

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*

刘军¹, 唐晓文², 潘宇³, 刘芳³, 张雪娇¹, 马宏源³, 王佐成³

1. 白城师范学院计算机科学学院, 吉林 白城 137000
2. 中山大学药学院, 广东 广州 510275
3. 白城师范学院物理学院, 吉林 白城 137000

摘要: 采用密度泛函理论的 M06-2X 和 MN15 方法与自洽反应场理论的 SMD 模型方法, 研究水液相下羟基负离子水分子簇催化 S-型两性脯氨酸分子 (S-Pro) 的旋光异构。首先考察了 S-Pro 异构成中性亚氨基酸后, 羟基负离子 (水分子簇) 抽取 α -H, 脯氨酸-碳负离子抽取水分子 (簇) 的质子, S-Pro 旋光异构的反应通道; 然后考察了羟基负离子 (水分子簇) 直接抽取 S-Pro 的 α -H, 脯氨酸-碳负离子抽取水分子 (簇) 的质子, 以及 S-Pro 旋光异构的反应通道。势能面计算表明: S-Pro 异构成中性亚氨基酸后, 羟基负离子 (水分子簇) 抽 α -H 的通道最具优势, 决速步的自由能垒为 46.9~59.1 kJ·mol⁻¹。羟基负离子 (水分子簇) 直接抽两性 S-Pro 的 α -H 的反应通道是劣势通道, 决速步的自由能垒为 70.8 kJ·mol⁻¹。结果表明, 碱性环境下脯氨酸的消旋反应会温和地进行。

关键词: 脯氨酸; 羟基负离子; 水分子簇; 密度泛函理论; 自洽反应场理论; 旋光异构; 过渡态; 能垒
中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137 (2022) 04-0085-10

Theoretical study on the optical isomerization of proline catalyzed by hydroxyl anion (water clusters) in aqueous-liquid environment

LIU Jun¹, TANG Xiaowen², PAN Yu³, LIU Fang³, ZHANG Xuejiao¹, MA Hongyuan³, WANG Zuocheng³

1. College of Computer Science, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
2. School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China
3. College of Physics, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China

Abstract: The optical isomerization of S-type amphoteric proline (S-Pro) is investigated by using the M06-2X and MN15 methods of density functional theory and the SMD model method of self-consistent reaction field theory. Firstly, the reaction channels of S-Pro optically isomerism are investigated after S-Pro isomerized the neutral imino acids, α -H is extracted by hydroxyl anion (water clusters), and the proton of water molecule (clusters) is extracted by proline-carbon anion. Then, the reaction channels of S-Pro optically isomerism are investigated, in which α -H of S-Pro is directly extracted by hydroxyl anion (water clusters) and the proton of water molecule (clusters) is extracted by proline-carbon anion. The calculation of the potential energy surface shows that the channel of α -H extraction by hydroxyl anion (water clusters) is the most advantageous after S-Pro isomerized the

* 收稿日期: 2020-10-26 录用日期: 2021-02-09 网络首发日期: 2021-06-03
基金项目: 吉林省教育厅科学研究规划项目 (JJKH20200002KJ); 吉林省科技厅自然科学基金 (20160101308JC)
作者简介: 刘军 (1979年生), 男; 研究方向: 计算机应用化学; E-mail: lj@bcnu.edu.cn
通信作者: 王佐成 (1963年生), 男; 研究方向: 计算化学; E-mail: wzc@bcnu.edu.cn

neutral imino acids, and the free energy barrier of the rate-determining step is between 46.9 and 59.1 kJ·mol⁻¹. The reaction channel of the hydroxyl anion water molecule clusters directly extracting the α -H of amphoteric S-Pro is the inferior channel, and the free energy barrier of the rate-determining step is 70.8 kJ·mol⁻¹. The results show that the racemization of proline would proceed gently in alkaline environment.

Key words: proline; hydroxyl anion; water cluster; density functional theory; self-consistent reaction field theory; optical isomerization; transient state; energy barrier

脯氨酸(Pro, proline)是手性氨基酸,构成蛋白质的主要成分。按构象分为S-型(S-Pro)和R-型(R-Pro),按旋光性分为左旋(L-Pro)和右旋(D-Pro)。L-Pro在生命体内具有活性,对促进胶原蛋白的合成及软骨修复具有积极作用^[1],可催化对硝基苯甲醛与丙酮不对称Aldol以及水杨醛与丙二酸二乙酯的Knoevenagel等分子间缩合反应^[2-3],还可催化分子内不对称羟醛的缩合反应^[4]。D-Pro用于生物化学研究及甜味食品添加剂,但在生命体内过量的D-Pro会对健康不利^[5-7]。

由于不同旋光性的Pro有不同的作用,人们对其旋光异构进行了研究。文献[8]对L-Pro旋光异构的实验研究表明,L-Pro在乙酸和正丁醛水溶液中消旋比在水液相中快得多。文献[9]对气相Pro旋光异构及水分子催化的理论研究表明,气相中性Pro的构象稳定,水分子对Pro的旋光异构有催化作用,水汽环境的Pro可缓慢地消旋。文献[10]的理论研究表明,水分子簇的催化使Pro旋光异构优势反应的决速步能垒降到101.9 kJ·mol⁻¹,水液相下的Pro可缓慢地实现旋光异构。

已有研究表明,水液相下OH⁻对赖氨酸和 α -丙氨酸等的旋光异构有催化作用^[11-15],这些氨基酸的消旋能垒被降到63.0 kJ·mol⁻¹以下。生命体内有OH⁻存在,研究水液相下OH⁻对Pro消旋的催化有重要意义。一是为实验上实现Pro的旋光异构在理论上提供一个新途径,二是可为人们补充Pro提供理论指导。然而,目前对水液相下OH⁻催化Pro旋光异的理论研究未见报道。文献[10]的研究表明,水液相下两性Pro构象稳定,基于此,本工作对水液相下OH⁻催化两性Pro旋光异构进行理论研究。

1 研究与计算方法

采用杂化泛函M06-2X方法^[16],结合处理溶剂效应的SMD模型^[17]选用6-311+G(d,p)基组,优化水液相下OH⁻·(H₂O)作用的S-Pro旋光异构的驻

点;对过渡态^[18]进行IRC^[19]计算以确认其可靠性。为计算出精确的反应势能面,用高精度杂化泛函MN15方法^[20]结合6-311++G(3df,2pd)基组计算驻点单点能。总自由能 G_{total} 是自由能热校正 G_{tc} 和单点能 E_{sp} 之和,自由能校正是在298.15 K和1.013 25×10⁵ Pa下进行,势能面上每条势能曲线0.0 kJ·mol⁻¹能量对应的驻点为该段曲线上驻点的相对总自由能零点。S-Pro在a通道旋光异构的第2个S-型过渡态记作S-T2^a,第2个S-型中间体记作S-I2^a,a、b和c通道共用结构X记作X^{a(b,c)};在a通道S-I3^a与OH⁻·H₂O氢键作用的体系记作S-I3^a·(OH⁻·H₂O);a通道第4个没有手性的中间体-碳负离子记作I4^a;I4^a与2个水分子簇氢键作用的体系记作I4^a·(H₂O)₂,其他体系表示法相似。文中计算工作采用Gaussian16程序^[21]。

2 结果与讨论

文献[10]的水液相下最稳定的两性脯氨酸手性对映体S-Pro和R-Pro的构象,见图1。结构分析表明,S-Pro和R-Pro存在一个较强的分子内单氢键(氨基氢和羰基氧)以及2个分子内弱氢键(五元环氢与羰基氧);S-Pro的五元环上与 α -碳邻对位的碳向内侧凹陷。计算表明,图1所示最稳定的两性脯氨酸构象较次稳定构象(S-Pro五元环中与 α -碳相对的碳处于凸起状态)的能量低0.3 kJ·mol⁻¹,最稳定构象与次稳定构象共存,相互转化的能垒大约是10.0 kJ·mol⁻¹。为节约篇幅,本工作以图1所示最稳定的S-Pro为反应物,研究水液相下羟基负离子水分子簇催化的旋光异构。

水液相下OH⁻·(H₂O)催化的S-Pro旋光异构,分为S-Pro异构成中性亚氨基酸后OH⁻·(H₂O)抽取 α -H质子和OH⁻·(H₂O)直接抽取两性S-Pro的 α -H质子两种情况。第1种情况分为3个通道a、b和c,a是S-Pro异构成中性亚氨基酸后,接羧羟基旋转,再接亚氨基翻转,而后,OH⁻·(H₂O)抽取 α -H质子;b是S-Pro异构成中性亚氨基酸后,接亚氨基



图1 两性脯氨酸手性对映体最稳定的几何构象

Fig. 1 The most stable geometric conformation of the chiral enantiomers of amphoteric proline

翻转, 而后, $\text{OH}^{\cdot}(\text{H}_2\text{O})$ 抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子; c 是 S-Pro 异构成中性亚氨基酸后, $\text{OH}^{\cdot}(\text{H}_2\text{O})$ 便抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子。第 2 种情况只有 1 个通道 d, 是 $\text{OH}^{\cdot}(\text{H}_2\text{O})$ 直接抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子。对于 $\text{OH}^{\cdot}(\text{H}_2\text{O})$ 抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子, 可以是 OH^{\cdot} 自己抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子, 也可以是 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子。在水液相下, 绝大多数是 OH^{\cdot} 和 H_2O 氢键作用形成 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$, 因此, 为节省篇幅, OH^{\cdot} 自己抽取 $\alpha\text{-H}$ 质子的情况我们只在 a 通道讨论。下面对 S-Pro 在 a、b、c 和 d 通道的旋光异构分别进行讨论。

2.1 羟基负离子(水分子簇)作用下 S-Pro 在 a、b 和 c 通道的旋光异构

2.1.1 a 通道

a 通道的反应历程 1~4 基元见图 2, 2~10 基元见图 3, 反应的势能面见图 4。第 1~3 基元反应过程文献[10]做了详细讨论。由于本文单点能计算采用 MN15 方法, 才使势能面发生了较小的变化, 这里只做一般讨论。

第 1 基元反应, 该基元为 a、b、c 通道共用。S-Pro 经过渡态 $S\text{-T1}^{\text{a(b,c)}}$, 11H 从 2N 迁移到 7O, 异构成中间体 $S\text{-I1}^{\text{a(b,c)}}$, $S\text{-T1}^{\text{a(b,c)}}$ 产生的内禀能垒为 $21.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 2 基元反应。S-T1^{a(b,c)} 经 7O—6C 内旋转的过渡态 $S\text{-T2m}^{\text{a}}$ (或 $S\text{-T2n}^{\text{a}}$), 异构成 $S\text{-I2}^{\text{a}}$, $S\text{-T2m}^{\text{a}}$ 和 $S\text{-T2n}^{\text{a}}$ 产生的内禀能垒为 52.9 和 $54.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 3 基元反应。S-I2a 经亚氨基 H 在纸面内外翻转的过渡态 $S\text{-T3a}$, 10H 从纸面外侧翻转到纸面内, 异构成 $S\text{-I3a}$, $S\text{-T3a}$ 产生的内禀能垒为 $15.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 4 基元反应。此基元是 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 抽取 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 的 $\alpha\text{-H}$ 质子, 得到 $I4^{\text{-a}}$ 的过程。分为 OH^{\cdot} 抽 $\alpha\text{-H}$ 和 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 抽 $\alpha\text{-H}$ 两种情形。其中 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 抽 $\alpha\text{-H}$, 根据 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 与 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 氢键作用情况, 分为 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 与 $\alpha\text{-H}$ 和 N 氢键作用的 p 情形和 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 与 $\alpha\text{-H}$ 和 O 氢键作用的 q 情形。

OH^{\cdot} 抽 $\alpha\text{-H}$ 的情形。 OH^{\cdot} 与 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 的 $\alpha\text{-H}$ 氢键作

用形成的 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$, 经 OH^{\cdot} 抽 $\alpha\text{-H}$ 的过渡态 $T4^{\text{-a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$, 异构成 $I4^{\text{-a}}$ 与 H_2O 的络合物 $I4^{\text{-a}}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。从 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$ 到 $T4^{\text{-a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$, 1C—9H 键从 0.1092 nm 拉伸至 0.1342 nm , 断裂, $T4^{\text{-a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$ 产生的内禀能垒为 $46.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

$\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 抽 $\alpha\text{-H}$ 的 p 情形。 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 与 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 的 $\alpha\text{-H}$ 和 N 作用形成 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$, 经 H_2O 辅助 OH^{\cdot} 抽 $\alpha\text{-H}$ 的过渡态 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$, 异构成 $I4^{\text{-a}}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{\text{2p}}$ 。从 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 到 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$, 1C—9H 键从 0.1091 nm 拉伸至 0.1368 nm , $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 产生的内禀能垒为 $54.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

$\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 抽 $\alpha\text{-H}$ 的 q 情形。 $\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O}$ 与 $S\text{-I3}^{\text{a}}$ 的 $\alpha\text{-H}$ 和 O 作用形成 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$, 经 H_2O 辅助 OH^{\cdot} 抽 $\alpha\text{-H}$ 的过渡态 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$, 异构成 $I4^{\text{-a}}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{\text{2q}}$ 。从 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 到 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$, 1C—9H 键从 0.1092 nm 拉伸至 0.1362 nm , $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 产生的内禀能垒为 $59.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

$T4^{\text{-a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$ 比 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 和 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 产生的内禀能垒低些, 原因是从 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$ 到 $T4^{\text{-a}}\cdot\text{OH}^{\cdot}$ 过程比从 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 到 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 和从 $S\text{-I3}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 到 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 过程 1C—9H 键的拉伸幅度小些。 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 比 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 产生的内禀能垒略低, 原因是 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{p}}$ 比 $T4^{\text{-a}}\cdot(\text{OH}^{\cdot}\text{H}_2\text{O})_{\text{q}}$ 的七元环结构共面程度略好、氢键略强 (结构分析表明)。

$I4^{\text{-a}}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 $I4^{\text{-a}}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{\text{2p}}$ 和 $I4^{\text{-a}}\cdot(\text{H}_2\text{O})_{\text{2q}}$ 经过分子间的碰撞过程, 解离得到 $I4^{\text{-a}}$ 、 H_2O 和 $(\text{H}_2\text{O})_{\text{2}}$ 。

下面讨论 $I4^{\text{-a}}$ 的镜像对称异构过程。此过程有第 5 和第 6 两个基元反应, $I4^{\text{-a}}$ 对称异构有 2 个分路径 a1 和 a2, a1 是先五元环准对称异构, 而后亚氨基翻转异构; a2 是先亚氨基翻转异构, 而后五元环准对称异构, 得到的中间体产物 $I6^{\text{-a1}}$ 和 $I6^{\text{-a2}}$ 相同, 记作 $I6^{\text{-a}}$ 。

分路径 a1。

第 5 基元反应。 $I4^{\text{-a}}$ 经过渡态 $T5\text{m}^{\text{-a1}}$ 或 $T5\text{n}^{\text{-a1}}$, 亚甲基 12H—3C—11H 从左向右翻转, 异构成与 $I4^{\text{-a}}$ 镜像准对称的 $I5^{\text{-a1}}$ 。从 $I4^{\text{-a}}$ 到 $T5\text{m}^{\text{-a1}}$, 二面角 2N—3C—4C—5C 从 37.3° 变为 -19.8° , $T5\text{m}^{\text{-a1}}$ 产生的内禀能垒为 $10.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。相似的 $T5\text{n}^{\text{-a1}}$ 产生的内禀能垒为 $13.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 6 基元反应。 $I5^{\text{-a1}}$ 经过渡态 $T6^{\text{-a1}}$, 9H 从左向右翻转 (左视图), 异构成与 $I4^{\text{-a}}$ 镜像对称的 $I6^{\text{-a}}$ 。从 $I5^{\text{-a1}}$ 到 $T6^{\text{-a1}}$, 二面角 9H—2N—1C—3C 从 -118.5° 变为 177.4° , $T6^{\text{-a1}}$ 产生的内禀能垒为 $17.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

mol^{-1} 。结构分析表明, $\text{I6}^{-\text{a}}$ 和 $\text{I4}^{-\text{a}}$ 镜像对称。

分路径 a2。

第 5 基元反应。与 a1 分路径的第 6 基元反应相似, $\text{I4}^{-\text{a}}$ 经过过渡态 $\text{T5}^{-\text{a}2}$, 9H 从左向右翻转(左视图), 异构成 $\text{I5}^{-\text{a}2}$, $\text{T5}^{-\text{a}2}$ 产生的内禀能垒为 $19.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 6 基元反应。与 a1 分路径的第 5 基元反应相似, $\text{I5}^{-\text{a}2}$ 经过过渡态 $\text{T6m}^{-\text{a}2}$ 或 $\text{T6n}^{-\text{a}2}$, 五元环的 $12\text{H}-3\text{C}-11\text{H}$ 从左向右翻转, 异构成 $\text{I6}^{-\text{a}}$, $\text{T6m}^{-\text{a}2}$ 和 $\text{T6n}^{-\text{a}2}$ 产生的内禀能垒分别是 8.8 和 $12.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

接下来的第 7 基元反应。 $\text{I6}^{-\text{a}}$ 的 α -碳抽取纸面里侧 H_2O 的质子, 形成 R -型中间体。此基元与第 4 基元镜像对称, 只做一般讨论。

$\text{I6}^{-\text{a}}$ 的 α -碳抽取纸面里侧水分子的质子。 $\text{I6}^{-\text{a}}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 经过过渡态 $\text{T7}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^-$, $\text{I6}^{-\text{a}}$ 抽取 H_2O 中的质子, 异构成 $R\text{-I7}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^-$ 。至此 $S\text{-Pro}$ 的手性发生了变化, 实现了旋光异构。从 $\text{I6}^{-\text{a}}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 到 $\text{T7}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^-$, $18\text{O}-17\text{H}$ 键从 0.0978 nm 拉伸至 0.1283 nm , $\text{T7}^{\text{a}}\cdot\text{OH}^-$ 产生的内禀能垒为 $35.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

$\text{I6}^{-\text{a}}$ 的 α -碳抽取纸面里侧 2 个水分子簇的质子的 p 情形。 $\text{I6}^{-\text{a}}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{p}$ 经过过渡态 $\text{T7}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})\text{p}$, $\text{I6}^{-\text{a}}$ 抽取 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 中的质子, 异构成 $R\text{-I7}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})\text{p}$, $S\text{-Pro}$ 实现旋光异构。从 $\text{I6}^{-\text{a}}\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\text{p}$ 到 $\text{T7}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})\text{p}$, $18\text{O}-17\text{H}$ 键从 0.0979 nm 拉伸至 0.1265 nm , $\text{T7}^{\text{a}}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})\text{p}$ 产生的内禀能垒为 $35.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

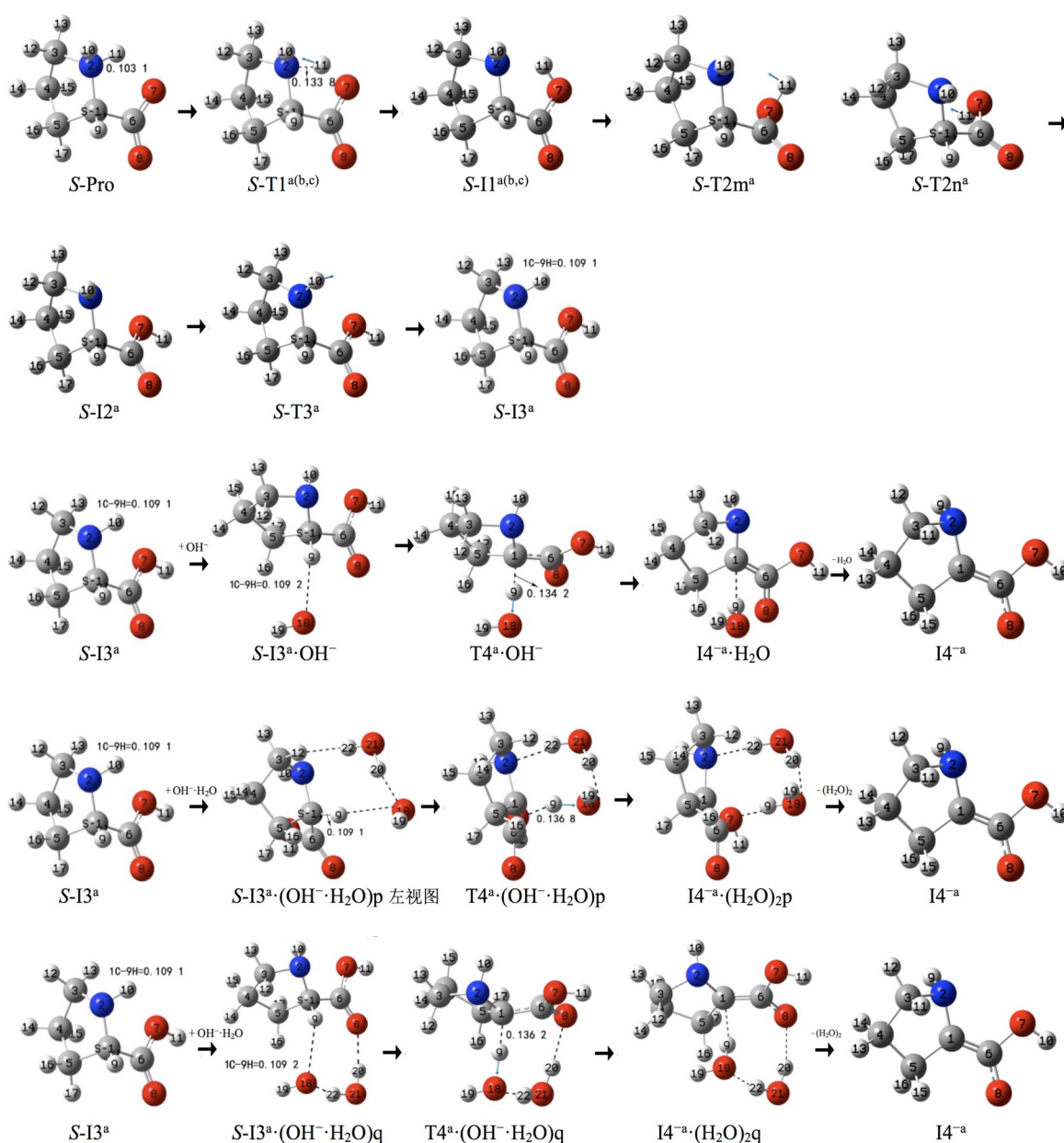


图 2 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 a 通道旋光异构的历程(1~4 基元)

Fig. 2 The process of optical isomerization of proline in channel a under the action of hydroxyl anion (water clusters)(1~4 primitives)

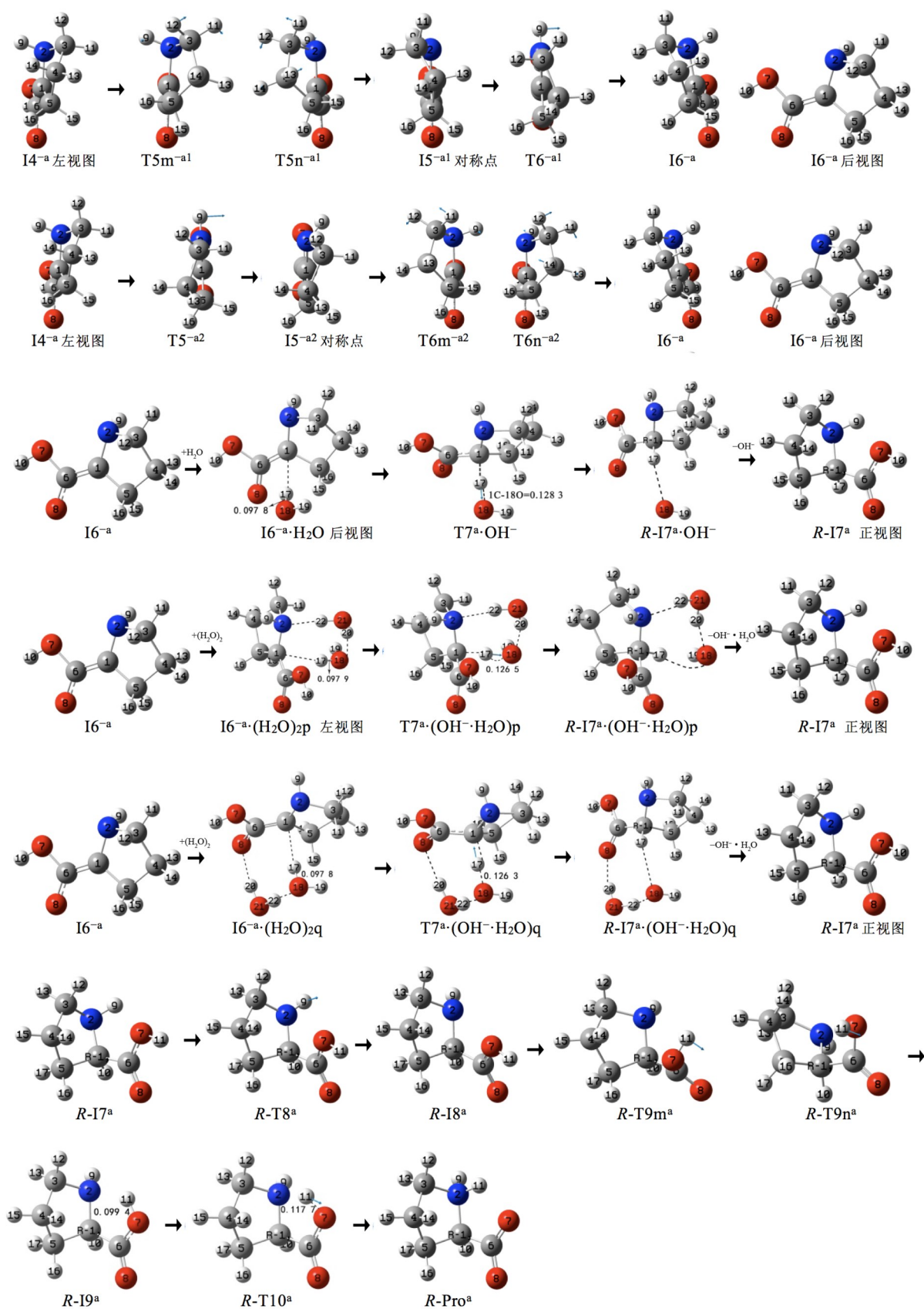


图 3 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 a 通道旋光异构的历程 (5~10 基元)

Fig. 3 The process of optical isomerization of proline in channel a under the action of hydroxyl anion (water clusters) (5 - 10 primitives)

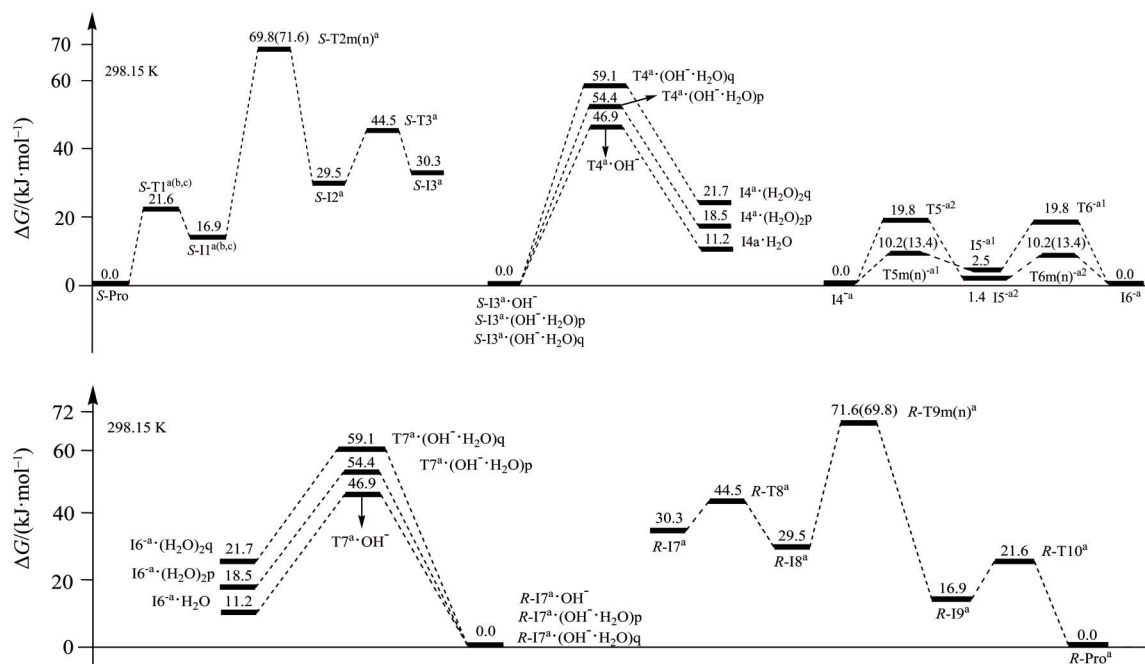


图 4 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 a 通道旋光异构反应的自由势能面

Fig. 4 The free energy potential surfaces of optical isomerization of proline in channel a under the action of hydroxyl anion (water clusters)

$I6^{-a}$ 的 α -碳抽取纸面里侧 2 个水分子簇的 q 情形。 $I6^{-a}\cdot(H_2O)_2q$ 经过渡态 $T7^a\cdot(OH^-\cdot H_2O)q$, $I6^{-a}$ 抽取 $(H_2O)_2$ 中的质子, 异构成 $R-I7^a\cdot(OH^-\cdot H_2O)q$, S-Pro 实现旋光异构。从 $I6^{-a}\cdot(H_2O)_2q$ 到 $T7^a\cdot(OH^-\cdot H_2O)q$, 18O—17H 键从 0.0978 nm 拉伸至 0.1263 nm, $T7^a\cdot(OH^-\cdot H_2O)q$ 产生的内禀能垒为 37.3 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

接下来是 $R-I7^a\cdot OH^-$ 、 $R-I7^a\cdot(OH^-\cdot H_2O)p$ 和 $R-I7^a\cdot(OH^-\cdot H_2O)q$ 经过碰撞过程, 解离成 $R-I7^a$ 、 OH^- 和 $OH^-\cdot H_2O$ 后 $R-I7^a$ 的继续异构。 $R-I7^a$ 经过第 8、9、10 三个基元反应, 异构成 S-Pro 的手性对映体, 在文献 [10] 中 a1 路径的第 7、8、9 基元已经讨论。与 1、2、3 基元相似, 只做一般讨论。

第 8 基元反应。 $R-I7^a$ 经过渡态 $R-T8^a$, 9H 从纸面外翻转到纸面内, 异构成 $R-I7^{a1}$, $R-T8^a$ 产生的内禀能垒为 14.2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 9 基元反应。 $R-I8^a$ 经过渡态 $R-T9^a$ 或 $R-T9^{a1}$, 7O—6C 俯视逆时针(或顺时针)旋转, 异构成 $R-I9^a$ 。 $R-T9^a$ 和 $R-T9^{a1}$ 产生的内禀能垒分别为 42.1 和 40.3 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

第 10 基元反应。 $R-I9^a$ 经过渡态 $R-T10^a$, 11H 从 7O 迁移到 2N, 异构成产物 $R-Pro^a$, S-Pro 实现了手性对映体转变的旋光异构。 $R-T10^a$ 产生的内禀能垒为 4.7 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

S-Pro 在 a 通道上的驻点构象及势能面关于 $I5^{-a1}$ 和 $I5^{-a2}$ 对称, 展现了手性对映体转变的对称美。

从图 4 可看出, $(OH^-\cdot H_2O)$ 作用下, 脯氨酸在 a 通道的旋光异构有两个决速步, 分别是第 2 基元和第 4 基元, 它们的内禀能垒分别是 52.9~54.7 和 46.9~59.1 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。因此, 脯氨酸在 a 通道旋光异构的决速步能垒为 46.9~59.1 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。从图 4 还可以看出, 镜像对称的第 4 和第 7 基元相比较, $(OH^-\cdot H_2O)$ 抽取 α -H 的能垒高于脯氨酸-碳负离子抽取 H_2O 的质子的能垒。由于正负反应能垒小于 40.0 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时反应物和产物可以共存 [22], 因此, 反应物是 S-Pro 和 S-I1^a 共存, 只是 S-Pro 的分布高, 产物是 R-I9^a 和 R-Pro^a 共存, 只是 R-Pro^a 的分布高。

2.1.2 b 通道 与 2.1.1 节相似, 镜像对称的 $OH^-\cdot H_2O$ 抽 α -H 和脯氨酸-碳负离子抽取 H_2O 的质子两个基元反应相比较, 前者的能垒高, 是反应的决速步。因此, 为节省篇幅, 本通道只讨论到 $OH^-\cdot H_2O$ 抽 α -H 的基元反应。b 通道的主要反应历程见图 5, 反应过程的势能面见图 6。

第 1 基元反应。同 2.1.1 节, 从略。

第 2 基元反应。与 2.1.1 节的第 3 基元反应相似, $S-I1^{a(b,c)}$ 经过渡态 $S-T2^b$, 10H 从纸面外侧翻转到纸面内, 异构成 $S-I2^b$, $S-T2^b$ 产生的内禀能垒为 19.7 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。 $S-T2^b$ 比 $S-T3^a$ 产生的能垒高些, 原因是从 $S-I1^{a(b,c)}$ 到 $S-T2^b$ 过程要克服来自 11H 的空间位阻。

第 3 基元反应。与 2.1.1 节第 4 基元的 $OH^-\cdot$

H₂O 抽 α-H 的过程相似, 也分为 OH⁻·H₂O 与 α-H 和氨基 N 氢键作用的 p 情形和 OH⁻·H₂O 与 α-H 和羰基 O 氢键作用的 q 情形。

OH⁻·H₂O 抽 α-H 的 p 情形。OH⁻·H₂O 与 S-I2^b 的 α-H 氢键和氨基 N 作用形成的 S-I2^b·(OH⁻·H₂O)_p, 经 H₂O 辅助 OH⁻ 抽 α-H 的过渡态 T3^b·(OH⁻·H₂O)_p, 异构成 I3^{-b}·(H₂O)_{2p}。从 S-I2^b·(OH⁻·H₂O)_p 到 T3^b·(OH⁻·H₂O)_p, 1C—9H 从 0.109 9 nm 拉伸至 0.137 0

nm, T3^b·(OH⁻·H₂O)_p 产生的能垒为 48.8 kJ·mol⁻¹。

OH⁻·H₂O 抽 α-H 的 q 情形。OH⁻·H₂O 与 S-I2^b 的 α-H 和羰基 O 氢键作用形成的 S-I2^b·(OH⁻·H₂O)_q, 经 H₂O 辅助 OH⁻ 抽 α-H 的过渡态 T3^b·(OH⁻·H₂O)_q, 异构成 I3^{-b}·(H₂O)_{2q}。从 S-I2^b·(OH⁻·H₂O)_q 到 T3^b·(OH⁻·H₂O)_q, 1C—9H 从 0.109 8 nm 拉伸至 0.136 2 nm, T3^b·(OH⁻·H₂O)_q 产生的能垒为 52.3 kJ·mol⁻¹。

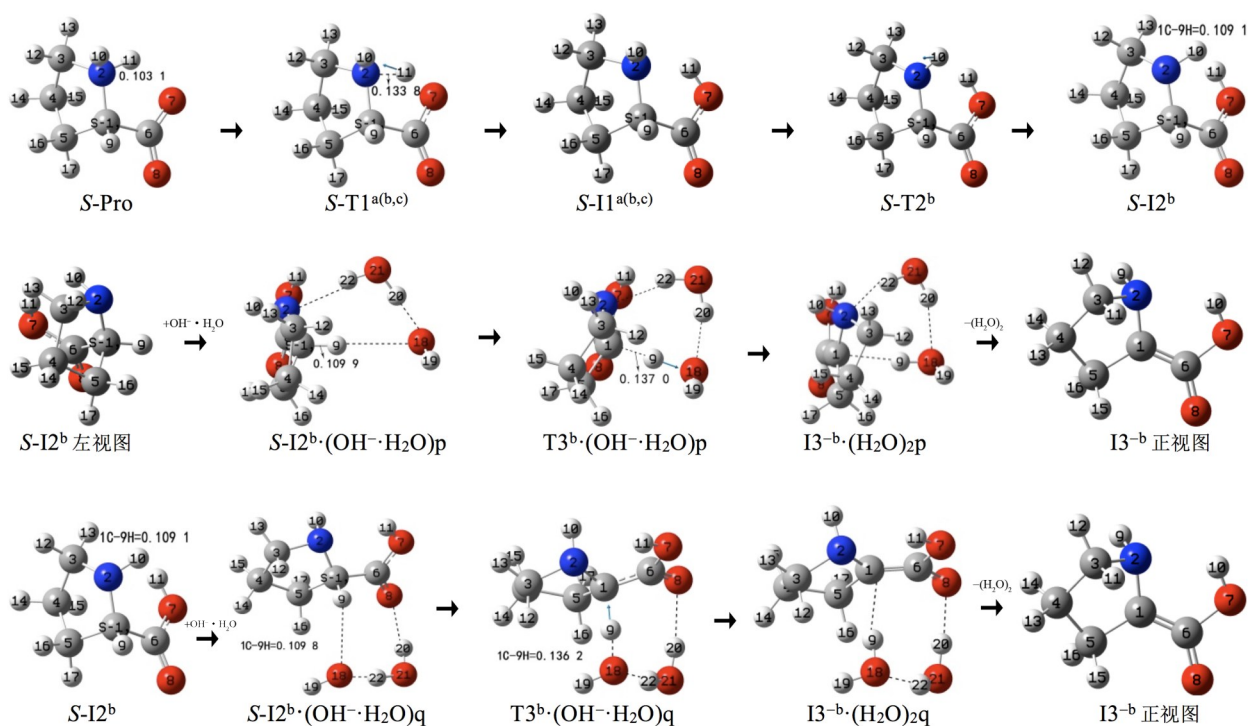


图 5 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 b 通道旋光异构决速步的历程

Fig. 5 The optical isomerization rate-determining process of proline in channel b under the action of hydroxyl anion (water clusters)

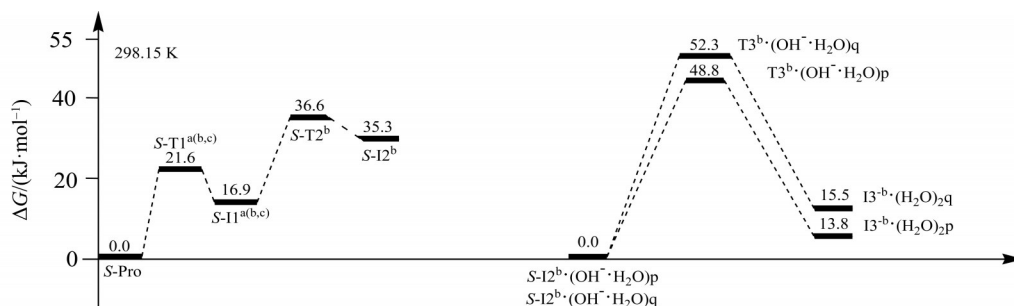


图 6 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 b 通道旋光异构反应主要过程的自由能势能面

Fig. 6 The free energy potential surfaces of proline in the main process of optical isomerization in channel b under the action hydroxyl anion (water clusters)

接下来是 I3^{-b}·(H₂O)_{2p} 和 I3^{-b}·(H₂O)_{2q} 的 (H₂O)₂ 解离得到的 I3^{-b} 的五元环和氨基氢 9H 的翻转异构。这类似于 2.1.1 节的第 5、6 基元, 能垒很低, 不再赘述。再接下来是脯氨酸-碳负离子抽取 (H₂O)₂

的质子, 得到 R-型中间体产物, S-Pro 实现旋光异构。类似于 2.1.1 节的第 7 基元, 与本通道的第 3 基元镜像对称, 正反应能垒为本通道第 3 基元副反应的能垒, 分别为 34.6 和 36.8 kJ·mol⁻¹, 不再赘述。

最后, *R*-型中间体产物经与第 2 和 1 基元镜像对称的过程, 异构成与 *S*-Pro 镜像对称的产物 *R*-Pro。

从图 6 及前面的讨论可知, $\text{OH}^- \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 作用下, 脯氨酸在 b 通道旋光异构的决速步是第 3 基元, 决速步内禀能垒为 $48.8 \sim 52.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。由于正负反应能垒小于 $40.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 时, 反应物和产物可以共存, 因此, 反应物是 *S*-Pro、*S*-I1^{a(b,c)} 和 *S*-I2^b 三者共存, *S*-Pro 的分布最高。

2.1.3 c 通道 与 2.1.2 节的讨论相似, 本通道只讨论 $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 抽 $\alpha\text{-H}$ 的基元反应。c 通道的主要反应历程见图 7, 反应过程的势能面见图 8。

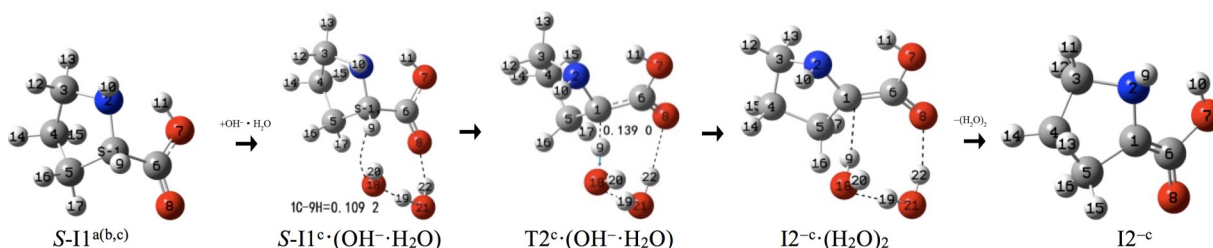


图 7 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 c 通道旋光异构决速步的历程

Fig. 7 The optical isomerization rate-determining process of proline in channel c under the action of hydroxyl anion (water clusters)

从图 8 及前面的讨论可知, $\text{OH}^- \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 作用下, 脯氨酸在 c 通道旋光异构的决速步是第 2 基元, 决速步的内禀能垒为 $58.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。由于正负反应能垒小于 $40.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 时, 反应物和产物可以共存, 因此, 在 c 通道反应物是 *S*-Pro 和 *S*-I1^{a(b,c)} 共存, *S*-Pro 的分布高。

2.2 羟基负离子(水分子簇)作用下 *S*-Pro 在 d 通道的旋光异构

d 通道的反应历程见图 9, 反应过程的势能面见图 10。

第 1 基元反应。此基元与 2.1.3 节的第 2 基元相似, $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 与 *S*-Pro 的 $\alpha\text{-H}$ 和羰基 O 氢键作用

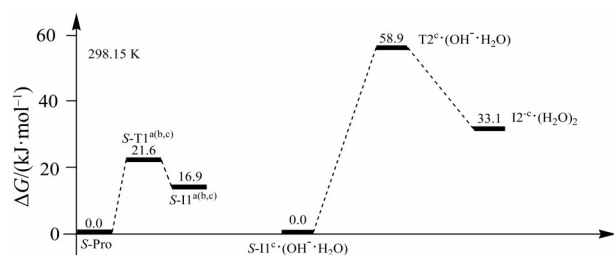


图 8 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在 c 通道旋光异构反应主要过程的自由能势能面

Fig. 8 The free energy potential surfaces of proline in the main process of optical isomerization in channel c under the action hydroxyl anion (water clusters)

第 1 基元反应。同 2.1.1 节, 从略。

第 2 基元反应, $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 抽 *S*-I1^{a(b,c)} 的 $\alpha\text{-H}$ 的过程。本基元类似于 2.1.2 节的 $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 抽 $\alpha\text{-H}$ 的 q 情形。 $\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 与 *S*-I1^c 的 $\alpha\text{-H}$ 和羰基 O 氢键作用形成 *S*-I1^c · ($\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$), 经过渡态 $\text{T2}^c \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$, OH^- 抽取 $\alpha\text{-H}$, 形成 $\text{I2}^c \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ 。从 *S*-I1^c · ($\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$) 到 $\text{T2}^c \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$, 1C—9H 键从 0.1092 nm 拉伸至 0.1390 nm , $\text{T2}^c \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$ 产生的内禀能垒为 $58.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

$\text{I2}^c \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ 的 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 解离得到的 I2^c 的异构, 与 2.1.2 节后面的讨论相似, 不再赘述。

形成的 *S*-Pro^d · ($\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$), 经过渡态 $\text{T1}^d \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$, OH^- 抽取 $\alpha\text{-H}$, 9H 从 1C 迁移到 18O, 异构成 $\text{I1}^d \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ 。从 *S*-Pro^d · ($\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$) 到 $\text{T1}^d \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$, 1C—9H 键从 0.1089 nm 拉伸至 0.1475 nm , 断裂, $\text{T1}^d \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$ 产生的内禀能垒为 $70.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

接下来的过程是 $\text{I1}^d \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ 的 2 聚水解离出去, 形成 I1^d 五元环的异构。

第 2 基元反应。 I1^d 经五元环的 3 个亚甲基翻转的过渡态 T2^d , 亚甲基 14H—4C—13H 从五元环左侧异构到右侧, 二面角 2N—3C—4C—5C 从 30.8° 变为 -39.3° , 异构成 I2^d 。从 I1^d 到 T2^d , 二面角 2N—3C—4C—5C 从 30.8° 变为 -9.9° , T2^d 产生的内禀能垒为 $6.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

第 3 基元反应。 I2^d 经 1C 左右翻转的过渡态 T3^d , 1C 向右运动, 同时带动 3 个亚甲基团从 1C—6C—7O—8O 的左侧翻转 to 右侧, 二面角 1C—2N—5C—6C 从 -26.3° 变为 29.3° , 形成 I3^d 。从 I2^d 到 T3^d , 二面角 1C—2N—5C—6C 从 -26.3° 变为 1.8° , T3^d 产生的内禀能垒为 $7.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。结构分析表明, I3^d 和 I1^d 镜像对称。

第 4 基元反应。 I3^d 与 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 氢键作用形成的络合物 $\text{I3}^d \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$, 经与第一基元镜像对称的过程, 异构成产物络合物 *R*-Pro^d · ($\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$)。 $\text{I3}^d \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ 经 I3^d 抽 $(\text{H}_2\text{O})_2$ 的质子的过渡态 $\text{T4}^d \cdot (\text{OH}^- \cdot \text{H}_2\text{O})$

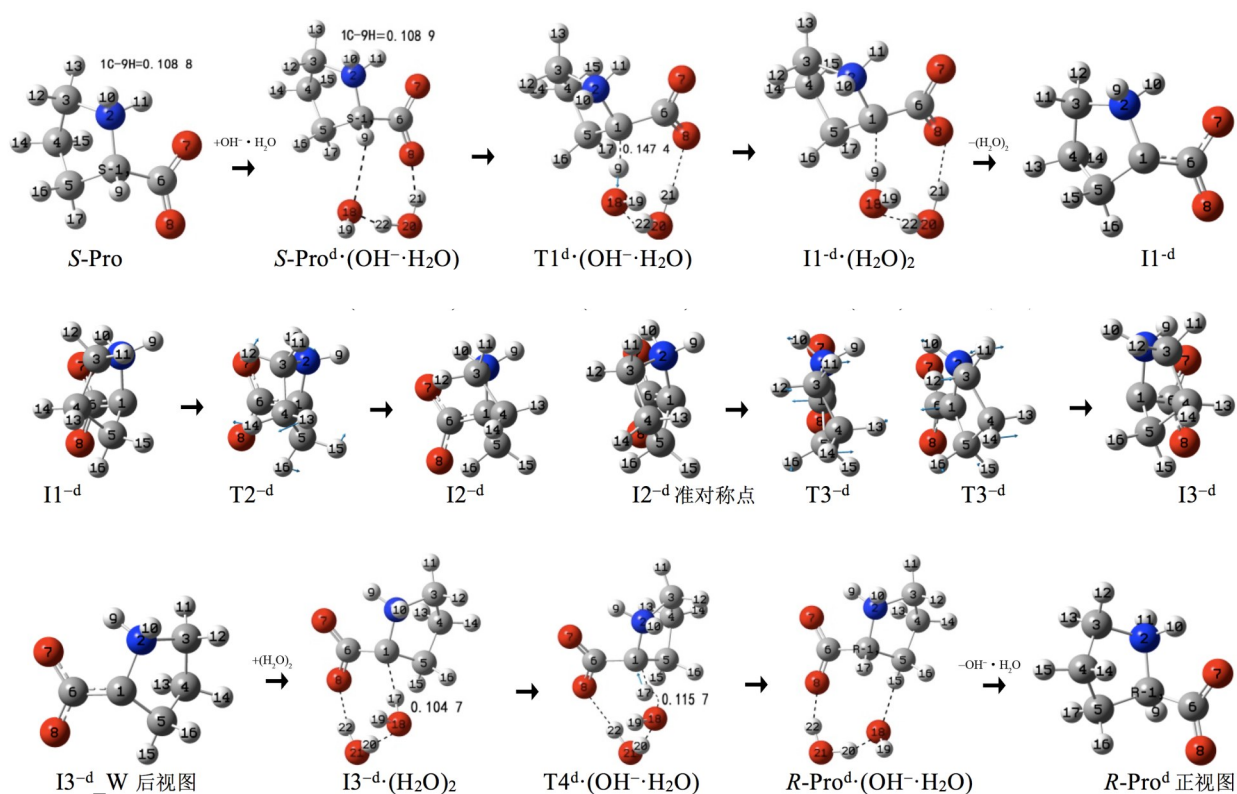


图9 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在d通道旋光异构的历程

Fig. 9 The process of optical isomerization of proline in channel d under the action of hydroxyl anion (water clusters)

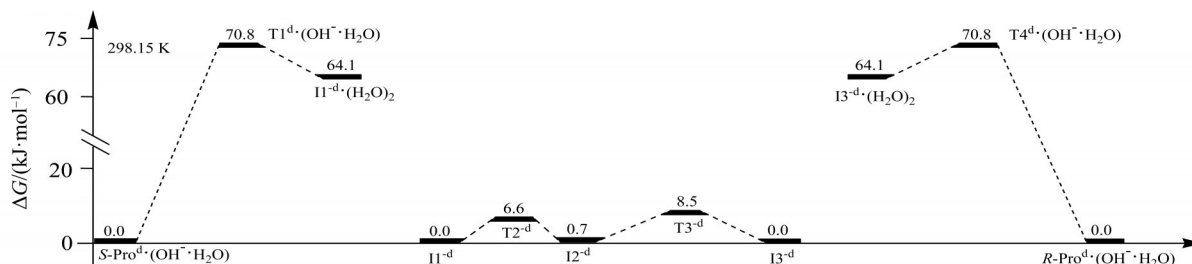


图10 羟基负离子(水分子簇)作用下脯氨酸在d通道旋光异构反应的自由能势能面

Fig. 10 The free energy potential surfaces of optical isomerization of proline in channel d under the action of hydroxyl anion (water clusters)

H_2O), 异构成 $R\text{-Pro}^d \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})$ 。从 $\text{I}3^d \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ 到 $\text{T}4^d \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})$, 18O—17H 键从 0.1046 nm 拉伸至 0.1157 nm, $\text{T}4^d \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})$ 产生的内禀能垒为 6.7 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。 $R\text{-Pro}^d \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})$ 的 $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 与 $R\text{-Pro}^d$ 的氢键解离, 得到 $R\text{-Pro}^d$, $S\text{-Pro}$ 在 d 通道实现手性对映体转变的旋光异构。

从图 10 可知, $\text{OH} \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 作用下, $S\text{-Pro}$ 在 d 通道旋光异构的决速步是第 1 基元反应, 决速步的内禀能垒为 70.8 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

综合前面的讨论可知, $\text{OH} \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 抽取 $\alpha\text{-H}$ 导致 $S\text{-Pro}$ 旋光异构的能垒为 46.9~70.8 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 比水液相下 $S\text{-Pro}$ 旋光异构优势通道的能垒 101.9 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 大幅降低, 说明 OH 对脯氨酸的旋光异构有很

好的催化作用。46.9~70.8 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 的能垒小于温和反应能垒 80.0 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [22], 因此, 水液相下 OH^- 存在时脯氨酸很容易消旋。

3 结论

采用密度泛函理论的 M06-2X 和 MN15 方法与自洽反应场理论的 SMD 模型方法, 研究了 $\text{OH} \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 抽取 $\alpha\text{-H}$, 而后脯氨酸-碳负离子抽取 H_2O 的质子, $S\text{-Pro}$ 旋光异构的势能面, 得到如下结论:

1) $S\text{-Pro}$ 异构成中性亚氨基酸后, $\text{OH} \cdot (\text{H}_2\text{O})$ 抽取 $\alpha\text{-H}$, 而后脯氨酸-碳负离子抽取 H_2O 的质子的反应通道具有优势, $S\text{-Pro}$ 消旋反应能垒在 46.9 至 59.1 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

2) $\text{OH}\cdot(\text{H}_2\text{O})$ 直接抽取 S-Pro 的 $\alpha\text{-H}$, 而后脯氨酸-碳负离子抽取 H_2O 的质子的反应通道略具劣势, S-Pro 消旋反应能垒为 $70.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

结果表明, 水液相下 OH^- 存在时脯氨酸很容易旋光异构, 碱性环境不利于生命体健康。

参考文献:

- [1] 漆剑. *L*-脯氨酸和 *L*-缬氨酸构型转换的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2006.
- [2] 房芳. *L*-脯氨酸催化的不对称 Aldol 缩合反应实验设计[J]. 化学教育, 2018, 39(2): 49-52.
- [3] 袁书清, 李丽, 曾鸿耀. *L*-脯氨酸催化的香豆素-3-羧酸的“一锅法”合成[J]. 化学研究与应用, 2017, 29(7): 1012-1018.
- [4] ULRICH E, GERHARD S, RUDOLF W. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1971, 10(7): 496-497.
- [5] KENJI H, AKIKO M, KIYOSHI Z. *D*-amino acids in mammals and their diagnostic value [J]. *Journal of Chromatography B*, 2002, 781(1/2): 73-91.
- [6] NORIKO F. *D*-Amino acids in living higher organisms [J]. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, 2002, 32(1): 103-127.
- [7] HAMASE K, INOUE T, MORIKAWA A, et al. Determination of free *D*-proline and *D*-leucine in the brains of mutant mice lacking *D*-amino acid oxidase activity [J]. *Analytical Biochemistry*, 2001, 298(2): 253-258.
- [8] 吕俊, 郭四化, 许文松. *L*-脯氨酸的消旋及不对称转化法合成 *D*-脯氨酸[J]. 江南大学学报(自然科学版), 2004, 3(3): 306-309.
- [9] 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.
- [10] 刘军, 潘宇, 李加欢, 等. 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), 2020, 66(6): 572-582.
- [11] 赵晓波, 佟华, 杨晓翠, 等. 水环境下氢氧根水分子团簇催化赖氨酸旋光异构及羟自由基致损伤的机理[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2018, 57(5): 88-97.
- [12] 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.
- [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] 乔朝阳, 闫红彦, 孙永清, 等. 水液相环境下氢氧根催化天冬氨酸手性对映体转变及质子的作用[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2020, 59(1): 144-153.
- [15] 王野, 庄严, 姜春旭, 等. 水液相环境下氢氧根离子催化苯丙氨酸分子手性对映体转变及质子的作用[J]. 武汉大学学报(理学版), 2020, 66(1): 32-42.
- [16] 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.
- [17] MARENICH A V, CRAMER C J, TRUHLAR D G. 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] YU H S, HE X, LI S L, et al. MN15: A Kohn-Sham global-hybrid exchange-correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent [J]. *Chemical Science*, 2016, 7: 5032.
- [21] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. *Gaussian 16 Revision C. 01* [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian, Inc, 2019.
- [22] 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.