

吡咯喹啉醌模型化合物与氨亲核加成的理论探讨*

王艳花^{1,3} 邹建卫² 胡桂香² 郑柯文¹ 俞庆森^{1,2}¹ 浙江大学化学系, 杭州 310027; ² 浙江大学宁波理工学院分子设计与营养工程市重点实验室, 宁波 315104;³ 浙江树人大学生物与环保学院, 杭州 310015)

摘要 为了揭示辅酶 PQQ 结构与反应性的关系, 在 B3LYP/D95(*d, p*)水平上对一系列 PQQ 模型化合物及其类似物与氨的亲核加成进行了理论计算. 结果表明: 对单羰基体系, 羰基碳的亲电性对反应能垒有重要的影响; 对双羰基体系, 过渡态中邻位羰基氧与亲核试剂氨上的 H 形成的氢键对反应的活化能起着关键的作用; 稠合芳香环本身对反应的能垒影响不大, 但当稠合杂环的 1-位为可提供氢键受体的 N 原子时, 由于 N1 与氨上 H 原子间可形成氢键而进一步降低反应的活化能. 发现过渡态中被进攻羰基与氨上 N 原子之间形成的夹角 (OCN) 与活化能有良好的线性关系.

关键词: 辅酶 PQQ(吡咯喹啉醌), 密度泛函理论, 亲核加成, 氢键

中图分类号: O641

吡咯喹啉醌 PQQ(pyrrroloquinoline quinone) 是各种氨氧化酶、甲胺脱氢酶和甲胺氧化酶的辅酶^[1-3], 广泛存在于哺乳动物的细胞及各种食物中, 是机体内不可缺少的生理调节剂^[4-5]. 文献^[6]报导了 PQQ 对由细胞氧化而引发的各种疾病具有治疗作用. 近年来, Itoh 等^[7-10]发现某些化学合成的辅酶 TTQ (tryptophan tryptophylquinone)模型化合物亦具有与辅酶 TTQ 类似的催化活性, 为此, 他们研究了醌型辅酶类似物与氨缩合反应历程, 结果表明反应分为两步: 第一步, 亲核试剂氨进攻辅酶分子中醌环上的一个羰基碳原子生成氨基醇中间产物; 第二步, 中间产物脱水生成亚胺化合物, 其中第一步为速控步骤. 对含有两个羰基的化合物理论上可得到两种不同的氨基醇产物, 但实际上, 无论是在酶还是非酶的模型体系中, 均只观察到一种中间产物, 即反应具有很高的选择性. 为了探讨辅酶结构对亲核加成反应区域选择性的影响, Zou 等^[11]设计了一系列辅酶 TTQ 的模型化合物, 从分子模型角度阐释了化合物几何结构和电子结构对反应区域选择性的影响. 结果还表明含有 PQQ 基本骨架的化合物与氨的加成反应能垒明显较 TTQ 模型化合物低, 这一结果与实验^[12]显示辅酶 PQQ 比 TTQ 具有更高的反应活性相吻合. 由此可初步推测, PQQ 具

有较 TTQ 高的催化性能在很大程度上可能起源于 PQQ 辅酶化学结构的本身. 作为前文^[11]的拓展, 本文在 PQQ 结构的基础上设计了 20 种含有辅酶结构官能团的模型化合物及其类似物, 通过对这一系列化合物与氨亲核加成反应的理论计算, 期望能对深入揭示 PQQ 的结构与反应性的关系以及从仿生学角度设计高活性的醌型催化剂有所裨益.

1 计算方法

计算采用 Gaussian 98w 软件包完成. 所有的化合物和过渡态的结构优化均选用杂化的密度泛函理论方法 B3LYP 进行. 基组选用 Dunning 提出的双 ξ 基组外加两套极化函数 (即 D95(*d, p*)). 文献^[11]曾对 TTQ 类似物在 B3LYP/D95(*d, p*) 和 B3LYP/D95++(*d, p*) 两种不同的理论水平上进行了研究, 结果表明, 进一步加入弥散函数对几何结构和相对能量的影响甚小. 需要说明的是, 在图 1 所示的加成反应中, 我们对两种反应途径都进行了考虑, 在讨论中则仅针对能量更有利的途径进行. 此外, 为了确证优化所得到的物种具有正确的频率, 即反应物无虚频, 而过渡态 (结构见图 3) 具有唯一虚频, 所有化合物和过渡态均进行了 B3LYP/D95(*d, p*) 水平上的频率计算. 布局分析采用自然

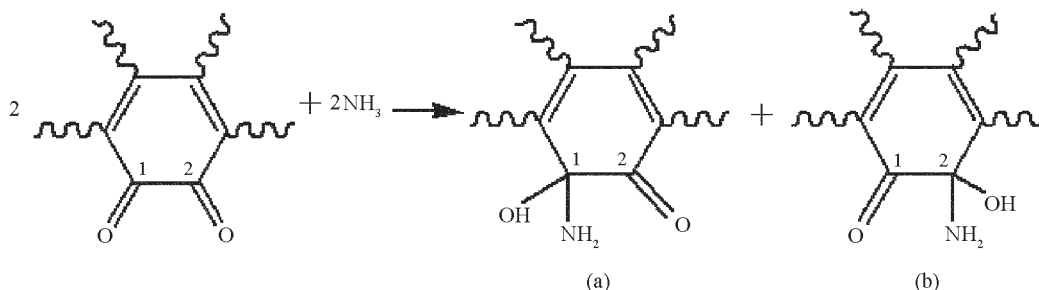


图1 醌型化合物与氨亲核加成反应示意图

Fig. 1 Schematic diagram of nucleophilic addition of ammonia with quinone compound

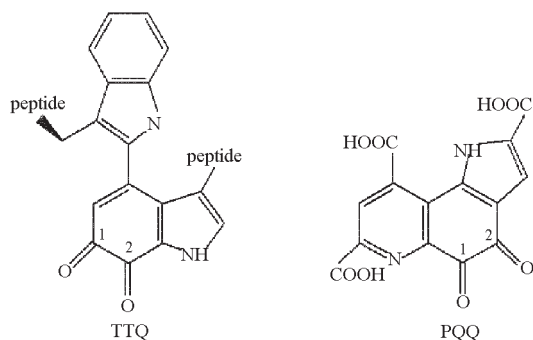


图2 辅酶PQQ和TTQ的结构

Fig. 2 Structures of cofactor PQQ and TTQ

布局分析(nature population analysis, NPA)完成。

2 结果与讨论

两种辅酶的结构模型如图2所示, PQQ的基本结构是苯醌与一个供电子的吡咯环和一个吸电子的吡啶环相连, TTQ的基本结构是苯醌仅与一个供电子的吡咯环相连^[12-13]。图3列出了本文设计

的20种化合物结构, 其中涵盖了不同羰基、不同环数、以及环上N原子的不同个数和位置等多种结构类型。20种PQQ模型化合物及类似物及其与氨加成的过渡态的总能量和反应活化能(或反应能垒)列于表1。根据文献结果^[9], 考虑零点能对反应活化能的影响非常有限, 因此所有能量均未进行零点能校正。

从表中数据可以看出, 简单的羰基化合物丙酮(1)与NH₃加成的活化能为148.9 kJ·mol⁻¹。环状体系环己酮(2)与氨反应的活化能(144.1 kJ·mol⁻¹)与其大致相当。但当环上含有共轭双键时, 其活化能则明显增加(环己-2-烯酮(3)和环己-2, 5-二烯酮(4)与NH₃亲核加成的活化能分别为164.8和175.5 kJ·mol⁻¹)。这是因为分子中C=C双键与羰基的共轭作用离域了羰基碳上的正电荷, 从而导致其亲电性下降。表1给出的结果显示化合物2、3和4被进攻羰基碳上的NPA(natural population

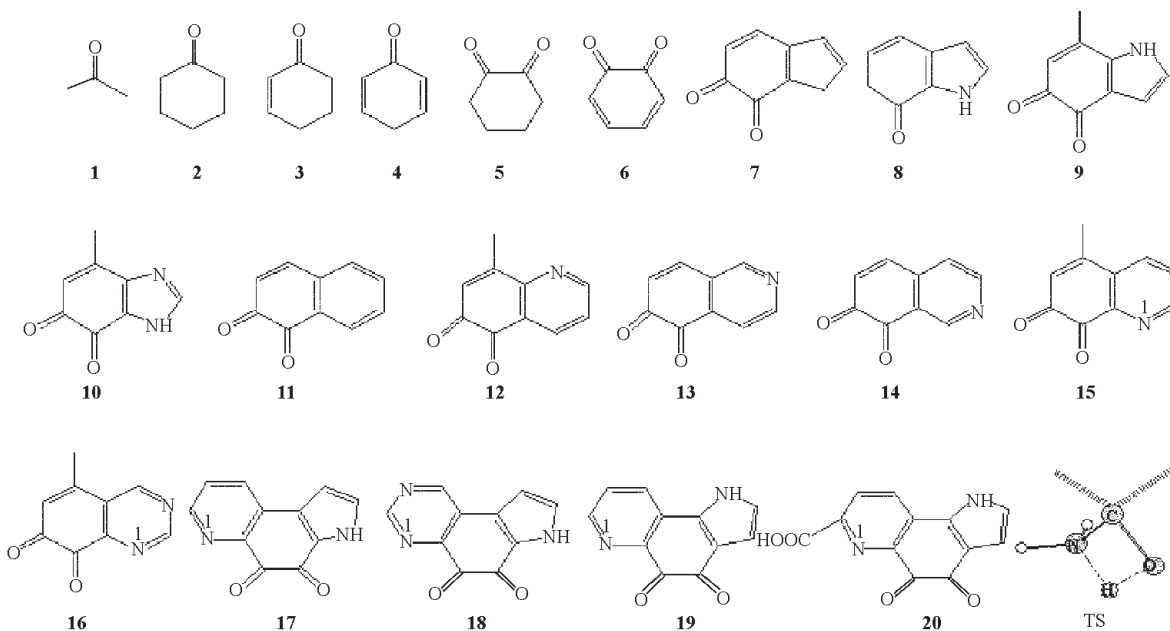


图3 20种化合物结构及与氨加成的过渡态结构

Fig. 3 Structure of 20 reactants considered and the transition state(TS)

表 1 化合物和过渡态能量、反应能垒、被进攻羰基 C 上的电荷及过渡态中的夹角 $\varphi(\text{OCN})$ Table 1 Calculated total energies of the reactants and the transition states, classical reaction activation energies, charges on the attacked carbonyl carbon and angles $\varphi(\text{OCN})$ in the transition states

No	$E_{\text{tot}}(\text{reactant})^a$	$E_{\text{tot}}(\text{TS})^a$	ΔE_a^b	Q_c^c	$\varphi(\text{OCN})^d$
1	-193.19589	-249.71032	148.9	0.640	94.53
2	-309.94685	-366.46314	144.1	0.640	95.07
3	-308.71896	-365.22733	164.8	0.584	94.44
4	-307.49277	-363.99709	175.5	0.522	93.16
5	-383.96236	-440.49910	90.4	0.541	97.02
6	-381.50659	-438.03248	118.9	0.478	96.27
7	-497.04111	-553.56622	121.0	0.491	96.16
8	-513.11731	-569.63899	129.9	0.490	96.00
9	-552.44095	-608.96237	130.6	0.499	95.91
10	-568.49529	-625.01630	131.7	0.495	95.89
11	-535.18682	-591.71017	125.6	0.508	96.24
12	-590.55497	-647.07860	124.8	0.511	96.07
13	-551.22399	-607.75043	117.5	0.500	96.49
14	-551.22428	-607.75018	118.9	0.504	96.40
15	-590.54447	-647.08299	85.8	0.492	97.26
16	-606.58540	-663.12672	78.4	0.492	97.37
17	-682.82726	-739.36287	93.4	0.502	97.37
18	-698.86871	-755.40696	86.5	0.502	97.46
19	-682.82144	-739.35848	89.7	0.498	97.44
20	-871.43778	-927.97675	84.6	0.498	97.50

a)energy of reactant and transition state(a. u.); b)classical reaction barrier($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$); c)charge on the attacked carbonyl carbon (e);d)angle $\varphi(\text{OCN})$ in the transition state($^\circ$)

analysis) 电荷依次降低, 分别为 0.640、0.584 和 0.522, 清楚地证实了上述论断. 事实上, 实验以及理论计算^[14-15]均发现, 对 $\text{C}=\text{C}$ 双键与羰基的共轭的体系而言, 其与氨(胺)或类似亲电试剂的加成往往得到的是 1,4-加成产物, 而非 1,2-加成产物. 双羰基化合物 1,2-环己二酮(5)和氨的反应能垒为 $90.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 这一能垒与前面所研究的单羰基体系相比低 $23\sim 85 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 不等. 然而考察被亲核进攻羰基碳上的 NPA 电荷却发现, 其正电荷反而低于单羰基化合物 1~3 相应的值. 显然, 羰基碳的亲电性并非影响反应能垒的主导因素. 从过渡态几何结构看, 亲核试剂氨上的一个氢非常靠近另一个羰基氧, 距离仅为 0.211 nm, 意味着过渡态中有较强的分子内氢键存在, 从而对过渡态起稳定作用, 降低整个反应的活化能. 类似地, 我们分析了化合物 6 的反应能垒, 虽然其过渡态中亦存在着与体系 5 同样的分子内氢键稳定化作用 ($\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 的距离为 0.214 nm), 但由于 6 本身具有一定芳香性, 当其被 NH_3 进攻转变成过渡态后, 由于平面性被打破而不再具有芳香性, 因而其活化能 ($118.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 明显较体系 5 的活化能高.

考虑到辅酶 PQQ 的结构是含杂原子的多环双羰基体系, 为了揭示稠合环及环上杂原子对亲核反应的影响, 我们设计了模型化合物 7~19, 其中 7~16 为双环体系, 17~19 为三环体系. 从表 1 给出的计算结果看, 与单环体系 6 相比, 双环体系 7~14 尽管多增加了一个芳香环, 但对活化能的影响相对有限. 活化能最低的为体系 13 ($117.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 与体系 6 的活化能 $118.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 非常接近; 活化能最高的为体系 10, 比体系 6 与氨反应的活化能也高出不到 $13 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 然而, 当稠合环的 1-位(编号见图 3)为 N 原子时, 情况发生了显著的变化, 其活化能明显降低. 如体系 15 和 16 与氨加成的活化能分别为 85.8 和 $78.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 与未稠合体系 6 相比, 分别低 33.1 和 $40.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 我们认为, 这一显著的变化主要归因于过渡态中, 除邻位羰基氧外, 1-位 N 原子亦可作为氢键受体与亲核试剂氨提供的另一个氢原子形成氢键. 查看 15 和 16 与氨加成的过渡态的几何结构, 稠合杂环 N 与氨上 H 的距离分别为 0.230 和 0.236 nm, 确实处于合理的氢键范围之内. 为了进一步验证这一观点, 我们对体系 1、3 和 15 与甲胺加成进行了计算, 结果显

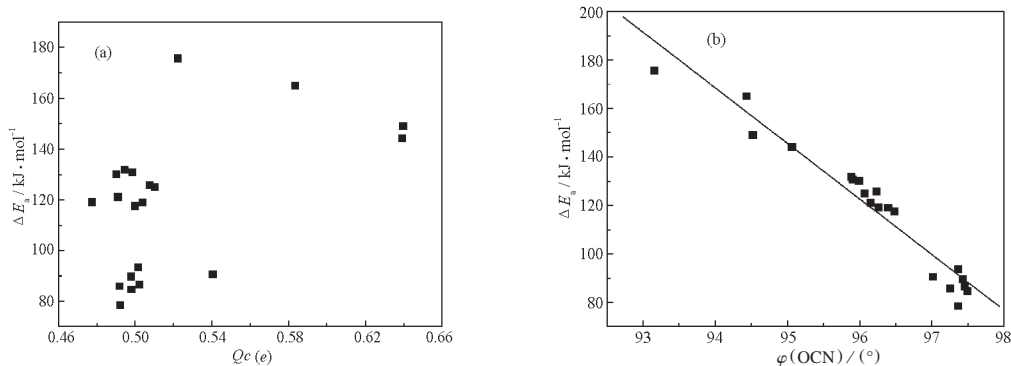


图 4 羰基化合物与氨加成反应活化能与被进攻羰基碳上的正电荷(a)及过渡态中夹角 $\varphi(\text{OCN})$ 间的关系(b)

Fig. 4 Plots of reaction activation energy against the NPA charge on the attacked carbonyl carbon(a) and the angle $\varphi(\text{OCN})$ in the transition state (b)

示三者与甲胺反应的活化能分别为 137.8、114.9 和 86.5 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。由于甲胺的亲核性较氨强,导致前两者与甲胺加成的活化能明显较其与氨反应的活化能低,但对于体系 15 而言,与甲胺加成的活化能反而较其与氨反应的活化能高,明显地,这是由于甲胺比氨少一个可提供氢键给体的 H 原子,而无法与稠合杂环的 N1 形成氢键的缘故。

三个三环体系 17~19 与氨加成的活化能分别为 93.4、86.5 和 89.7 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,比含 N1 杂原子的双环体系略高。说明在醌的另一侧再增加一个稠合环对其亲核加成反应性影响不大。不过,从前文的研究看,这一稠合方式对改变羰基的选择性却起着重要的作用。另外,为了揭示辅酶 PQQ 模型中羧基对亲核反应活性的影响,我们计算了含一个羧基的 PQQ 模型化合物 20 与氨加成的反应能垒,其值为 84.6 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,与对应不含羧基的化合物 19 的活化能只相差 5.1 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,表明辅酶 PQQ 结构模型中羧基对亲核加成的反应性影响不显著。

最后,为了进一步考察羰基化合物与氨加成的结构与反应性关系,我们对反应物以及过渡态的一些结构参数与反应的活化能之间的关系进行了分析。图 4a 显示了被进攻羰基碳上的正电荷与活化能间的相关关系。从图中可发现,羰基碳上的正电荷与活化能之间除了对单羰基化合物而言有一定的线性趋势外(图 4a 中上面 4 个点),并没有全局的线性关系,进一步说明羰基碳的亲电性并非影响反应性的主导因素。从前面的讨论看,过渡态的几何结构对羰基化合物与氨加成的反应性起着重要作用。不仅如此,我们用过渡态中被亲核进攻的羰基与亲核试剂氨上 N 原子间形成的夹角 $\varphi(\text{OCN})$ 作自变量,以反应的活化能做因变量进行作图,发现两者之间存在良好的线性关系(图 4b),其相关系数达到

0.970。从图 3 给出的过渡态结构示意图看,亲核试剂氨上的 N 和其中的一个氢原子与羰基之间形成了一个近似的四元环,氨上的其它两个氢原子朝外。当这两个氢原子(或其中之一)受到来自其它电负性基团的吸引时,羰基(C=O)与 N 间的夹角 $\varphi(\text{OCN})$ 会增大,吸引作用越强, $\varphi(\text{OCN})$ 变化越大。由于 $\varphi(\text{OCN})$ 在很大程度上反映了过渡态中形成分子内氢键的情况,因此其与活化能之间良好的线性关系表明分子内氢键的稳定化作用是影响羰基化合物与氨加成反应能垒最重要的因素。

3 结论

对设计的 20 种 PQQ 模型化合物与氨亲核加成的理论计算结果表明:单羰基体系中羰基碳的亲电性对反应能垒有显著的影响,而对双羰基体系而言,由于其过渡态中的邻位羰基氧可与氨上的 H 形成氢键,因而可明显地降低反应能垒;若稠合杂环的 1 位为 N 原子,由于该原子亦可作为氢键受体与氨形成氢键,从而将进一步降低反应的活化能;此外,我们发现过渡态中被进攻羰基与氨上 N 原子之间形成的夹角 $\varphi(\text{OCN})$ 与活化能有良好的线性关系,定量地揭示了氢键对 PQQ 模型化合物与氨亲核加成的反应性中扮演着重要的角色。

References

- 1 Itoh, S.; Mure, M.; Ogino, M.; Ohshiro, Y. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*: 6857
- 2 McIntire, W. S.; Wemmer, D. E.; Chistoserdov, A.; Lidstrom, M. E. *Science*, **1991**, *252*: 817
- 3 Salisbury, S. A.; Forrest, J. S.; Cruse, W. B. T.; Kennard, O. *Nature*, **1979**, *280*: 843
- 4 Yusuke, H.; Shosuke, K. *FEBS Letter.*, **1996**, *393*: 317
- 5 Duine, J. A.; Jongejan, J. A. *Vitam. Horm. (NY)*, **1989**,

- 45: 223
- 6 Christensen, H. N. *Nutr. Rev.*, **1994**, **52**: 24
- 7 Itoh, S.; Ogino, M.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, **114**: 7294
- 8 Itoh, S.; Ogino, M.; Haranou, S.; Tearasaka, T.; Ando, T.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; Fukuzumi, S.; Kano, K.; Takagi, K.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, **117**: 1485
- 9 Itoh, S.; Takada, N.; Haranou, S.; Ando, T.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; Fukuzumi, S. *J. Org. Chem.*, **1996**, **61**: 8967
- 10 Kano, K.; Nakagawa, M.; Takagi, K.; Ikeda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1997**, **2**: 1111
- 11 Zou, J. W.; Liang, J. M.; Yu, C. H. *J. Org. Chem.*, **2003**, **68**: 3626
- 12 Shinobo, I.; Naoki, T.; Takeya, A.; Shigenobu, H.; Huang, X.; Yasushi, U.; Yoshiki, O.; Mitsuo, K.; Shunichi, F. *J. Org. Chem.*, **1997**, **62**: 5898
- 13 Harold, B. B.; Limei, H. J.; Victor, L. D. *Biochem.*, **1993**, **32**: 2725
- 14 Perlmutter, P. *Conjugate addition reactions in organic synthesis*; Pergamon: Oxford, 1992
- 15 Nurten, T.; Refik, O. *J. Mol. Struct.: Theochem*, **2001**, **546**: 79

Theoretical Studies on the Nucleophilic Additions of Mimic Compounds of Pyrroloquinoline Quinone with Ammonia*

Wang Yan-Hua^{1,3} Zou Jian-Wei² Hu Gui-Xiang² Zheng Ke-Wen² Yu Qing-Sen^{1,2}

(¹Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027; ²Key Laboratory for Molecular Design and Nutrition Engineering of Ningbo City, Ningbo Institute of Technology, Zhejiang University, Ningbo 315104; ³College of Biology and Environment Protection, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 310015)

Abstract Nucleophilic additions of a series of mimic compounds of pyrroloquinoline quinone (PQQ) and their analogues with ammonia were investigated at the B3LYP/D95 (*d*, *p*) level of theory in order to study the relationship between structure and reactivity. It is demonstrated that: (1) for the monocarbonyl system, the electrophilicity of the carbonyl carbon affects significantly the reactive energy barrier; (2) for the biscarbonyl system, the hydrogen bond, formed at the transition state between the hydrogen of the nucleophilic reagent ammonia and the ortho-carbonyl oxygen is crucial for reaction activation energy; (3) while the fused ring has little effect on the reactive barrier, the reaction activation energy can be significantly reduced by the hydrogen bond between H of ammonia and N1 atom in the fused heterocycle. Quantitatively, a good linear correlation has been found between the reaction activation energy and the angle ($\varphi(\text{OCN})$) between the attacked carbonyl and the N atom of the nucleophilic NH_3 at the transition state.

Keywords: Cofactor PQQ, Density functional theory, Nucleophilic addition, Hydrogen bond