C12$  是比较稳定的七元环结构; C12—C14 键逆时针(右视)旋转了 28.9°, 过渡态  $T3 \cdot (H_2O)_2^d$  产生了 142.7 kJ/mol 的能垒。该能垒比  $T3^d$  产生的能垒低很多的原因相似于  $T1^a \cdot (H_2O)_2^a$  产生的能垒远低于  $T1^a$  产生的能垒的讨论, 不再赘述。

### 2) e通道专属的反应

第3基元。 $(H_2O)_2$  二聚水与  $S$  手性的中间体反应物  $S-I2^e$  的氢原子 H13 及氧原子 O15 氢键作用形成的  $S$  手性络合物  $S-I2 \cdot (H_2O)_2^e$ , 经3个H质子同步迁移的无手性过渡态  $T3 \cdot (H_2O)_2^e$ , 实现了H质子从 C12 原子向 O15 原子净迁移, 异构成无手性的产物中间体  $I3 \cdot (H_2O)_2^e$ 。从  $S$  手性的  $S-I2 \cdot (H_2O)_2^e$  到无手性的  $T3 \cdot (H_2O)_2^e$ , C12—H13 键长从 0.109 3 nm 拉伸至 0.142 4 nm, 共价键减弱; O21—H22 和 O24—H25 共价键断裂;  $T3 \cdot (H_2O)_2^e$  的八元环形成

了大  $\pi$  键; C14—C12 右视逆时针旋转 22.9°; 骨架二面角  $N17-C12-C9-C14$  增加 7.6°。这些变化使  $T3 \cdot (H_2O)_2^e$  产生了 157.3 kJ/mol 的内禀能垒。

从图9可知, 显性水溶剂效应下反应通道 b、a、d 分别是  $S$ -His 对映体异构的最优势、亚优势和季优势通道, 决速步的能垒分别是 120.7、139.9 和 142.7 kJ/mol。与隐性溶剂效应的情况相比较, 水分子(簇)的作用改变了 d 和 e 通道的优劣顺序。120.7 kJ/mol 的能垒高于温和反应能垒 80.6 kJ/mol (董雷刚等, 2023; 徐春雪等, 2023; 杨应等, 2023) 许多, 说明显性水溶剂效应下  $S$ -His 只能少量地消旋, 生命体补充 His 比较安全。

## 3 结论

在 MN15/SMD/6-311++G (2df, pd)//M06-2X/SMD/6-311+G(d,p) 双理论水平, 对水液相下  $S$ -His 分子的对映异构反应机理研究, 得到如下结论:

1)  $S$ -His 分子的对映异构反应可在  $\alpha$ -H 质子只以羰基 O 原子为桥转移; H 质子从氨基的 N 原子迁移到羰基的 O 原子后,  $\alpha$ -H 质子再以氨基的 N 原子和羰基 O 原子分别为桥转移; H 质子从氨基的 N 原子迁移到咪唑环的 N 原子后,  $\alpha$ -H 质子再以氨基 N 原子和羰基 O 原子分别为桥转移的 5 个通道 a、b、c、d、e 实现。

2) 隐性溶剂效应下 b、a、e 分别是最具优势、亚优势和季优势通道, 决速步能垒分别是 238.1、245.6 和 257.7 kJ/mol。

3) 在同时考虑水的极性及其水分子簇作用的显性水溶剂效应下, 反应通道 b、a、d 分别是最优势、亚优势和季优势, 这 3 个通道的决速步能垒分别是 120.7、139.9 和 142.7 kJ/mol。

结果表明, 水液相下  $S$ -His 只能少量地消旋, 生命体补充 His 比较安全。

## 参考文献:

- 董雷刚, 杨应, 黄筱珂, 等, 2023. 水溶液环境下赖氨酸钠配合物手性转变的理论研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 47(3): 227-236.
- 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.
- 郭秀云, 徐双意, 曹思瑜, 等, 2022. 低盐和高盐条件下  $L$ -组氨酸对肌原纤维蛋白结构及体外消化特性的影响[J]. 肉类研究, 36(7): 1-6.
- 胡琼, 王国营, 刘刚, 等, 2010a. 组氨酸电离能与红外光谱的

密度泛函理论计算研究[J]. 光谱学与光谱分析, 30(5): 1192-1197.

胡琼, 王国营, 欧家鸣, 等, 2010b. 组氨酸四种质子化结构振动光谱特性的密度泛函理论计算研究[J]. 红外, 31(2): 19-24.

蒋立锐, 1985. 组氨酸在代谢中的作用[J]. 生理科学进展, 16(2): 174-176.

李丛胜, 罗雨, 刘馨雨, 等, 2020.  $L$ -组氨酸、 $L$ -赖氨酸、柠檬酸钠复配对牛肉糜保水性的影响[J]. 食品研究与开

- 发, 41(18):29-34.
- 刘军, 潘宇, 李加欢, 等, 2020. 水液相环境下两性脯氨酸分子旋光异构的理论研究[J]. 武汉大学学报(理学版), 66(6): 572-582.
- 刘军, 唐晓文, 潘宇, 等, 2022. 水液相下羟基负离子(水分子簇)催化脯氨酸旋光异构的理论研究[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 61(4): 85-94.
- 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(自然科学版), 46(6): 558-567.
- 乔朝阳, 刘芳, 张雪娇, 等, 2023. 水液相下 $\alpha$ -丙氨酸Se(IV)配合物手性翻转的密度泛函理论研究[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 62(1): 149-160.
- 王卫宁, 李元波, 岳伟伟, 2007. 组氨酸和精氨酸的太赫兹光谱研究[J]. 物理学报, 56(2): 781-785.
- 徐春雪, 杨应, 张希花, 等, 2023. 水溶剂环境下两性苯丙氨酸分子对映异构的密度泛函理论研究[J]. 复旦学报(自然科学版), 62(4): 486-495+506.
- 徐锐英, 马宏源, 姜春旭, 等, 2019. 水液相环境下 $\alpha$ -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), 58(6): 25-34.
- 杨应, 姜春旭, 张雪娇, 等, 2023. 水液相下羟自由基诱导组氨酸分子损伤的密度泛函理论研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 56(4): 92-100.
- 叶林奇, 2000. 组氨酸在蛋白质结构功能中的作用[J]. 涪陵师专学报, 16(4): 74-76.
- 朱强胜, 何珊, 梁旭方, 等, 2020. 组氨酸及组胺对翘嘴鲌摄食调控的影响[J]. 华中农业大学学报, 39(6): 180-186.
- BIEGLER-KÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al, 2002. AIM 2000, Version 2.0[CP]. Hamilton: McMaster University.
- FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al, 2019. Gaussian 16 Revision C.01[CP]. Pittsburgh: 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.
- 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.
- TONG H, LIU Y F, YAN H, et al, 2019. Theoretical investigation of the chiral transition of serine and the roles of water, hydroxyl radical and hydroxide ion [J]. New J Chem, 43(31): 12340-12350.
- YU H S, HE X, LI S L, et al, 2016. MN15: A Kohn-Sham global-hybrid exchange-correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions[J]. Chem Sci, 7(8): 5032-5051.
- ZHAO Y, TRUHLAR D G, 2008. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals [J]. Theor Chem Account, 120(1): 215-241.

(责任编辑 张冰)