

生理环境下双 α -Ala 螯合 Ca(II) 手性转变的密度泛函理论

姜春旭¹, 张雪娇¹, 赵宇¹, 陈静思², 吴铁丽³, 王佐成⁴, 杨应¹

(1. 白城师范学院理论计算中心, 吉林白城 137000; 2. 白城医学高等专科学校临床医学院, 吉林白城 137000;
3. 齐齐哈尔市龙沙区医联门诊部, 黑龙江齐齐哈尔 161000; 4. 海南科技职业大学医药学院, 海口 571126)

摘要: 采用密度泛函理论(DFT)的 M06-2X 和 MN15 方法, 研究双 α -丙氨酸螯合 Ca(II) 配合物 $(\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 的手性转变机理。结果表明, $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 的手性转变经历 2 个过程: 首先, $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 中的一个 $\alpha\text{-Ala}$ 从 S 型异构成 R 型, 得到 R-异 $\alpha\text{-Ala}$ 钙 ($R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca(II)}$); 其次, $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca(II)}$ 中的 S- $\alpha\text{-Ala}$ 再异构成 R- $\alpha\text{-Ala}$, 得到 $(R\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 。在隐性溶剂效应下, $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 异构成 $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca(II)}$ 的速控步能垒为 221.5 kJ/mol, 由 H 自手性 C 向 N 转移的过渡态产生, 显性溶剂效应下该能垒降至 93.1 kJ/mol; $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca(II)}$ 异构成 $(R\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 的速控步能垒为 233.8 kJ/mol, 由 H 自手性 C 向 N 转移的过渡态产生, 显性溶剂效应下该能垒降至 116.7 kJ/mol。因此, 生理环境下 $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 的手性转变速率很慢, 双 $\alpha\text{-Ala}$ 螯合钙可安全用于生命体补充钙元素和 $\alpha\text{-Ala}$ 。

关键词: 二价钙; α -丙氨酸; 手性转变; 密度泛函; 自洽反应场; 过渡态; 自由能垒

中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-5489(2025)04-1192-13

DFT of Chiral Transition of Bis- α -Ala Chelated Ca(II) in Physiological Environment

JIANG Chunxu¹, ZHANG Xuejiao¹, ZHAO Yu¹, CHEN Jingsi²,
WU Tiel³, WANG Zuocheng⁴, YANG Ying¹

(1. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, Jilin Province, China;
2. College of Clinical Medicine, Baicheng Medical College, Baicheng 137000, Jilin Province, China;
3. Medical Outpatient Department of Longsha District of Qiqihar, Qiqihar 161000, Heilongjiang Province, China;
4. College of Medicine, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, China)

Abstract: We studied the chiral transition mechanism of the bis- α -alanine chelating Ca(II) complex $(\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ by using the M06-2X and MN15 methods of density functional theory (DFT). The results show that the chiral transition of $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ undergoes two processes: Firstly, one of the $\alpha\text{-Ala}$ in $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ isomerizes from the S-type to the R-type to obtain $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca(II)}$. Secondly, the S- $\alpha\text{-Ala}$ in $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca(II)}$ isomerizes again to R- $\alpha\text{-Ala}$ to obtain $(R\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$. The

收稿日期: 2024-10-15.

第一作者简介: 姜春旭(1988—), 男, 汉族, 博士, 副教授, 从事计算机应用化学计算的研究, E-mail: jcx@bcnu.edu.cn. **通信作者简介:** 王佐成(1963—), 男, 汉族, 硕士, 教授, 从事计算化学的研究, E-mail: wangzc188@163.com; 杨应(1982—), 男, 汉族, 硕士, 讲师, 从事计算化学的研究, E-mail: yangying@bcnu.edu.cn.

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目(批准号: JJKH20240033KJ)和吉林省自然科学基金(批准号: YDZJ202401628ZYTS).

free energy barrier for the $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ isomerization to the $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ tachycritical step under the implicit aqueous solvent is 221.5 kJ/mol from the transition state where the H proton migrates from the chiral C atom to the N atom, the free energy barrier drops to 93.1 kJ/mol in dominant aqueous solvent. The free energy barrier for the $R\text{-allo-}\alpha\text{-Ala} \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ isomerization to $(R\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ tachycritical step is 233.8 kJ/mol for the implicit aqueous solvent from the transition state where the H proton migrates from the chiral C atom to the N atom, the free energy barrier drops to 116.7 kJ/mol in the dominant aqueous solvent. Therefore, the chiral transition rate of $(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ is slow in physiological environments, and bis- α -Ala chelate calcium can be safely used for supplementation of living organisms with elemental calcium and α -Ala.

Keywords: divalent calcium; α -alanine; chiral transition; density functional; self-consistent reaction field; transition state; free energy barrier

钙在体内以二价态离子形态(Ca(II))存在,其对骨细胞、骨骼、血管的形成和再生作用重大^[1],如钙可促进牙周膜的干细胞增殖^[2],对心脏跳动的规律性^[3]以及维持生命正常功能都有重要作用^[4-5].目前补钙剂多为碳酸钙和葡萄糖酸钙,临床试验表明,碳酸钙可致肾脏部位结石和胃肠道功能紊乱,葡萄糖酸钙可使体内短期Ca(II)过多而产生不适及高血糖症^[6].Ca(II)很难被生命体单独吸收,吸收Ca(II)的过程先是其在小肠内与氨基酸相遇形成钙的氨基酸配合物,然后被吸收^[7].氨基酸钙配合物更易被吸收,同时还可补充氨基酸^[8].氨基酸金属配合物远小于无机盐的电离速率^[9],服用后体内金属浓度不会过高.金属元素与氨基酸均为人体所需,利用氨基酸金属配合物可同补金属元素和氨基酸^[10]. α -丙氨酸(α -alanine, α -Ala)是生命体内重要且结构最简单的手性氨基酸.根据其旋光性分为左旋体 $L\text{-}\alpha\text{-Ala}$ 和右旋体 $D\text{-}\alpha\text{-Ala}$,根据构型分为 $S\text{-}\alpha\text{-Ala}$ (S 型- α -丙氨酸)和 $R\text{-}\alpha\text{-Ala}$ (R 型- α -丙氨酸)两种手性对映体.在生命体内为有生物活性的 $L\text{-}\alpha\text{-Ala}$ (优构体),它对葡萄糖代谢有较好的促进作用,临床上利用它治疗低血糖^[11].因此,可用 $(\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ (简写为 $A_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$)同补 α -Ala 和钙.

$(S\text{-}\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ (简写为 $S\text{-}A_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$)具有双 S -手性,分子不同手性使其药理作用差别巨大,通常手性分子的一种异构体(左或右旋体)有生物活性,但其手性异构体却可能有毒副作用^[12-13].如右“沙利度胺”有止吐镇静作用,但左“沙利度胺”可使胎儿致畸^[14].手性药的优构体向劣构体转变速率对其安全性和疗效有重要影响,因此研究手性分子的手性转变机理对安全使用它们有重要意义.

基于氨基酸金属配合物在生命体的手性转变是其可否用于临床的重要依据,人们进行了大量研究:Mg和Na的赖氨酸配合物手性转变研究^[15-16]表明,它们手性异构能垒分别为106.0,117.0 kJ/mol;Ca,Se,K,Cu,Ni的 α -Ala配合物手性转变研究^[17-21]表明,它们手性异构能垒分别为145.0,155.6,139.0,140.1,92.6 kJ/mol;Ca,Mg,Na和K的苯丙氨酸配合物手性转变研究^[22-25]表明,它们手性异构能垒分别为108.0~117.6,108.1~111.5,111.7~122.0,111.7~122.0 kJ/mol;Cu的双 α -Ala配合物手性转变研究^[26]表明,双 α -Ala铜手性异构能垒为113.3 kJ/mol.因此不同金属的同种氨基酸配合物的手性异构能垒差异较大.

文献^[27-29]研究表明,Ca(II),Cu(II)等 α -Ala配合物主要以双 α -Ala螯合金属离子的构型存在,目前关于双氨基酸螯合钙的手性转变研究尚未见文献报道. α -Ala是最简单的手性氨基酸,研究生理环境下双 α -Ala螯合钙的手性转变,对其安全用于生命体同补 α -Ala和Ca有重要意义,对双 α -Ala的其他主族金属配合物以及其他复杂双氨基酸金属配合物的手性转变研究均有重要意义.基于此,本文对 $(\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 的手性转变进行研究.

1 计算方法

采用M06-2X泛函^[30],考虑到体系存在弱作用,在6-311+G(d,p)基组^[20]下,在310.15 K, 1.013×10^5 Pa的体内水环境,对 $(\alpha\text{-Ala})_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 的手性转变过程驻点物种全优化.通过对过渡态^[31]的内禀反应坐标(IRC)计算^[32],确认其与期待的稳定点连接.用MN15^[33]泛函,在6-311++

G(5df,4pd)基组下计算高水平电子能. 对结构优化及单点能计算的水溶剂效应均采用 SMD 模型(solvation model based on density)^[34]处理. 总自由能是自由能热校正与单点能的加和.

2 个 S- α -Ala 整合 1 个 Ca²⁺ 形成的矩形四配位配合物记作 S-A₂→Ca(II). 为方便讨论, 对于 2 个 α -Ala(含中间体)的 Ca²⁺ 配合物(含中间体), 若其中 1 个 α -Ala(含中间体)失去手性, 则整个体系不标记手性; 2 个 S- α -Ala(含中间体)的其中 1 个变成 R 手性, 整个体系命名为 R-异 α -Ala→Ca(II) 或 R-异中间体金属配合物, 记作 R-allo-A₂→Ca(II) 或 R-allo-INT; 第一个 S 手性过渡态记作 S-T1, 其 S 手性中间体产物记作 S-I1; 第 4 个无手性过渡态记作 T4; 2 个 S- α -Ala 都实现了手性转变的第 x 个过渡态记作 R-T _{x} , 第 x 个中间体记作 R-I _{x} ; 一个 H₂O 分子用 W 表示, 2 个水簇(2 聚水)用 W₂ 表示; 2 个水簇与 S-I2 氢键作用, 记作 S-I2←2W·W₂, 4 个 H₂O 分子与 S-I2 的 Cu(II) 配位键作用的物种记作 S-I2←4W·W2a(b); 其他体系表示法与此相似.

采用基于自然键轨道(NBO)理论的 NBO5.0 程序计算驻点各原子的自然布居分析(NPA)电荷; 采用基于分子中原子理论(AIM)的 AIM 2000 程序^[35]计算驻点原子间的键(BCP)和环临界点(RCP)电荷密度 ρ_{BCP} , ρ_{RCP} 及其 Laplace 值($\nabla^2\rho$). 所有计算均采用 Gaussian16 程序^[36]完成.

2 结果与讨论

计算表明, 双 α -Ala 的 Ca(II) 配合物是 α -Ala 与 Ca(II) 双齿配位, 比单齿配位更稳定, 优化的 S-A₂→Ca(II) 及其手性对映体 R-A₂→Ca(II) 的稳定性构型如图 1 所示.

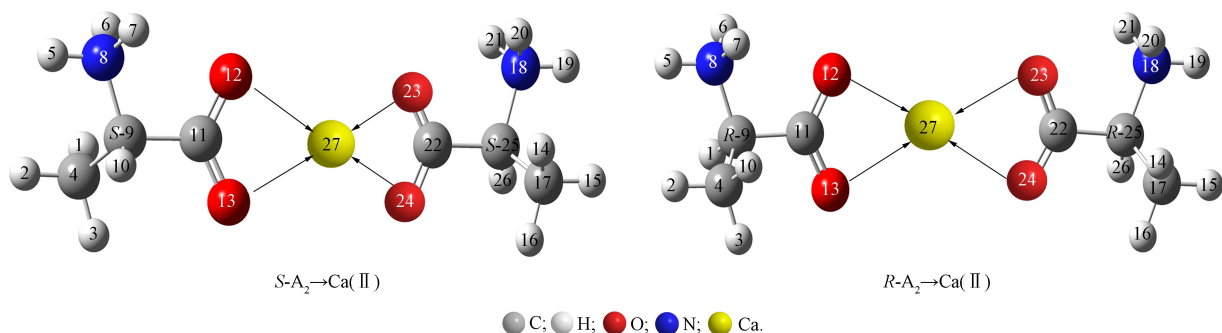


图 1 双 α -Ala 整合 Ca²⁺ 对映体的稳定构型

Fig. 1 Stable configurations of enantiomers of bis- α -Ala chelated Ca²⁺

S-A₂→Ca(II) 手性异构为 R-A₂→Ca(II) 的过程分为两个阶段: 首先, S-A₂→Ca(II) 中的一个 S- α -Ala 异构为 R- α -Ala, 得到第一阶段产物 R-allo-A₂→Ca(II); 其次, R-allo-A₂→Ca(II) 中的 S- α -Ala 再异构为 R- α -Ala, 得到 S-A₂→Ca(II) 的手性转变产物 R-A₂→Ca(II). S-A₂→Ca(II) 异构为 R-allo-A₂→Ca(II) 有两种方式: 1) S-A₂→Ca(II) 中一个 S- α -Ala 的 H 质子以 O 为桥迁移; 2) H 质子以 N 为桥迁移(该通道是 S- α -Ala 氨基上的一个 H 质子先向 O 原子迁移). R-allo-A₂→Ca(II) 向 R-A₂→Ca(II) 的异构过程相似于 S-A₂→Ca(II) 向 R-allo-A₂→Ca(II) 异构, 是 R-allo-A₂→Ca(II) 中的 S- α -Ala 向 R- α -Ala 异构过程.

文献[12-13,15-26]研究表明, α -Ala 及其金属配合物手性转变均是 H 质子以 N 为桥迁移的反应通道具有优势. 文献[26,37-38]研究表明, 水簇与底物氢键及配位作用对非氢迁移能垒影响非常小.

2.1 S-A₂→Ca(II) 向 R-allo- α -A₂→Ca(II) 的异构

2.1.1 隐性溶剂效应

隐性溶剂效应下 S-A₂→Ca(II) 向 R-allo-A₂→Ca(II) 异构反应的历程如图 2 所示, 反应势能面如图 3 所示.

第 1 基元. 首先, S-A₂→Ca(II) 的 C11—O13—Ca27 键角从 92.6° 增至 103.9°, 形成 C11—O13—Ca27 键角剪式振动的过渡态 S-T1, S-T1 产生的能垒仅为 0.4 kJ/mol. 其次, 越过 S-T1, C11—O13—Ca27 键角从 103.9° 增至 119.6°, 左侧的 S-Ala 与 Ca(II) 从二配位变为一配位, S-A₂→Ca(II) 异构为 S-I1.

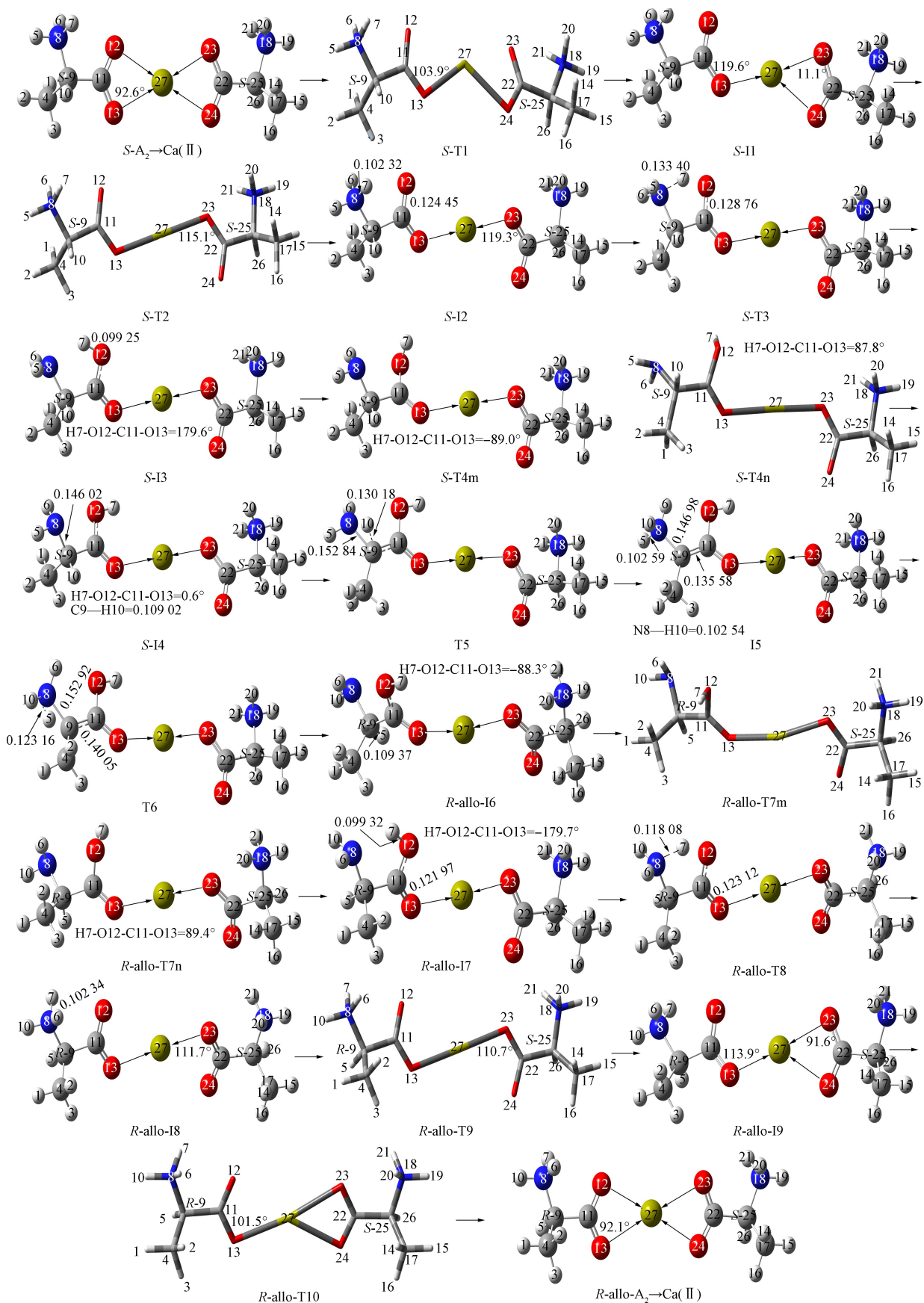


图 2 $S\text{-}A_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 向 $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 异构历程

Fig. 2 Process of $S\text{-}A_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ to $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ isomerization

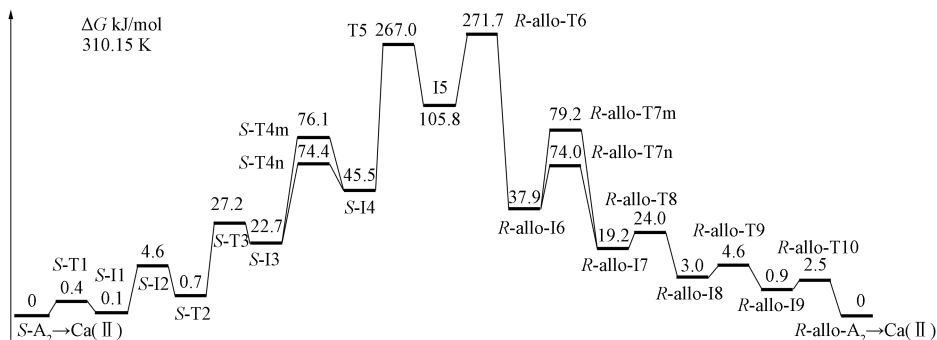


图 3 $S-A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 $R\text{-allo-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构的势能面

Fig. 3 Potential energy surface for isomerization of $S-A_2 \rightarrow Ca(II)$ to $R\text{-allo-}A_2 \rightarrow Ca(II)$

第 2 基元. 首先, S-I1 的 C22—O23—Ca27 键角从 91.1° 增至 115.1° , 形成键角 C22—O23—Ca27 剪式振动的过渡态 S-T2, S-T1 产生的能垒仅为 4.5 kJ/mol . 其次, 越过 S-T2, C22—O23—Ca27 键角从 115.1° 增至 119.3° , 右侧的 S-Ala 与 Ca(II) 从二配位变为一配位, S-I1 异构成 S-I2. 至此, $S-A_2 \rightarrow Ca(II)$ 从矩形四配位变为线型二配位.

第 3 基元. 首先, S-I2 的 N8—H7 键长从 0.10232 nm 拉伸至 0.13340 nm , 形成 H7 在 N8 和 O12 之间迁移的过渡态 S-T3, S-T3 产生的能垒为 26.5 kJ/mol . 其次, 越过 S-T3, H7 向 O12 迁移, H7 与 O12 共价键形成(键长为 0.09925 nm)后, S-I2 异构成 S-I3.

第 4 基元. 首先, S-I3 的 O12—C11 俯视逆(或顺)时针旋转, 二面角 H7-O12-C11-O13 从 179.6° 变为 -89.0° 或 87.8° , 形成过渡态 S-T4m(或 S-T4n), 其能垒分别为 $53.4, 51.7 \text{ kJ/mol}$. 其次, 越过 S-T4m 或 S-T4n, 二面角 H7-O12-C11-O13 变为 0.6° , S-I3 异构成 S-I4. 左侧 Ala 的羧基从反式变为顺式结构.

第 5 基元. 首先, S-I4 的 C9—H10 从 0.10902 nm 拉伸至 0.13018 nm , ρ_{BCP} 从 0.28343 降至 0.15376 , $\nabla^2\rho$ 始终为负, C9—H10 共价键作用大幅度变弱; C9—N8 从 0.14602 nm 拉伸至 0.15284 nm , ρ_{BCP} 从 0.26663 降至 0.21912 , $\nabla^2\rho$ 始终为负值, C9—N8 共价键作用变弱; 二面角 N8-C9-C4-C11(左侧 Ala 的骨架)从 123.8° 增加到 154.3° ; 二面角 O12-C11-C9-N8 从 -31.1° 变为 7.7° , C11—C9 右视逆时针旋转 38.8° ; 形成无手性的过渡态 T5, 其产生的能垒为 211.5 kJ/mol . 其次, 越过 T5, H10 迁移至 N8, 通过 H10—N8 共价键作用, 键长为 0.10254 nm , ρ_{BCP} 为 0.26356 , $\nabla^2\rho$ 为负值, S-I4 异构成无手性的中间体 I5(左侧 Ala 的 C9 从 sp^3 变为 sp^2 杂化).

第 6 基元. I5 的 N8—H5, C9—N8 和 C9—C11 分别从 $0.10295, 0.14698, 0.13558 \text{ nm}$ 变为 $0.12316, 0.15292, 0.14005 \text{ nm}$, N8—H5, C9—N8 和 C9—C11 共价作用减弱; 二面角 N8-C9-C4-C11 从 179.5° 变为 153.7° ; 形成过渡态 T6, 其能垒为 165.9 kJ/mol . 其次, 过渡态 T6 中 H5 从 N8 迁移至 C9, C9 成为 R 手性碳, I5 异构成 R-allo-I6, 至此, $S-A_2 \cdot Ca(II)$ 左侧的 Ala 实现了手性转变.

第 7 基元. 首先, R-allo-I6 的二面角 H7-O12-C11-O13 从 0.5° 变为 88.3° (或 89.4°), O12—C11 俯视逆(或顺)时针旋转, 形成过渡态 R-allo-T7m(或 R-allo-T7n). 二者能垒分别为 $41.3, 36.1 \text{ kJ/mol}$. 其次, 越过 R-allo-T7m 或 R-allo-T7n, 二面角 H7-O12-C11-O13 变为 179.9° , R-allo-I6 异构成 R-allo-I7.

第 8 基元. 首先, R-allo-I7 的 O12—H7 和 C11—O13 键长分别从 $0.09932, 0.12197 \text{ nm}$ 拉伸至 $0.11808, 0.12312 \text{ nm}$, 形成过渡态 R-allo-T7, 其能垒仅为 4.8 kJ/mol . 其次, 越过 R-allo-T7, H7 质子沿虚频振动的负方向继续向 N8 迁移, 当 N8 和 H7 的距离为 0.10234 nm 时, 形成 N8—H7 共价键, R-allo-I7 异构成 R-allo-I8.

第 9 基元. 首先, R-allo-I8 的 Ca27—O23—C22 键角从 111.7° 减小至 110.7° , 形成 Ca27—O23—C22 三原子剪式振动的过渡态 R-allo-T9, R-allo-T9 产生的能垒仅为 1.6 kJ/mol . 其次, 越过 R-allo-T9, Ca27, O23 和 C22 三原子沿过渡态虚频振动的负向振动, 当 Ca27—O23—C22 键角从 110.7° 减小至 91.6° 时, 右侧的 Ala 和 Ca(II) 从一配位变成二配位, R-allo-I8 异构成 R-allo-A \cdot Ca(II).

第10基元. 首先, R -allo-I9的Ca27—O13—C11键角从113.9°减小至101.5°, 形成Ca27—O13—C11三原子剪式振动的过渡态 R -allo-T10, R -allo-T10产生的能垒仅为1.6 kJ/mol. 其次, 越过 R -allo-T10, Ca27, O13和C11三原子沿过渡态虚频振动的正向振动, 当Ca27—O13—C11键角从101.5°减小至92.1°时, 左侧的Ala和Ca(II)从一配位变成二配位(此时的两个Ala和Ca(II)均是矩形四配位), R -allo-I9异构成 R -allo-A·Ca(II). 至此, S -A₂→Ca(II)中左侧的 S -Ala异构成与其准对称的手性对映体 R -Ala, S -A₂→Ca(II)异构成稳定产物 R 异Ala钙配合物, 记作 R -allo-A₂→Ca(II).

由图3可见: S -A₂→Ca(II)向 R -allo-A₂→Ca(II)异构的第1速控步是第5基元反应过程, 第1速控步的反应能垒为233.8 kJ/mol; 第2速控步是第6基元反应过程, 该速控步的反应能垒为161.2 kJ/mol. 第1速控步的反应能垒远高于极限能垒167.8 kJ/mol^[39], 表明水极性作用下 S -A₂→Ca(II)向 R -allo-A₂→Ca(II)的异构反应不能进行.

2.1.2 显性水溶剂效应下 S -A₂→Ca(II)向 R -allo-A₂→Ca(II)异构的速控步

文献[26,38]研究表明, 在显性和隐性水溶剂效应下, α -Ala金属配合物体系手性转变反应的速控步相同, 因此, 根据前面的讨论可知: 显性水溶剂效应下 S -A₂→Ca(II)向 R -allo-A₂→Ca(II)异构的速控步为 S -I4→T5→I5. 水分子及水簇与驻点的Ca(II)配位, 同时还与驻点氢键作用传递H质子. Ca(II)满配是8配位, S -I4→T5→I5相关驻点的Ca(II)已经是2配位, Ca(II)还可与1~6个水分子配位. 文献[39-41]研究表明, 不做H质子转移的与底物氢键作用的水簇对体系的H迁移反应能垒影响很小, 氨基酸金属配合物体系配位的水分子个数改变对H迁移反应能垒影响很小. 本文计算表明, 水分子配位对H迁移反应的能垒几乎没有影响, 使H迁移反应能垒大幅度降低的是与中间体反应物氢键作用传递H质子的水簇. 因此, 不考虑不做H质子转移的与底物氢键作用的水簇. 由于水分子会优先与中间体反应物的Ca(II)配位(配位键强于氢键)以及水分子的配位对相关H迁移反应的能垒几乎没有影响, 因此对 S -I4→T5→I5过程只讨论4W与Ca(II)配位的情况. 文献[26,38,40-41]研究表明: 在氨基酸金属配合物体系中, 当W₂做H迁移媒介时, H在C和O以及C和N间迁移能垒低于1个水分子和3个及3个以上H₂O分子做H迁移媒介的情况(原因是1个水分子和更大的水簇做H迁移媒介时过渡态不成环, 导致H迁移反应能垒增高). 下面研究2个水分子簇(W₂)做H质子迁移媒介的情况.

在显性水溶剂效应下, 当W₂作为H迁移媒介, 4W和Ca(II)配位时, 配位条件下 S -I4→T5→I5的历程和势能面如图4所示. 由图4可见, 当4W和Ca(II)配位, W₂做H迁移媒介时: 首先, 4W和Ca(II)配位, 并与Ala的2个羧基氢键作用, W₂与 S -I4的H10及O13范德华和氢键作用, 并与一个配位水氢键作用, 形成具有复杂氢键网络体系的中间体反应物配合物 S -I4←4W·W₂. 其次, S -I4←4W·W₂的C9—H10键长从0.109 22 nm拉伸至0.134 27 nm, 其 ρ_{BCP} 从0.281 28降至0.150 78, $\nabla^2\rho$ 从-0.966 30变为-0.246 79, 始终为负值, C9—H10共价键作用明显变弱; C9—N8键长从0.146 45 nm拉伸至0.149 44 nm, 其 ρ_{BCP} 从0.262 62降至0.228 93, $\nabla^2\rho$ 始终为负值, C9—N8共价键作用小幅度减弱; O40—H41和O43—H44键长分别从0.098 09, 0.099 47 nm拉伸至0.168 15, 0.192 77 nm, ρ_{BCP} 大幅度减小, $\nabla^2\rho$ 从负值变为正值, 二共价键变为氢键; O40和H39之间的距离从0.177 64 nm拉伸至0.375 79 nm, O40和H39之间的氢键作用大幅度减弱, 氢键几乎断裂; C9-H10-O40-H41-O43-H44-N8的 ρ_{RCP} 从0.003 92变为0.008 07, $\nabla^2\rho$ 始终为正, 该七元环大 π 键作用增加, 过渡态形成环; 骨架二面角N8-C9-C4-C11从124.1°增至128.9°; 形成了3质子迁移(协同非同步)的过渡态 $T4$ ←4W·W₂, 该过渡态产生了93.1 kJ/mol的能垒. 最后, 越过过渡态 $T5$ ←4W·W₂, H10, H41和H44分别继续向O40, O43和N8迁移, 形成中间体产物配合物 $I5$ ←4W·W₂. I5的Ca(II)与4W配位, 同时I5与W₂氢键和范德华作用. IRC计算表明, $T5$ ←4W·W₂靠近 $I5$ ←4W·W₂为晚期过渡态. $T5$ ←4W·W₂远小于 $T5$ 产生的能垒(221.5 kJ/mol), 说明W₂具有较好的催化作用, 原因为: 1) W₂活化了 S -I4的C9—H10键; 2) W₂使过渡态 $T5$ ←4W·W₂成环, $T5$ ←4W·W₂变得相对稳定.

由图4可见, 显性水溶剂效应下, S -A₂·Ca(II)向 R -allo-A₂→Ca(II)异构反应速控步的能垒为

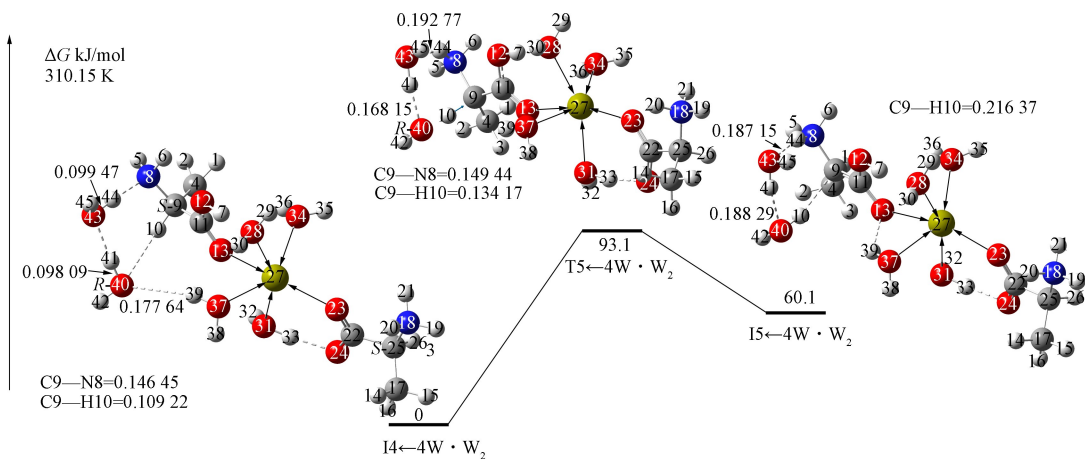


图 4 $S-A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构速控步反应历程和势能面

Fig. 4 Reaction process and potential energy surfaces of $S-A_2 \rightarrow Ca(II)$ to $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ isomerization tachycritical steps

93.1 kJ/mol, 远高于温和反应能垒 80.4 kJ/mol^[37], 但低于化学反应极慢的能垒 120.0 kJ/mol^[37], 说明水液相下 $S-A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的异构速率极慢. 结合前面讨论可知, 水液相下 S -手性的双 α -Ala 钙向 R -异双 α -Ala 钙异构的速率极慢.

2.2 $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 $R\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构

2.2.1 隐性水溶剂效应下 $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 $R\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的异构

$R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 $R\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的异构历程如图 5 所示, 反应的自由能势能面如图 6 所示.

第 11 基元. 首先, $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的 $C22-O24-Ca27$ 键角从 93.1° 增至 100.7° , 形成三原子 $C22-O24-Ca27$ 剪式振动的过渡态 $R\text{-}allo\text{-}T11$, $R\text{-}allo\text{-}T11$ 产生的能垒为 2.6 kJ/mol. 其次, 越过 $R\text{-}allo\text{-}T11$, $C22-O24-Ca27$ 键角从 100.7° 增至 116.5° , $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 后视图左侧的 $S\text{-}Ala$ 和 $Ca(II)$ 从 2 配位变为 1 配位, $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构成 $R\text{-}allo\text{-}I11$.

第 12 基元. 首先, $R\text{-}allo\text{-}I11$ 的 $C11-O12-Ca27$ 键角从 89.3° 增至 110.7° , 形成三原子 $C11-O12-Ca27$ 剪式振动的过渡态 $R\text{-}allo\text{-}T12$, $R\text{-}allo\text{-}T12$ 产生的能垒为 3.9 kJ/mol. 其次, 越过 $R\text{-}allo\text{-}T12$, $C11-O12-Ca27$ 键角从 110.7° 增至 113.6° , 右侧的 $R\text{-}Ala$ 与 $Ca(II)$ 从 2 配位变为 1 配位, $R\text{-}allo\text{-}I11$ 异构成 $R\text{-}allo\text{-}I12$. 至此, 矩形 4 配位的 $R\text{-}allo\text{-}A_2 \rightarrow Ca(II)$ 变为线型 2 配位.

第 13 基元. 首先, $R\text{-}allo\text{-}I12$ 的 $N18-H20$ 键长从 0.102 48 nm 拉伸至 0.133 49 nm, 形成 $H20$ 在 $N19$ 和 $O23$ 间迁移的过渡态 $R\text{-}allo\text{-}T13$, $R\text{-}allo\text{-}T13$ 产生的能垒为 23.6 kJ/mol. 其次, 越过 $R\text{-}allo\text{-}T13$, $H20$ 迁移至 $O23$, $H7$ 与 $O12$ 形成共价键(键长为 0.099 32 nm), $R\text{-}allo\text{-}I12$ 异构成 $R\text{-}allo\text{-}I13$.

第 14 基元. 首先, $R\text{-}allo\text{-}I13$ 的 $O23-C22$ 共价键逆(或顺)时针旋转, 二面角 $H20-O23-C22-O24$ 从 179.8° 变为 -87.7° 或 88.4° , 形成 $R\text{-}allo\text{-}T14m$ (或 $R\text{-}allo\text{-}T14n$) 过渡态, $R\text{-}allo\text{-}T14m$ 和 $R\text{-}allo\text{-}T14n$ 产生的能垒分别为 54.8, 60.0 kJ/mol. 其次, 越过 $R\text{-}allo\text{-}T14m$ 或 $R\text{-}allo\text{-}T14n$, 二面角 $H20-O23-C22-O24$ 变为 0.7° , $R\text{-}allo\text{-}I13$ 异构成 $R\text{-}allo\text{-}I14$. 左侧 Ala 的羧基从反式变为顺式结构.

第 15 基元. 首先, $R\text{-}allo\text{-}I14$ 的 $C25-H26$ 键长从 0.109 24 nm 拉伸至 0.130 158 nm, ρ_{BCP} 从 0.244 22 降至 0.152 15, $\nabla^2\rho$ 始终为负值, $C25-H26$ 共价键作用大幅度变弱; $C25-N18$ 键长从 0.146 34 nm 拉伸至 0.152 92 nm, ρ_{BCP} 从 0.264 35 降至 0.244 35, $\nabla^2\rho$ 始终为负值, $C25-N18$ 共价键作用变弱; 左侧 Ala 的骨架二面角 $N18-C25-C17-C22$ 从 119.5° 增加到 153.7° ; 二面角 $O23-C22-C25-N18$ 从 -9.4° 变为 7.3° , $C22-C25$ 键逆时针(右视)旋转 16.7° ; 形成无手性的过渡态 $T15$, 其产生的能垒为 233.8 kJ/mol. 其次, 越过 $T15$, $H26$ 迁移至 $N18$, $H26-N18$ 共价键作用(键长为 0.102 44 nm), $R\text{-}allo\text{-}I14$ 异构为 $I15$.

第 16 基元. 首先, $I15$ 的 $N18$ 和 $H19$, $C15$ 和 $N18$ 及 $C25$ 和 $C22$ 三个共价键长从 0.102 54,

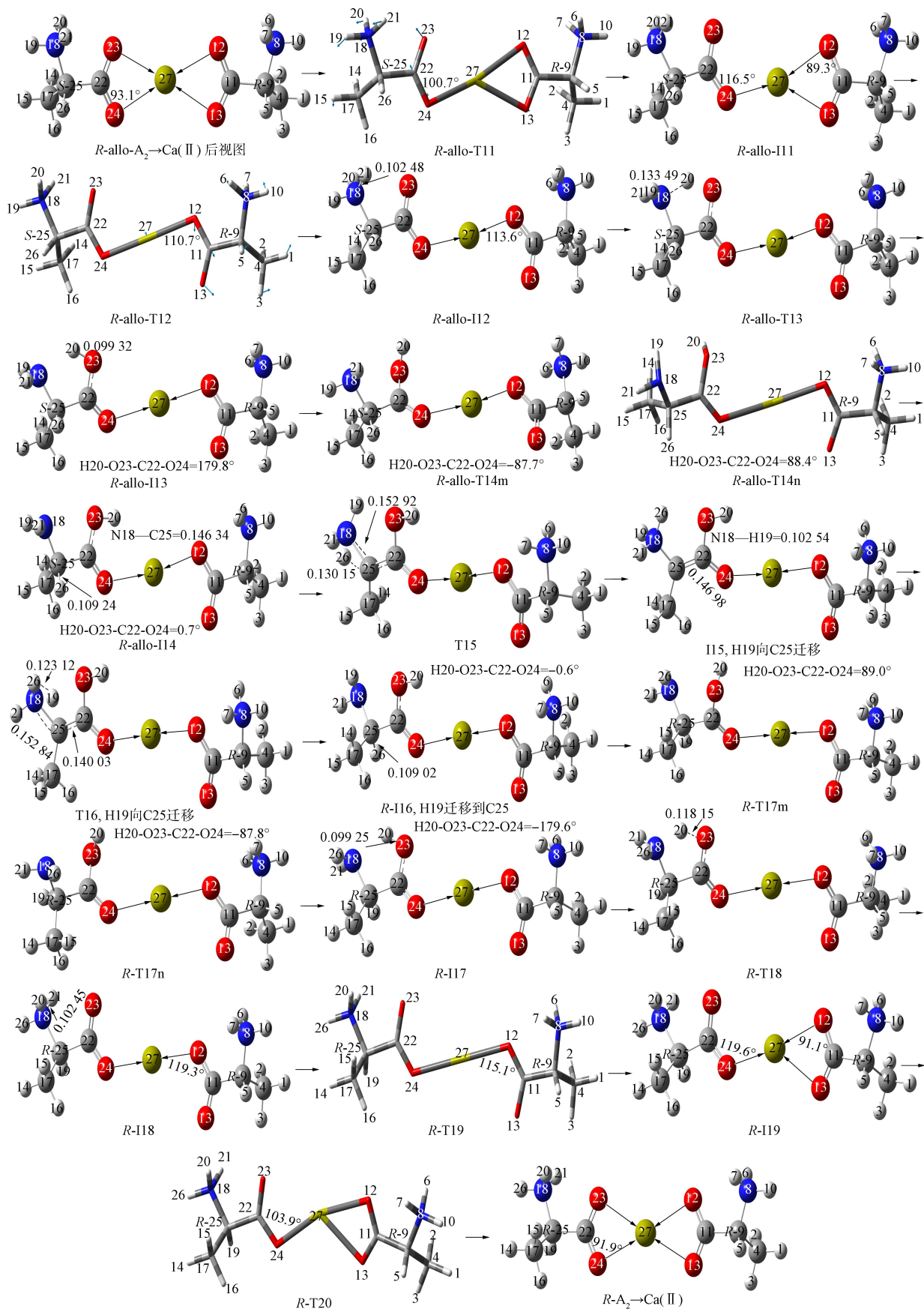


图 5 隐性溶剂效应下 $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 向 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ 异构历程

Fig. 5 Process of $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ to $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca(II)}$ isomerization under implicit aqueous solvent

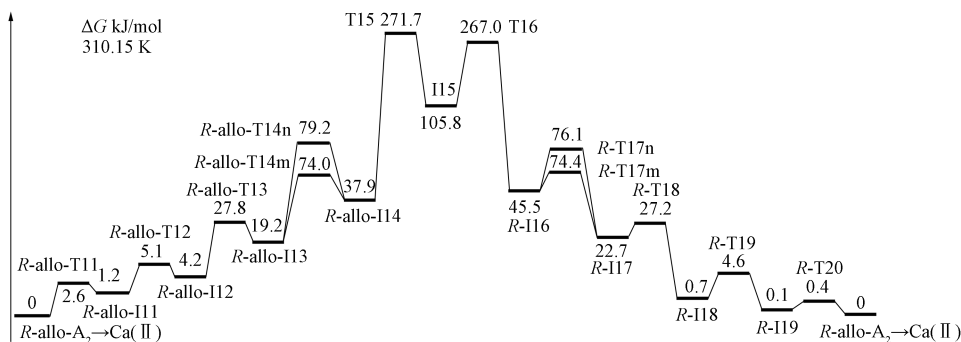


图 6 隐性溶剂效应下 $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 向 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 异构反应的势能面

Fig. 6 Potential energy surfaces for isomerization reaction of $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ to $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ under implicit aqueous solvent

0.146 98, 0.135 58 nm 分别拉伸至 0.123 12, 0.152 84, 0.140 03 nm, 3 个共价键强度均减弱; 二面角 N18-C25-C17-C22 从 -179.5° 变为 -154.3° ; H19 在纸后侧从 N18 向 C25 迁移形成过渡态 T16, T16 产生的能垒为 161.2 kJ/mol. 其次, 越过 T16, H19 迁移至 C25, H19 和 C25 形成共价键(键长为 0.109 02 nm), C25 的杂化态从 sp^2 变为 sp^3 , C25 成为 R 手性, I15 异构成为 R-I16. 至此, $S\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 的两个 Ala 的手性均变成 R 手性, 但 R-I16 不是最稳定构型, 需继续异构.

第 17 基元. 首先, R-I16 的二面角 H20-O23-C22-O24 从 -0.6° 变为 89.0° (或 -87.8°), O23-C22 俯视顺(或逆)时针旋转, 形成 R-T17m (或 R-T17n) 过渡态, R-T17m 和 R-T17n 产生的能垒分别为 28.9, 30.2 kJ/mol. 其次, 越过 R-T17m (或 R-T17n), O23-C22 继续旋转, 二面角 H20-O23-C22-O24 变为 -179.6° , R-I16 异构成 R-I17.

第 18 基元. 首先, R-I17 的 O23-H20 键长从 0.099 25 nm 拉伸至 0.118 15 nm, O23-H20 共价键作用减弱, 形成过渡态 R-T18, R-T18 产生的能垒仅为 4.5 kJ/mol. 其次, 越过 R-T18, H20 沿虚频振动的负方向迁移至 N18, 当 H20 与 N18 的距离为 0.102 458 nm 时, N18-H20 共价键作用, R-I17 异构成 R-I18.

第 19 基元. 首先, R-I18 的 Ca27, O12, C11 的夹角从 119.3° 减小至 115.1° , 形成 Ca27-O12-C11 剪式振动的 R-T19, 其能垒为 3.9 kJ/mol. 其次, 越过 R-T19, Ca27, O12, C11 之间的夹角从 115.1° 减小至 91.1° , 右侧的 Ala 和 Ca(II) 从 1 配位变成 2 配位, R-I18 异构成 R-I19.

第 20 基元. 首先, R-I19 的 Ca27-O24-C22 键角从 119.6° 减小至 103.9° , 形成 Ca27-O24-C22 三原子剪式振动的过渡态 R-T20, R-T20 产生的能垒仅为 0.4 kJ/mol. 其次, 越过 R-T20, Ca27, O24 和 C22 三原子沿过渡态虚频振动的正向振动, 当 Ca27-O24-C22 键角从 103.9° 减小至 91.9° 时, 左侧的 Ala 和 Ca(II) 从 1 配位变成 2 配位, 此时的 2 个 Ala 和 Ca(II) 为矩形 4 配位, R-I19 异构成 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$, $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 经 10 个基元反应异构成 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$. 至此, 经 20 个基元反应, $S\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 的 2 个 S-Ala 均异构成与其镜像对称的手性对映体 R-Ala, $S\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 异构成稳定产物 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$.

由图 6 可见, 隐性溶剂效应下, $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 向 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 异构反应的速控步为第 15 基元反应, 速控步能垒为 233.8 kJ/mol, 该能垒远高于化学反应的极限能垒 167.0 kJ/mol^[37], 表明隐性溶剂效应下不能进行 $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 向 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 的异构反应.

2.2.2 显性水溶剂效应下 $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 向 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 异构的速控步

隐性溶剂效应下, $R\text{-allo-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 向 $R\text{-A}_2 \rightarrow \text{Ca}(\text{II})$ 异构的速控步为 $R\text{-allo-I14} \rightarrow \text{T15} \rightarrow \text{I15}$. 显性水溶剂效应下的反应历程和自由能势能面如图 7 所示. 这里仅讨论 2W 和 Ca(II) 配位, W_2 做 H 迁移媒介的情况.

首先, 2W 和 Ca(II) 配位, 并与 2 个 Ala 的羧羟基氢键作用, W_2 与 S-I4 的 H26 及 N18 范德华和氢键作用, 形成中间体反应物配合物 $S\text{-I14} \leftarrow 2W \cdot W_2$. 其次, $I14 \leftarrow 2W \cdot W_2$ 的 C25-H26 键长从

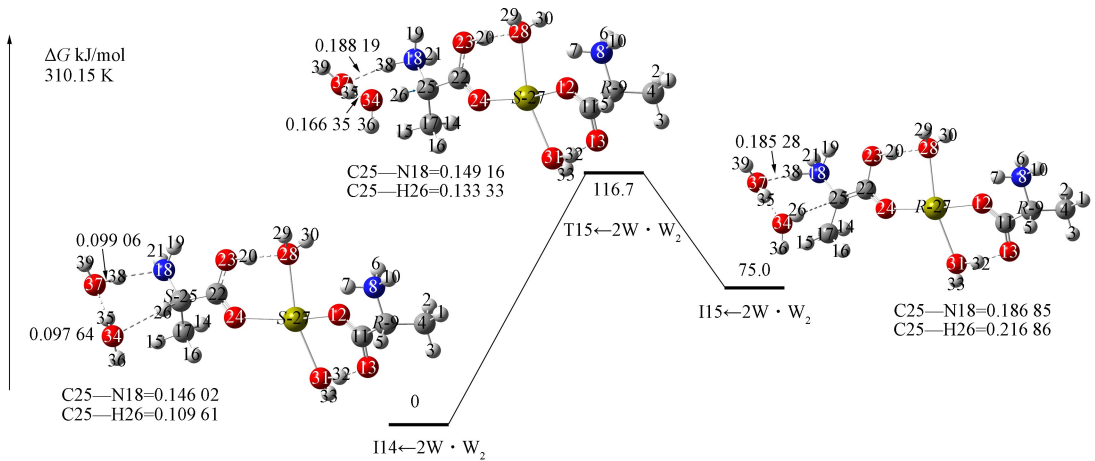


图 7 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构速控步反应历程和势能面

Fig. 7 Reaction process and potential energy surfaces of R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ to R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ isomerization tachycritical steps

0.109 61 nm 拉伸至 0.133 33 nm, 其 ρ_{BCP} 从 0.278 16 降至 0.153 59, $\nabla^2 \rho$ 始终为负值, C25—H26 共价键作用明显变弱; C25—N18 键长从 0.146 02 nm 拉伸至 0.149 16 nm, 其 ρ_{BCP} 值小幅度缩减, $\nabla^2 \rho$ 始终为负值, C25—N18 共价键作用小幅度减弱; O34—H35 和 O37—H38 键长分别从 0.097 64, 0.099 06 nm 拉伸至 0.166 35, 0.188 19 nm, 其 ρ_{BCP} 值大幅度减小, $\nabla^2 \rho$ 从负值变为正值, O34—H35 和 O37—H38 二共价键断裂变为氢键; N18—C25—H26—O34—H35—O37—H38—N18 的 ρ_{RCP} 明显增加, $\nabla^2 \rho$ 始终为正值, 该八元环大 π 键作用增加, 过渡态形成环; 骨架二面角 N18—C25—C17—C22 从 127.7° 增至 129.8°; 形成了三质子迁移(协同非同步)的过渡态 $T15 \leftarrow 2W \cdot W_2$, 该过渡态产生了 116.7 kJ/mol 能垒。最后, 越过渡态 $T15 \leftarrow 2W \cdot W_2$, H26, H35 和 H38 分别继续向 O34, O37 和 N18 迁移, 形成中间体产物配合物 $I15 \leftarrow 2W \cdot W_2$ 。IRC 计算表明, $T15 \leftarrow 2W \cdot W_2$ 为晚期过渡态。

$T15 \leftarrow 2W \cdot W_2$ (233.8 kJ/mol) 远小于 $T15$ 产生的能垒, W_2 具有较好的催化作用。与 $T5 \leftarrow 4W \cdot W_2$ 远小于 $T5$ 产生能垒的原因类似。

由图 7 可见, 显性溶剂效应下 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构成 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的速控步能垒为 116.7 kJ/mol。该能垒接近 120.0 kJ/mol (反应极慢的能垒)^[37], 说明在体内 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的异构速率极慢。

3 结 论

本文采用 SMD/M06/ MN15 方法, 在 6-311+G(d, p) 和 6-311++G(5 $df, 4pd$) 基组水平下研究了体内环境的 S - $A_2 \cdot Ca(II)$ 手性转变机理, 可得如下结论:

1) S - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构需经 2 个过程: S - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的一个 α -Ala 从 S -型异构成 R -型, S - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构成 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$; R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 中的 S - α -Ala 再从 S -型异构成 R -型, R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构成 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 。

2) S - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的异构过程: 隐性溶剂效应下优势反应通道的速控步能垒为 221.5 kJ/mol, 来自 H 质子从手性 C 向氨基 N 迁移的过渡态, 显性溶剂效应下该能垒降至 93.1 kJ/mol。 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 的异构过程: 隐性溶剂效应下优势反应通道的速控步能垒为 233.8 kJ/mol, 来自 H 质子从手性 C 向氨基 N 迁移的过渡态, 显性溶剂效应下该能垒降至 116.7 kJ/mol。

综上所述, 生理环境下 S - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 向 R -allo- $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构速率很慢, 其继续向 R - $A_2 \rightarrow Ca(II)$ 异构的速率极慢, 双 α -Ala 螯合钙可安全用于为生命体同时补充钙元素和 α -Ala。

参 考 文 献

[1] 卢海平, 郎雪梅, 曹金, 等. 钙离子调控骨修复及对成骨的作用机制 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(35):

- 5702-5708. (LU H P, LANG X M, CAO J, et al. Role of Calcium Ions in Bone Repair and Osteogenesis [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2021, 25(35): 5702-5708.)
- [2] 李颖辉, 齐芳芳, 韩行, 等. 不同浓度钙离子干预人牙周膜干细胞的增殖和成骨分化 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(19): 3005-3010. (LI Y H, QI F F, HAN X, et al. Different Concentrations of Calcium Ions Interfere with the Proliferation and Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Stem Cells [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2023, 27(19): 3005-3010.)
- [3] 李铭, 邹颖, 郭寒, 等. 钙离子在内质网应激中的作用 [J]. 动物医学进展, 2018, 39(9): 112-116. (LI M, ZOU Y, GUO H, et al. Effect of Calcium Ion on Endoplasmic Reticulum Stress [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2018, 39(9): 112-116.)
- [4] 徐梦婕, 陈华英, 邱云良, 等. 钙离子在类过敏机制及评价中的作用 [J]. 世界临床药物, 2023, 44(2): 178-185. (XU M J, CHEN H Y, QU Y L, et al. Role of Calcium Ion in the Mechanism of Pseudoallergy and Non-clinical Evaluation [J]. World Clinical Drugs, 2023, 44(2): 178-185.)
- [5] 李星辰, 王建六, 程媛. 钙离子及其相关通道在妇科恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(2): 212-214. (LI X C, WANG J L, CHENG Y. Research Progress of Calcium Ion and Its Related Channels in Gynecological Malignant Tumors [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2021, 22(2): 212-214.)
- [6] 蒋宁南. 为缺钙患儿使用不同钙剂进行治疗的安全性对比 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(5): 94-95. (JIANG N N. A Comparison of the Safety of Different Calcium Supplements for the Treatment of Children with Calcium Deficiency [J]. Contemporary Medical Symposium, 2020, 18(5): 94-95.)
- [7] 梁媛, 王昕, 赵婷婷, 等. 食品中钙吸收的机理与钙体外转化新方法探讨 [J]. 食品研究与开发, 2016, 37(4): 195-199. (LIANG Y, WANG X, ZHAO T T, et al. Mechanism and Method of Calcium Absorption in Food and Discussion of Transforming Calcium *in vitro* [J]. Food Research and Development, 2016, 37(4): 195-199.)
- [8] 陈瑞仪, 谭剑斌, 周轶琳, 等. 氨基酸螯合钙增加骨密度作用的实验研究 [J]. 氨基酸和生物资源, 2011, 33(1): 60-62. (CHEN R Y, TAN J B, ZHOU Y L, et al. Experimental Study on Raising Bone Density by Calcium Amino Acid Chelate Compound in Rats [J]. Amino Acids and Biotic Resources, 2011, 33(1): 60-62.)
- [9] 杜俊, 张俊豪, 方宾. 氨基酸配合物的性质及应用 [J]. 化学进展, 2003, 15(4): 288-294. (DU J, ZHANG J H, FANG B. Properties and Applications of Amino-Acid Complex [J]. Progress in Chemistry, 2003, 15(4): 288-294.)
- [10] 马宏源, 乔朝阳, 张雪娇, 等. α -丙氨酸 Cr(III)配合物手性反转及水溶剂效应的理论研究 [J]. 武汉大学学报(理学版), 2023, 69(3): 363-372. (MA H Y, QIAO C Y, ZHANG X J, et al. Theoretical Study on Chiral Reverse and Aqueous Solvent Effect of α -Alanine Cr(III) Complexes [J]. Journal of Wuhan University (Natural Science Edition), 2023, 69(3): 363-372.)
- [11] FISHER G H, D'ANIELLO A, VETERE A, et al. Free D-Aspartate and D-Alanine in Normal and Alzheimer Brain [J]. Brain Research Bulletin, 1991, 26(6): 983-985.
- [12] WANG Z C, LIU Y F, YAN H Y, et al. Theoretical Investigations of the Chiral Transition of α -Amino Acid Confined in Various Sized Armchair Boron-Nitride Nanotubes [J]. The Journal of Physical Chemistry A, 2017, 121(8): 1833-1840.
- [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(7): 12340-12350.
- [14] TIAN C J, XIU P, MENG Y, et al. Enantiomerization Mechanism of Thalidomide and the Role of Water and Hydroxide Ions [J]. Chemistry, 2012, 18: 14305-14313.
- [15] 崔金玉, 黄筱珂, 张方坚, 等. 水液相下两性 Lys \rightarrow Mg(II)配合物对映异构的理论研究 [J]. 南开大学学报(自然科学版), 2023, 56(5): 99-112. (CUI J Y, HUANG X K, ZHANG F J, et al. Theoretical Study on the Enantiomerism of Amphoteric Lys \rightarrow Mg(II) Complex in Aqueous-Liquid Environment [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis, 2023, 56(5): 99-112.)
- [16] 董雷刚, 杨应, 黄筱珂, 等. 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), 2023, 47(3): 227-236. (DONG L G, YANG Y, HUANG X K, et al. The Theoretical Study on the Chiral Flip of Lysine Na⁺ Complex in Aqueous Solution [J]. Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science), 2023, 47(3): 227-236.)

- [17] 刘芳,张雪娇,刘军,等.水液相下两性 α -丙氨酸Ca(II)配合物旋光异构的理论研究[J].云南大学学报(自然科学版),2021,43(2):358-368.(LIU F,ZHANG X J,LIU J,et al.Theoretical Study on the Optical Isomerism of Amphoteric α -Alanine Ca(II) Complexes in Water-Liquid Phase Environment [J].Journal of Yunnan University (Natural Sciences Edition),2021,43(2):358-368.)
- [18] 乔朝阳,刘芳,张雪娇,等.水液相下 α -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),2023,62(1):149-160.(QIAO C Y,LIU F,ZHANG X J,et al.Density Functional Theory Study on the Chiral Flip of α -Alanine Se(IV) Complexes in Water-Liquid Phase Environment [J].Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni,2023,62(1):149-160.)
- [19] 赵丽红,彭国强,姜丰,等.水液相下两性 α -丙氨酸 K^+ 配合物旋光异构的理论研究[J].复旦学报(自然科学版),2021,60(4):540-550.(ZHAO L H,PENG G Q,JIANG F,et al.Theoretical Study on the Optical Isomerization of Amphoteric α -Alanine and K^+ Complexes in Water-Liquid Phase Environment [J].Journal of Fudan University (Natural Science),2021,60(4):540-550.)
- [20] YANG X C,JIANG C X,ZHANG X J,et al.Theoretical Investigation of the Chiral Transition of α -Alanine Cu^{2+} Complex in Wate Solution [J].Chemistry Select,2021,6:8499-8510.
- [21] 高峰,徐亚华,孙永欣,等.水液相环境 α -丙氨酸Ni(II)配合物的对映异构机理[J].武汉大学学报(理学版),2022,68(6):655-664.(GAO F,XU Y H,SUN Y X,et al.Enantiomeric Mechanism of α -Alanine Ni(II) Complexes in Water-Liquid Environment [J].Journal of Wuhan University (Natural Science Edition),2022,68(6):655-664.)
- [22] 董雷刚,杨应,黄筱珂,等.水溶液环境下Phe \rightarrow Mg(II)配合物对映异构的理论研究[J].江西师范大学学报(自然科学版),2023,47(4):412-423.(DONG L G,YANG Y,HUANG X K,et al.The Theoretical Study on the Enantiomerism of Phe \rightarrow Mg(II) Complex in Aqueous Solution [J].Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science),2023,47(4):412-423.)
- [23] 赵丽红,彭国强,郝成欣,等.水液相下苯丙氨酸钾配合物对映异构的DFT研究[J].化学研究与应用,2023,35(7):1686-1695.(ZHAO L H,PENG G Q,HAO C X,et al.DFT Study on the Enantiomeric Isomerization of Phenylalanine K Complex in Aqueous Liquid Phase Environment [J].Chemical Research and Application,2023,35(7):1686-1695.)
- [24] 赵丽红,彭国强,郝成欣,等.水溶液环境下手性配合物Phe \cdot Ca $^{2+}$ 对映异构机理的DFT研究[J].中山大学学报(自然科学版)(中英文),2023,62(6):50-60.(ZHAO L H,PENG G Q,HAO C X,et al.The DFT Study on the Isomerization Mechanism of Chiral Complexes Phe \cdot Ca $^{2+}$ in Aqueous Solution [J].Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni,2023,62(6):50-60.)
- [25] 杨应,黄筱珂,赵丽红,等.水液相下Phe分子与 Na^+ 配合物对映异构的DFT研究[J].江西师范大学学报(自然科学版),2023,47(2):154-163.(YANG Y,HUANG X K,ZHAO L H,et al.The Density Functional Theory Study on Enantiomeric Isomerization of Phenylalanine with Na^+ Complexes in Aqueous Liquid Solution [J].Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science),2023,47(2):154-163.)
- [26] JIANG C X,TAN Y,WANG T T,et al.Theoretical Investigations on the Chiral Transition of Cu(II) Chelated by Bis- α -alanine in Theaqueous-Liquid Phase [J].New Journal of Chemistry,2023,47:10347-10359.
- [27] 冀棉.第四周期人体必需微量元素与生物配体配合行为研究[D].西安:西北大学,2001.(JI M.Research on the Coordination Behavior of Essential Trace Elements in the Fourth Period with Biological Ligands [D].Xi'an:Northwestern University,2001.)
- [28] THOMPSON R J,BOUWER H G,PORTNOY D A,et al.Pathogenicity and Immunogenicity of a *Listeria monocytogenes* Strain That Requires D-Alanine for Growth [J].Infection and Immunity,1998,66(8):3552-3561.
- [29] HERLINGER A W,WENHOLD S L,LONG T V.Infrared Spectra of Amino Acids and Their Metal Complexes. II.Geometrical Isomerism in Bis(amino acidato)copper(II) Complexes [J].Journal of the American Chemical Society,1970,92(22):6475-6481.
- [30] WANG Y,VERMA P,ZHANG L J,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.

- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] YU H S, HE X, LI S H, et al. MN15: A Kohn-Sham Global-Hybrid Exchange-Correlation Density Functional with Broad Accuracy for Multi-reference and Single-Reference Systems and Noncovalent Interactions [J]. Chemical Science, 2016, 7(8): 5032-5051.
- [34] 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.
- [35] BIEGLER-KÖNBOHM F, SCHÖNOBOHM J, DERDAU R, et al. AIM 2000, Version 2.0 [CP/CD]. Ontario: McMaster University, 2002.
- [36] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 16 Revision C.01 [CP/CD]. Pittsburgh: Gaussian Inc, 2019.
- [37] 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.
- [38] 刘芳, 姜春旭, 杨晓翠, 等. α -丙氨酸及其金属配合物的旋光异构理论研究进展 [J]. 武汉大学学报(理学版), 2022, 68(6): 665-679. (LIU F, JIANG C X, YANG X C, et al. Progress in Theoretical Study on Optical Isomerism of α -Alanine and Its Metal Complexes [J]. Journal of Wuhan University (Natural Science Edition), 2022, 68(6): 665-679.)
- [39] 田子德, 高峰, 杨晓翠, 等. 具有氨基和羧基间单氢键的 α -Ala 分子旋光异构机理及水和羟自由基的作用 [J]. 复旦学报(自然科学版), 2018, 57(4): 517-526. (TIAN Z D, GAO F, YANG X C, et al. Mechanism of Optical Isomerism of α -Ala Molecules with Hydrogen Bonds between Amino and Carboxyl Groups and Roles of Water and Hydroxyl Radicals [J]. Journal of Fudan University (Natural Science), 2018, 57(4): 517-526.)
- [40] 赵宇, 杨应, 刘芳, 等. 水液相下缬氨酸钠配合物对映异构的密度泛函理论研究 [J]. 复旦学报(自然科学版), 2024, 63(6): 740-751. (ZHAO Y, YANG Y, LIU F, et al. Density Functional Theory Study on Enantiomerism of Sodium Valine Complexes in Aqueous Liquid Phase [J]. Journal of Fudan University (Natural Science), 2024, 63(6): 740-751.)
- [41] 孟雪飞, 张雪娇, 胡煥铭, 等. 水液相环境脯氨酸 Ca(II) 配合物旋光异构的密度泛函理论研究 [J]. 武汉大学学报(理学版), 2021, 67(5): 467-477. (MENG X F, ZHANG X J, HU A M, et al. Density Function Theoretical Study on the Optical Isomerism of Proline Ca(II) Complex in Water-Liquid Phase Environment [J]. Journal of Wuhan University (Natural Science Edition), 2021, 67(5): 467-477.)

(责任编辑: 单 凝)