[文章编号] 1007－7405(2025)06－0538－06 DOI:10.19715/j.jmuzr.2025.06.04

2-氯丙酸水解反应的计算机模拟

王海琪，项炯华

（集美大学海洋食品与生物工程学院，福建 厦门 361021）

[摘要] 高纯度的(*R*)-2-氯丙酸和(*S*)-2-氯丙酸的化学拆分法存在高成本、高能耗和高污染的缺点，而采用脱卤酶的生物拆分法具有良好的底物选择性，还可降低成本和能耗。与传统的实验研究相比，Materials Studio分子模拟软件可进行有效的分子建模和性能计算，具有成本低、安全性能高等优势。应用Materials Studio分子模拟软件模拟2-氯丙酸在脱卤酶的作用下与水分子反应生成乳酸和氯化氢的过程，对反应中的4种有机分子进行结构优化计算，并计算其反应物和产物的反应自由能，筛选并优化反应过渡态。模拟的4个反应通道的计算结果表明，(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸和盐酸的反应过程所需活化能最小，能量势垒为213.619 kJ/mol，说明相应的脱卤酶分子结构设计可重点参考此通道。

[关键词] 2-氯丙酸；分子模拟；水解反应；过渡态筛选

[中图分类号] TS 209

Computer Simulation of Hydrolysis Reaction of 2-Chloropropionic Acid

WANG Haiqi, XIANG Jionghua

(College of Ocean Food and Biological Engineering, Jimei University, Xiamen 361021, China)

Abstract: The chemical separation method of high-purity (*R*)-2-chloropropionic acid and (*S*)-2-chloropropionic acid has the disadvantages of high cost, high energy consumption, and high pollution, while the biological separation method using dehalogenase has good substrate selectivity and can also reduce costs and energy consumption. Compared with traditional experimental research, Materials Studio molecular simulation software can perform effective molecular modeling and performance calculations, with advantages such as low cost and high safety performance. This paper simulated the process of 2-chloropropionic acid reacting with water molecules to generate lactic acid and hydrogen chloride under the action of dehalogenase using this software, optimized the structure of four organic molecules in the reaction, calculated the reaction free energy of reactants and products, screened and optimized the reaction transition state. By comparing the calculation results of four simulated reaction channels, it was shown that the activation energy required for the reaction process of (*R*)-2-chloropropionic acid to generate (*D*)-lactic acid and hydrochloric acid was the smallest, with an energy barrier of 213.619 kJ/mol. This indicated that the corresponding dehalogenase molecular structure design could focus on this channel.

Keywords: 2-chloropropionic acid; molecular simulation; hydrolysis reaction; transition state screening

[收稿日期] 2024－09－06

[基金项目] 福建省教育厅中青年教师教育科研项目（JAT210220）

[通信作者] 项炯华（1977—），博士，副教授，从事生物化工方向研究。E-mail:xjh.xiang@jmu.edu.cn

0　引言

2-氯丙酸是一种重要的化学中间体，广泛应用于医药、染料、农药、乳酸及其他具有工业价值的低级醇酯的有机合成中[1]。在目前的实际化工生产中，高纯度的(*R*)-2-氯丙酸和(*S*)-2-氯丙酸的制备方法主要有外消旋体拆分法和不对称合成法[2]。外消旋体拆分法能较好地拆分 2-氯丙酸，该方法的(*R*)-2-氯丙酸得率仅为 28%，对映体过量值（简称 e. e.值）为 97. 2%[3]；(*S*)-2-氯丙酸得率为 12%，e. e. 值为 95. 6%[4]。在生产过程中，外消旋体拆分法存在高能耗、高污染问题，推高了实际生产成本。不对称合成法是以手性原料（如乳酸或 2-氨基丙酸）通过重氮化、氯化、萃取、减压精馏等步骤来合成[5]，产率可达 58% ~64%，e. e. 值为 95. 6% ~98. 3%，该方法原料价格昂贵，生产成本较高。因此，在化工原料生产中如何高效、安全、低污染地进行 2-氯丙酸消旋体的去消旋化生产，获得光学纯的(*R*)-2-氯丙酸或(*S*)-2-氯丙酸是目前化工产业亟待解决的难题[6]。

研究发现，在有机卤代物存在的环境中，有一类微生物体内的酶具有转化这类化合物的能力，这种能够降解卤代化合物的酶称为脱卤酶[7]。以酶为主导的微生物降解脱卤技术，其降解过程不仅具有低能耗、高催化效率的优点，而且是环境友好型。根据反应途径的不同，脱卤酶可以分为水解型脱卤酶、氧化型脱卤酶、还原型脱卤酶、水合酶、谷胱甘肽转移酶和分子内催化型脱卤酶等 6 种[7]。近年来，在有机化学应用研究领域，针对拆分卤代化合物的水解脱卤酶研究不断涌现，具有脱卤活性的酶在拆分卤代化合物时，由于反应条件温和且易达到，所以被广泛应用于降解废弃的卤代化合物[8-9]。针对 2-氯丙酸的某种特定异构体（如(*R*)-2-氯丙酸），可以构建并筛选具有脱卤活性的酶来催化异构体进行拆分反应[10]。但酶催化反应的关键点在于反应的过渡态和形成的中间体，它们往往性质不稳定，较难通过实验的方法获得，进而无法获得酶催化反应机理，以及酶分子结构与催化能力之间的联系[11]。21 世纪以来，计算机模拟酶技术有了前所未有的发展，并且在酶研究领域中占据了日趋重要的位置。相对于传统的实验手段，计算机模拟技术从原子水平进行分析，可以推测和验证催化反应机理，以及反应过程中出现的非常短的过渡态和中间体[12]。例如，戴洪厚等[13]应用量子化学方法计算甲基多巴对映异构体的分子结构及能量，模拟和探讨不同功能单体对甲基多巴的选择性；岳悦[14]通过计算机分子模拟技术，探讨了氟乙酸脱卤酶催化反应机理，为该酶的再设计用于全氟羧酸的降解提供了理论基础。基于此，本文针对 2-氯丙酸的脱卤酶催化水解反应进行计算机量子化学理论计算，为 2-氯丙酸的水解反应中脱卤酶的设计提供理论基础。

1　研究方法

2-氯丙酸的酶催化水解反应在常温常压（25 ℃，101. 325 kPa）下可能会产生 2 种主要产物，即(*D*)-乳酸和(*L*)-乳酸。因此，作为反应物的 2 种不同的 2-氯丙酸异构体可能存在的反应通道有 4 种，即(*R*)-2-氯丙酸 + H_2O→(*D*)-乳酸 + HCl、(*S*)-2-氯丙酸 + H_2O→(*D*)-乳酸 + HCl、(*R*)-2-氯丙酸 + H_2O→(*L*)-乳酸 + HCl 和(*S*)-2-氯丙酸 + H_2O→(*L*)-乳酸 + HCl。本文将通过 Materials Studio 软件对这 4 个反应通道进行量子化学理论计算，得到它们的反应能量和活化能，并据此筛选出最优反应通道[15]。

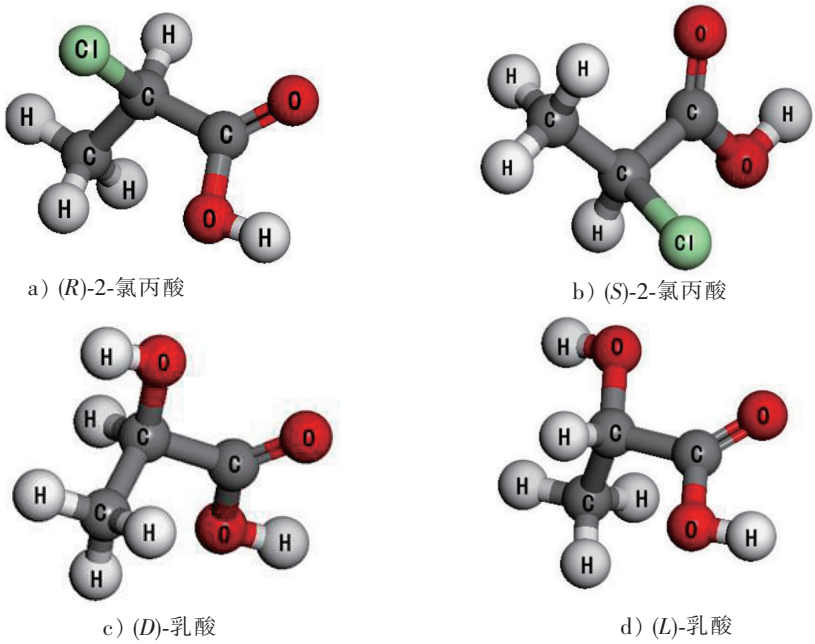
本文的量子化学理论计算分为分子三维结构优化、反应自由能计算、校准和反应过渡态搜索 3 步进行[16]。同时，以(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸和盐酸的反应为例，展现整个计算流程，然后再分别列出其他 3 个反应通道的结果，并进行对比分析。

2　实验结果及分析

2. 1　分子三维结构优化

有机分子的三维结构不仅对其化学性质有影响，同时也影响整个分子的结合能和自由能。为了能够准确计算化学反应前后的自由能变化，从而判断化学反应的方向，必须找到不同构型的有机分子的

最低能态及其最优化结构。应用 Materials Studio 软件的 DMol3 模块对 2-氯丙酸水解反应涉及的 4 种有机分子进行结构优化计算[17]，可获得它们的最低能态的三维结构，并应用 Visualizer 模块呈现它们的三维结构图（见图 1）。



a）(*R*)-2-氯丙酸　b）(*S*)-2-氯丙酸

c）(*D*)-乳酸　d）(*L*)-乳酸

图 1　4 种分子最优化的三维模型

Fig.1　Four molecular optimization 3D models

由图 1 可见，(*R*)-2-氯丙酸的碳链上的氯离子换成羟基就成为了(*D*)-乳酸分子，而(*S*)-2-氯丙酸和(*L*)-乳酸分子之间亦是如此。根据三维分子结构之间的相似性，可设计一种合适的脱卤酶将 2-氯丙酸的氯离子替换成羟基，从而实现相应的分子拆分反应[17]。另外，若反应物是(*R*)-2-氯丙酸，产物是(*L*)-乳酸，那么反应中除了置换氯离子之外，还需要通过扭转分子链末端的 COOH 基团来实现该反应，因此，必须额外考虑分子结构整形需要克服的内转动势垒[18]。

2.2　反应自由能计算及校准

确定反应物与产物的分子结构之后，可继续通过 DMol3 模块，计算获得整个反应所涉及组分的分子总结合能、自由能等关键数据[17-19]。这里以(*R*)-2-氯丙酸 + H_2O → (*D*)-乳酸 + HCl 反应为例，展示此反应在室温下的计算结果（见表 1）。

表 1　(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸反应自由能计算及校准

Tab. 1　Calculation and calibration of free energy for the reaction of (*R*)-2-chloropropionic acid to (*D*)-lactic acid

单位：kJ/mol

项目	(*R*)-2-氯丙酸	H_2O	(*D*)-乳酸	HCl
E_{total}	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.023×10^5	-1.210×10^6
$G_{total}^{298.15\ K}$	125.081	5.623	161.045	−30.111
G_{total}	124.997	5.519	160.937	−30.091
$E_{tcorr}^{298.15\ K}$	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.021×10^5	-1.210×10^6

根据表 1 的计算结果，可进一步计算出此反应前后的自由能差为 $\Delta G_{反应}^{298.15\ K}=[\ E_{tcorr}^{298.15\ K}(\text{Product})-E_{tcorr}^{298.15\ K}(\text{Reactant})\ ]\times 627.51\approx1.682$ kJ/mol。若该计算结果得到的差值是正值，说明该反应在室温下只能自发产生其逆反应，因此在同等条件下，此反应无法自发进行，因为其产物 *D*-乳酸和 HCl 亦会通过逆反应合成原反应物。

利用类似的处理方法，可得到另外 3 个反应通道的反应物和产物的数据，具体见表 2。

表 2　(*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸、(*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸和(*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸反应自由能计算及校准

Tab. 2　Calculation and calibration of free energy for the reaction of (*S*)-2-chloropropionic acid to (*D*)- lactic acid, (*R*)-2-chloropropionic acid to (*L*)-lactic acid reaction and (*S*)-2-chloropropionic acid to (*L*)- lactic acid

单位：kJ/mol

项目	反应类型	(*S*)-2-氯丙酸	H_2O	(*D*)-乳酸	HCl
E_{total}	(*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.022×10^5	-1.210×10^6
	(*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.022×10^5	-1.210×10^6
	(*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.022×10^5	-1.210×10^6
$G_{total}^{298.15\ K}$	(*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸	123.784	5.623	161.045	−30.111
	(*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	125.081	5.623	159.768	−30.111
	(*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	123.783	5.623	159.768	−30.111
G_{total}	(*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸	123.700	5.519	160.937	−30.091
	(*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	124.997	5.519	159.661	−30.091
	(*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	123.700	0.009	0.255	−0.048
$E_{tcorr}^{298.15\ K}$	(*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.021×10^5	-1.210×10^6
	(*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.021×10^5	-1.210×10^6
	(*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸	-1.911×10^6	-2.007×10^5	-9.021×10^5	-1.210×10^6

根据表 2 的计算结果，可进一步计算出此反应前后(*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸、(*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸、(*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸的自由能差 $\Delta G_{反应}^{298.15\ K}$ 分别约为 0.637、20.650、19.605 kJ/mol。这些计算结果表明，该反应在室温下不会自发进行。

2.3　反应过渡态搜索

根据节 2.2 的校准数据，继续应用 DMol3 模块进行反应过渡态搜索计算，对应的各反应通道的计算结果如下。

当反应式为(*R*)-2-氯丙酸 + H_2O→(*D*)-乳酸 + HCl 时，反应底物能量、反应产物能量和过渡态能量均为 -2.064×10^6 kJ/mol。该反应过程中反应能量约为 5.941 kJ/mol，能量势垒大约为 213.619 kJ/mol，其能量示意图与过渡态分子结构见图 2、图 3。

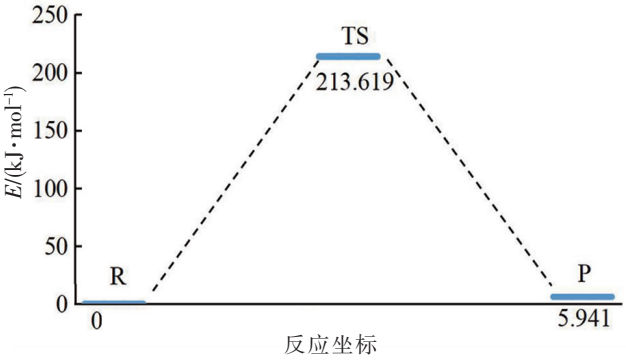


图 2　(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸反应能量示意图

Fig.2　Schematic diagram of reaction energy for (*D*)-lactic acid generation from (*R*)-2-chloropropionic acid

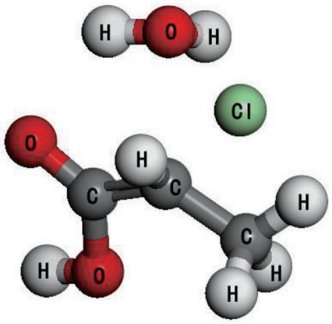


图 3　(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸反应过渡态分子结构三维模型图

Fig.3　Three dimensional model diagram of transition state molecular structure of (*D*)-lactic acid reaction generated from (*R*)-2-chloropropionic acid

当反应式为(*S*)-2-氯丙酸 + H_2O → (*D*)-乳酸 + HCl 时，反应底物能量、反应产物能量和过渡态能量均为 -2.064×10^6 kJ/mol。该过程中反应能量约为 −13.657 kJ/mol，能量势垒大约为 283.187 kJ/mol，其能量示意图与过渡态分子结构见图 4、图 5。

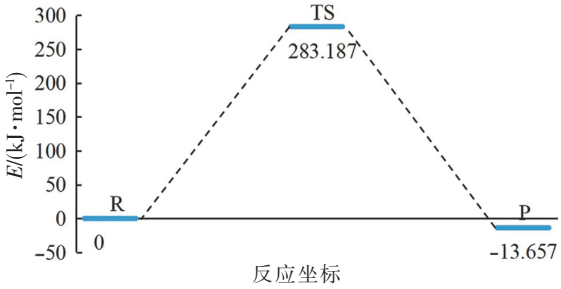


图 4 (*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸反应能量示意图

Fig.4 Schematic diagram of reaction energy for (*D*)-lactic acid generation from (*S*)-2-chloropropionic acid

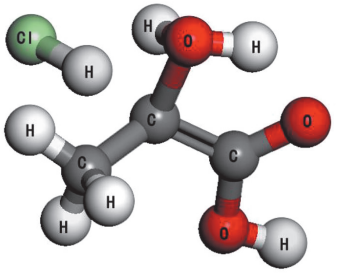


图 5 (*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)−乳酸反应过渡态分子结构三维模型图

Fig.5 Three dimensional model diagram of transition state molecular structure of (*D*)-lactic acid reaction generated from (*S*)-2-chloropropionic acid

当反应式为(*R*)-2-氯丙酸 + H_2O → (*L*)-乳酸 + HCl 时，反应底物能量、反应产物能量和过渡态能量均为 -2.064×10^6 kJ/mol。该过程中反应能量约为 2.998 kJ/mol，能量势垒大约为 252.209 kJ/mol，其能量示意图与过渡态分子结构见图 6、图 7。

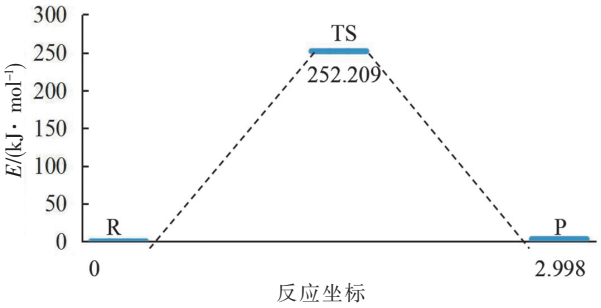


图 6 (*R*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸反应能量示意图

Fig.6 Schematic diagram of reaction energy for the generation of (*L*)-lactic acid from (*R*)-2-chloropropionic acid

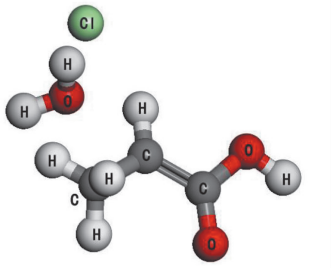


图 7 (*S*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸反应过渡态分子结构三维模型图

Fig.7 Three dimensional model diagram of transition state molecular structure of (*D*)-lactic acid reaction generated from (*S*)-2-chloropropionic acid

当反应式为(*S*)-2-氯丙酸 + H_2O → (*L*)-乳酸 + HCl 时，反应底物能量、反应产物能量和过渡态能量均为 -2.064×10^6 kJ/mol。该过程中反应能量约为 −8.549 kJ/mol，能量势垒大约为 253.695 kJ/mol，其能量示意图与过渡态分子结构见图 8、图 9。

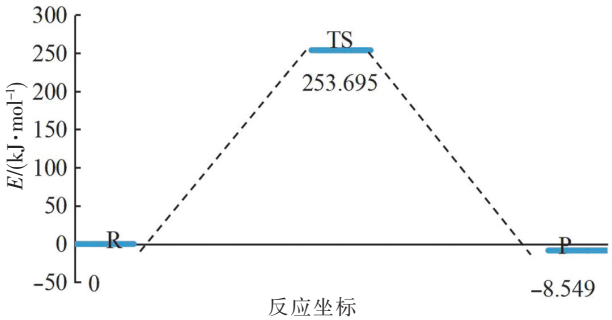


图 8 (*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸反应能量示意图

Fig.8 Schematic diagram of reaction energy for the generation of (*L*)-lactic acid from (*S*)-2-chloropropionic acid

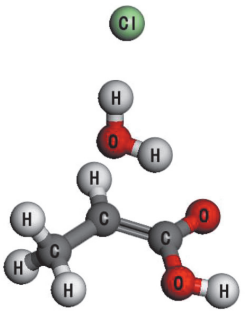


图 9 (*S*)-2-氯丙酸生成(*L*)-乳酸反应过渡态分子结构三维模拟图

Fig.9 Three dimensional simulation diagram of the transition state molecular structure of (*L*)-lactic acid reaction generated from (*S*)-2-chloropropionic acid

以上模拟的 4 个反应通道的计算结果表明，(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸和盐酸的反应过程所需活化能最小，能量势垒为 213.619 kJ/mol，说明相应的脱卤酶分子结构设计可重点参考此通道。

3　结论

本文针对 2-氯丙酸的脱卤酶催化水解反应进行计算机量子化学理论计算，模拟 4 个反应通道并进行计算，结果表明，(*R*)-2-氯丙酸生成(*D*)-乳酸和盐酸的反应过程所需活化能最小，能量势垒为 213.619 kJ/mol，说明相应的脱卤酶分子结构设计可重点参考此通道。若对反应分子进行进一步的分子光谱计算和溶液中分子的动力学分析，可通过基因工程和酶工程技术设计出一种高效、专一的脱卤酶，以实现手性分子对映体的高效拆分，这将是未来设计酶分子的重要发展方向。

[参 考 文 献]

[1]诸平. 手性分子研究的过去、现在与未来:2001 年诺贝尔化学奖深远意义剖析[J]. 宝鸡文理学院学报(自然科学版),2002,22(1):70-74.

[2]张宝华,史兰香. 光学纯 2-氯丙酸的拆分研究[J]. 河北师范大学学报(自然科学版),2010,34(6):712-714.

[3]KOOPPENHOEFER B,SCHURIG V. (*R*)-alkyloxiranes of high enantiomeric purity from (*S*)-2-chloroalkanoicacids via (*S*)-chloro-1-alkanols:(*R*)-methyloxirane[J]. Organic Syntheses,1988,66:160-172.

[4]KOOPPENHOEFER B,SCHURIG V. (*S*)-2-chloroalkanoic acids of high enantiomeric purity from (*S*)-2-aminoacids:(*S*)-2-chloro-propanoic acid[J]. Organic Syntheses,1988,66:151-159.

[5]潘万贵,张海江. *L*-2-氯丙酸的合成工艺研究[J]. 化学世界,2010,51(1):40-42.

[6]陈建荣,翟超进. 2-氯丙酸生产技术概况[J]. 河北工业科技,2002(2):49-51.

[7]王亚月,薛松,周庆峰,等. 2-卤代酸脱卤酶研究进展[J]. 生物工程学报,2020,36(3):1-11

[8]刘鹏. 2-氯丙酸脱卤酶的定向进化[D]. 杭州:浙江大学,2012.

[9]彭艳丽,杨亲正,宋娟. 生物酶在废水处理应用中的研究进展[J]. 广州化工,2011,39(8):22-23.

[10]ADAMU A,WAHAB R A,ALIYU F,et al. Theoretical analyses on enantiospecificity of *L*-2-haloacid dehalogenase (DehL) from *Rhizobium* sp. RC1 towards 2-chloropropionic acid[J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling,2019,92:131-139.

[11]van PEE K L,UNVERSUCHT S. Biological dehalogenation and halogenation reactions[J]. Chemosphere,2003,52(2):299-312.

[12]JASSEN D B. Biocatalysis by dehalogenating enzymes[J]. Advances in Applied Microbiology,2007,61(4):233-252.

[13]戴洪厚,毕慧敏,刘妍,等. 甲基多巴对映异构体计算机模拟的研究[J]. 计算机与应用化学,2010,27(5):631-634.

[14]岳悦. 氟乙酸脱卤酶催化反应机理的理论研究[D]. 济南:山东大学,2020.

[15]苑世领. 分子模拟[M]. 北京:化学工业出版社,2022.

[16]王战辉. Gaussian 软件在动物医学专业药物化学教学中的应用[J]. 安徽农业科学,2021,49(2):277-279.

[17]许真铭,刘庆生,陈江安. Materials Studio 软件在计算化学和计算材料学课程教学中的应用[J]. 大学化学,2024,39(1):332-339.

[18]王玉军,张青瑞,李一馨,等. 酮类萃取脱酚溶剂的选择与模拟[J]. 青岛科技大学学报(自然科学版),2021,42(1):47-53.

[19]马文哲,宋伟,魏婉清,等. 基于量子力学分析 β-内酰胺合成酶合成吡拉西坦中间体的机制[J]. 化工学报,2024,75(12):4712-4722.

(责任编辑　马建华　英文审校　刘静雯)