应用 QM 与 ABEEM/MM 结合的方法研究 NAMI-A 的结构性质

邹惠园 赵东霞* 杨忠志*

(辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

摘要 应用量子力学(QM)与 ABEEM 浮动电荷力场(ABEEM/MM)相结合的方法研究了抗癌药物 NAMI-A 在水溶液中的结构性质。所有的结构优化都是在 DFT 的 B3LYP 方法下采用 6-31G(d,p)和 LanL2DZ 基组完成的, 没有加入任何限制性条件。结果表明, 优化得到的 NAMI-A 构型受不同环境及方法的影响均有变化。与气相中得到的构型相比, QM/MM 迭代优化得到构型要比 PCM 的构型变化更明显。QM/MM (ABEEM/MM)迭代优化得到的 NAMI-A 构型比 QM/MM (OPLS-AA)的变化要小。总之, 溶剂通过极化效应对 NAMI-A 结构、电荷分布及径向分布函数等性质均有影响, 客观地处理极化效应才能正确地反映 QM 区的性质。

关键词 ABEEM/MM; QM; QM/MM; NAMI-A; 钌

Studies on the Structural Properties of NAMI-A in Aqueous Solution by Combined QM and ABEEM/MM Method

Zou, Huiyuan Zhao, Dongxia* Yang, Zhongzhi*

(Chemistry and Chemical Engineering Faculty, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

Abstract Since 1970s carried out by Warshel *et al.* QM/MM method has been successfully applied to a wide range of reactions in solution, enzyme and proteins. Up to now, QM has been combined with some popular force fields, like OPLS-AA, Amber or CHARMM. In this work, QM has been combined with ABEEM fluctuating charge force field (ABEEM/MM). ABEEM/MM is a polarizable force field in which the ABEEM $\sigma\pi$ method has been fused. ABEEM $\sigma\pi$ method, the atom-bond electronegativity equalization method, was proposed and developed by Yang *et al.* based on electronegativity equalization principle in density functional theory (DFT). In order to further improve the feasibility of combining QM with ABEEM/MM, the properties of anticancer drug imidazolium [*trans*-tetrachloro(DMSO)(imidazole)ruthenate(III)](NAMI-A) in aqueous solution have been investigated, such as structures, polarization energies, charge distributions and radial distribution functions. All the configurations were optimized at B3LYP/6-31G(d,p)//LanL2DZ (for Ru) level by using the Gaussian 03 program. The isoelectric focusing polarized continuum model (IEF-PCM) with UAHF atomic radii was employed for PCM model, and the dielectric constant of water ($\epsilon=78.39$) was used to approximate the effect of aqueous solution. In QM/MM method, QM and MM regions were optimized by using different methods. The convergence criteria that the maximum gradient of energy is less than 5×10^{-4} a.u. in QM region and the RMS gradient is less than 1×10^{-3} kcal $\cdot$ mol $^{-1}\cdot$ Å $^{-1}$ in MM region was adopted for the iterative optimization. After MM minimization, MM region participated as point charges to impact the optimization of QM. No cutoff was introduced to QM and MM interactions. Iterative optimizations have accomplished until reaching the convergence criteria. All the MD simulations were performed by using the modified Tinker program in the NVT ensemble at 298 K with Berendsen thermostats, the velocity Verlet integrator, and a time step of 1 fs. To prepare a reasonable structure of solvent, the periodic boundary condition and the minimum image convention were used. The cutoff radius for nonbonded interactions was 9.0 Å. Dynamic simulations consisted of 150 ps of equilibration run and 50 ps of averaging run. Comparisons of structure for NAMI-A obtained by PCM model, QM/MM (OPLS-AA) and QM/MM (ABEEM/MM) methods have been carried out. Our results show that NAMI-A interact with aqueous solution by forming hydrogen bonds, and the solvent does have a great impact on both structure and atomic charge of NAMI-A by polarization effect. How to deal with the polarization plays a key role in accurately describing the properties of NAMI-A. Since ABEEM/MM can fast and accurately describe the electrostatic interaction between molecules, thus combining QM with ABEEM/MM has been further proved to be a development of QM/MM method.

Keywords ABEEM/MM; QM; QM/MM; NAMI-A; ruthenium

1 引言

量子力学(QM)结合分子力学(MM)的方法是由

Warshel 等在 20 世纪 70 年代提出并发展的^[1]。经过近几十年来的改进, 已成功应用于液相及生物体中的化学反

* E-mail: zzyang@lnnu.edu.cn; Tel.: 0086-0411-82159607; 0086-0411-82158977

Received June 7, 2013; published July 26, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21133005, 21073080).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21133005, 21073080)资助。

应等研究^[2]. 至今 QM 已实现了与一些力场的结合, 如: OPLS-AA^[3], Amber^[4]以及 CHARMM^[5]等. ABEEM $\sigma\pi$ 方法是由杨等^[6]基于密度泛函理论的电负性均衡原理^[7]提出并发展的, 融入 ABEEM $\sigma\pi$ 方法的 ABEEM 浮动电荷力场(ABEEM/MM)^[8]在计算水团簇^[9]、离子水溶液^[9b,10]以及蛋白质和核酸方面^[11]都取得了一定的成功, 与其它力场相比, 能够快速准确地计算静电作用和极化作用. 静电作用是维系 QM 与 MM 之间相互作用非常关键的因素, QM 与 ABEEM/MM 的结合在描述静电能方面都具有一定的优势^[12]. 因此, 将 QM 与 ABEEM/MM 相结合是对 QM/MM 方法很好的发展. 本文应用 QM/MM (ABEEM/MM)方法模拟了抗癌药物 Imidazolium[*trans*-tetrachloro (DMSO)(imidazole)ruthenate(III)](NAMI-A)^[13]在水溶液中的结构性质. NAMI-A 是由 Sava 等^[14]合成发现的一种抗癌药物, 在对肿瘤如肺癌、MCa 乳腺癌的转移表现出特别的活性, 目前已成功地完成了临床 I 期的实验. 研究它在水溶液中的结构性质, 将为研究其水解过程奠定基础, 也有助于进一步揭开其抗癌机理, 为设计和开发该类药物提供理论依据.

2 理论与计算方法

2.1 理论方法

2.1.1 势能函数

由于本文中的计算并不涉及 QM 与 MM 区共价键断裂的情况, 因此, 我们只简略给出了相关的 QM/MM 方法的一些理论基础^[2a,2b,15]. QM/MM 方法中将体系划分为 QM 区域和 MM 区域, 前者包含直接参与化学反应的活性中心原子, 除了 QM 区之外的所有原子构成了外围环境, 也就是 MM 区. 这样体系总的哈密顿算符可表示为:

$$\hat{H}_{\text{total}} = \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{H}_{\text{MM}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}} \quad (1)$$

其中, $\hat{H}_{\text{QM}}$ 和 $\hat{H}_{\text{MM}}$ 分别代表的是 QM 区和 MM 区的能量算子, $\hat{H}_{\text{QM/MM}}$ 指的是 QM 区和 MM 区的相互作用能算子, 包含静电和范德华两项, 如下:

$$\hat{H}_{\text{QM/MM}} = \hat{H}_{\text{QM/MM}}^{\text{elec}} + \hat{H}_{\text{QM/MM}}^{\text{vdw}} \quad (2)$$

依照统计力学动能的平均值为 $3/2Nk_B T$, 其中 N 为总的原子数, 因此, 达到平衡后再经过一段时间模拟统计取平均, 体系总能量可以简化为势能:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{QM}} + E_{\text{MM}} + E_{\text{QM/MM}}^{\text{elec}} + E_{\text{QM/MM}}^{\text{vdw}} \quad (3)$$

2.1.2 极化能

MM 区对 QM 区的影响主要表现为极化作用, 根据对体系的贡献不同, 极化能 E_{pol} 可被分为不稳定能 E_{destab} 和稳定能 E_{stab} 两项^[16]:

$$E_{\text{pol}} = E_{\text{destab}} + E_{\text{stab}} \quad (4)$$

其中 E_{destab} 和 E_{stab} 分别由下面两式计算得到:

$$E_{\text{destab}} = \langle \psi^{\text{charge}} | \hat{H}_{\text{QM}} | \psi^{\text{charge}} \rangle - \langle \psi^{\text{gas}} | \hat{H}_{\text{QM}} | \psi^{\text{gas}} \rangle \quad (5)$$

$$E_{\text{stab}} = \langle \psi^{\text{charge}} | \hat{H}_{\text{QM/MM}}^{\text{charge}} | \psi^{\text{charge}} \rangle - \langle \psi^{\text{gas}} | \hat{H}_{\text{QM/MM}}^{\text{charge}} | \psi^{\text{gas}} \rangle \quad (6)$$

ψ^{charge} 和 ψ^{gas} 分别代表 QM 区在水溶液中以及气相中的波函数, 前者由 QM/MM 迭代优化方法得到, 后者由 QM 方法优化得到.

2.1.3 ABEEM $\sigma\pi$ 方法的电荷分布计算

在 ABEEM $\sigma\pi$ 方法中, 任意位点 i 的有效电负性表示为:

$$\chi_i = \chi_i^* + 2\eta_i^* q_i + k \left[\sum_{j \neq i} \frac{q_j}{R_{ij}} \right] \quad (7)$$

其中 χ_i^* 和 η_i^* 分别为价态电负性和价态硬度, q_i 和 q_j 是位点 i 和 j 的部分电荷, R_{ij} 代表 i 和 j 之间的距离, k 等于 0.57, 为总的校正系数^[6]. 根据电负性均衡原理, 任意区域的电负性均等于分子电负性 $\bar{\chi}$, 即电负性均衡方程 $\chi_i = \chi_j = \dots = \bar{\chi}$, 加上分子的总电荷为一常数的条件, 即 $q_{\text{mol}} = \sum_i q_i$, 只要 χ_i^* 和 η_i^* 已知, 便可求出任意位点的电荷.

2.2 计算细节

如图 1 所示, 本文中 QM 区选定为溶质 NAMI-A, 其余 204 个水分子及一个抗衡钠离子被选定为 MM 区. 所有的 MD 模拟都应用的是修改的 Tinker 程序, 其中固定电荷力场为 OPLS-AA, 浮动电荷力场为 ABEEM/MM. QM 区的迭代优化是在 MM 区以背景点电荷存在的条件下, 应用密度泛函理论的 B3LYP^[17]方法以及 Gaussian03 程序完成的, 其中金属 Ru 采用的是赝势 LanL2DZ^[18] 基组, 其余原子均采用的是 6-31G(d,p)^[19] 基组. 分子动力学模拟是在正则系综 (NVT) 下, 采用 Verlet 跳蛙法积分运动方程和 Berendsen 方法控制温度, 初始温度设定为 298 K. 选取的积分步长为 1 fs, 且每隔 100 fs 保存一次坐标用于计算. 在一定的温度下, 由 Maxwell 方程随机分配给原子初速度, 采用的截断半径为 9.0 Å, 并且利用开关函数调节非键连相互作用. 动力学模拟共计 200 ps, 前 150 ps 用来达到平衡, 后 50 ps 用来统计平均. 另外, 气相和 PCM 的构型优化以及频率计算也采用的是与 QM 区同样的方法和基组, 连续介质模型采用的是 IEF-PCM^[20]模型, 选用水的介电常数 ($\epsilon = 78.39$) 来近似模拟水溶液的影响. 所得到的构型均为稳定构型.

3 结果与讨论

3.1 参数的拟合

我们在 2.1.3 节中有提到, 使用 ABEEM/MM 时, 除

图1 QM/MM方法划分 NAMI-A 体系的示意图. 其中 QM 区为 NAMI-A, 表示为球棍模型; MM 区包含 204 个水分子及一个钠抗衡正离子, 表示为线状图形

Figure 1 Illustration for the QM/MM method. NAMI-A, displayed as ball and bond type was treated at the QM level, and the surrounding of aqueous solvent and a counter cation displayed as wireframe were treated at the MM level

了需要传统的力场参数(包括键长、键角、二面角、范德华参数等)外, 计算静电相互作用时还需要两个参数 χ^* 和 η^* . 为了确定该参数, 我们选择了二十多个含有金属钌的化合物作为模型分子, 涵盖了钌常见的+2 和 +3 两个价态. 这些模型分子大都来自蛋白质晶体数据库(PDB)及剑桥晶体数据库(CCDB), 也有部分参考相关文献通过优化得到^[21]. 应用 *ab initio* STO-3G 方法, 采用 Mulliken 布居分析计算这些分子的电荷分布(为何采用 STO-3G 基组计算请见文献^[22]), 然后, 将得到的模型分子的电荷分布代入电负性均衡方程中, 利用最小二乘法拟合确定参数 χ^* 和 η^* , 与 NAMI-A 相关的新添加的 χ^* 和 η^* 参数列于图 2 中.

利用图 2 中参数计算得到的 ABEEM 电荷分布和从头算方法获得的电荷分布相比较(图 3), 线性相关系数 R 为 0.9932, 线性方程的截距为 0.0007319, 说明利用 ABEEM $\sigma\pi$ 方法计算得到的结果与从头算的计算结果有很好的-致性, 这些参数可以用于 ABEEM/MM 力场中计算出合理的静电相互作用能.

3.2 结构性质

表 1 给出的是一些与金属 Ru 直接相连的原子的键长信息, 构型的优化分别在气相和液相中展开, 其中液相包含 PCM 模型下全优化, QM/MM (OPLS-AA)以及 QM/MM (ABEEM/MM)方法的迭代优化. 实验值为 X 射线分析 NAMI 结构得到的^[23]. 从表中数据可以看出, 理论方法得到 NAMI-A 的大部分键长键角均比实验测得的要稍大些, 但总体变化不大. 另外, 对比表中键长数据我们发现, 除了 Ru—N(6)没有变化, 其余液相中得到的与 Ru 直接相连的键长均比气相的要增长, 尽管变化不大, 但 QM/MM (OPLS-AA)最为明显, QM/MM

图2 NAMI-A 平面示意图及其对应的 ABEEM χ^* 和 $2\eta^*$ 参数(其中括号内前面的数为 χ^* , 后面的数为 $2\eta^*$, 键及孤对电子的参数已用箭头标出)

Figure 2 Sketch map of NAMI-A with parameters χ^* and $2\eta^*$ in ABEEM $\sigma\pi$ model (the former in brackets denotes the χ^* and the later is $2\eta^*$, and those parameters of bonds and lone pairs have been pointed out by arrowheads)

图3 NAMI-A 的 ABEEM 和从头算电荷分布的相关图

Figure 3 The relationship of charge distribution for NAMI-A obtained by ABEEM $\sigma\pi$ model and *ab initio* calculations

(ABEEM/MM)次之, PCM 最小, 这说明溶剂对 NAMI-A 的结构有一定的影响. 在 PCM 模型中, 采用的是一个均匀的介电常数来模拟水溶液, 较气相而言变化不明显, 且构型也是相对对称的. 而在 QM/MM 方法中, 尽管 MM 区仅用点电荷来表示, 但坐标是通过一段时间的动力学模拟得到的, 与 PCM 模型相比更接近真实体系, 得到的构型也因不均匀的外电场而不对称. 对比 QM/MM (OPLS-AA)和 QM/MM (ABEEM/MM)方法得到的构型, 前者的变化更为明显, 这主要是因为两个力场计算电荷方法的不同, MM 区对 QM 区的极化影响因此也不同. OPLS-AA 为固定电荷力场, 而 ABEEM/MM 为浮动电荷力场. 利用 ABEEM/MM 可极化力场进行动力学模拟时, 每个位点的电荷都是通过电负性均衡原理计算得到的, 并且电荷是随着坐标的变化而变化的, 这种计算电荷的方式有利于正确地描述分子间及分子内

的静电相互作用,更真实地模拟水溶液对 NAMI-A 的极化作用.不同方法优化得到的键长、键角与实验值的均方根偏差(RMSD)同样列于表 1 中,这些数据也说明气相中优化得到的构型与实验最接近,PCM 次之.QM/MM 方法得到的 NAMI-A 构型与实验构型相比变化较大,但 QM/MM (ABEEM/MM)变化的要比 QM/MM (OPLS-AA)的小.

表 1 与金属 Ru 直接相连的键长(单位为 Å)及键角(单位为°)参数.构型分别由气相,PCM, QM/MM (OPLS-AA)及 QM/MM (ABEEM/MM)方法优化得到,对应的键长及键角与实验值的 RMSD 也在表中给出
Table 1 Some bond length (in Å) and bond angle (in °) parameters that directly connected to the Ru atom. The structures were obtained from gas phase QM, PCM, as well as fully QM/MM (OPLS-AA) and QM/MM (ABEEM/MM) iterative optimizations. The corresponding RMSD of bond length and bond angle were also listed in the table, respectively

	GAS	PCM	QM/MM (OPLS-AA)	QM/MM (ABEEM/MM)	Experimental values
Ru—Cl(2)	2.44	2.43	2.49	2.45	2.32
Ru—Cl(3)	2.40	2.42	2.47	2.45	2.36
Ru—Cl(4)	2.43	2.43	2.46	2.47	2.34
Ru—Cl(5)	2.46	2.44	2.44	2.44	2.34
Ru—N(6)	2.10	2.10	2.10	2.10	2.08
Ru—S(7)	2.40	2.43	2.48	2.44	2.30
RMSD	0.0903	0.0923	0.128	0.109	—
Cl(2)—Ru—Cl(3)	89.6	89.3	87.8	90.0	89.3
Cl(2)—Ru—Cl(4)	177.2	178.5	178.2	178.6	176.0
Cl(2)—Ru—Cl(5)	90.1	90.6	90.0	90.7	90.2
Cl(2)—Ru—N(6)	88.5	89.4	91.1	89.2	87.7
Cl(2)—Ru—S(7)	91.2	90.5	89.3	88.7	91.5
Cl(3)—Ru—Cl(4)	90.9	89.9	90.6	88.7	89.3
Cl(3)—Ru—Cl(5)	178.1	179.1	177.7	178.5	179.1
Cl(4)—Ru—Cl(5)	89.3	90.1	91.7	90.5	89.5
Cl(5)—Ru—N(6)	89.6	90.0	87.3	88.6	89.6
Cl(5)—Ru—S(7)	88.8	88.5	88.4	88.4	87.4
S(7)—Ru—N(6)	178.3	178.5	175.6	176.3	176.9
RMSD	0.943	1.166	1.907	1.404	—

3.3 极化能

通过 QM 区构型比较可以发现,溶剂对 NAMI-A 有很大的影响,正是通过极化效应实现的,因此,我们分别计算了 QM/MM (OPLS-AA)和 QM/MM (ABEEM/MM)两种不同方法得到的极化能及其各能量分项,列于表 2 中.从表中数据可以看出,QM/MM (OPLS-AA)对应的 E_{pol} 要比 QM/MM (ABEEM/MM)的负很多,分别为 -24.98 和 -14.40 kcal/mol,也就是说前者的 MM 区对 QM 区的极化作用要远远大于后者. E_{destab} 与构型变化相对应, QM/MM 方法得到的构型比气相中优化得到的

构型变化越大, E_{destab} 的值也就越大.同上所述的构型比较相一致, QM/MM (OPLS-AA)优化得到的 NAMI-A 构型变化比 QM/MM (ABEEM/MM)的要更明显,其对应的 E_{destab} 也就更大. E_{stab} 是指溶质通过与溶剂的相互作用而获得的使体系稳定的能量项,如表 2 所示,所有的 E_{stab} 均为负值.使用 QM/MM 方法时,只是将 MM 区作为点电荷加入到 QM 区的优化中,忽略了 QM 和 MM 区之间的范德华相互作用,这就导致了 MM 区对 QM 区的过度极化,尤其是对净电荷不为零的分子更为明显.当 QM 区为两个或两个以上分子时,这种过度极化易使 QM 区构型发生极大的扭曲.传统的 QM/MM 方法为了避免这种过度极化,将 MM 区的电荷进行转移或删除,这无疑引入了人为因素,影响到了计算的精度.而在 QM/MM (ABEEM/MM)方法中,由于采用的是浮动电荷,因此其对应的 E_{pol} 要比 OPLS-AA 的小一些,从一定程度上减轻了过度极化.另外,通过极化能我们可以发现,无论使用哪种方法计算得到的极化能都是不可忽略的,说明 NAMI-A 在水溶液中受到溶液的影响很大,由此看来,进一步研究 NAMI-A 的水解过程也应在溶液中展开.

表 2 由 QM/MM (OPLS-AA)及 QM/MM (ABEEM/MM)方法得到的 MM 区对 QM 区的极化能及其分项(单位为 kcal/mol)

Table 2 Polarization energy (in kcal/mol) and its components of QM region obtained by QM/MM (OPLS-AA) and QM/MM (ABEEM/MM) methods, respectively

	E_{destab}	E_{stab}	E_{pol}
QM/MM (OPLS-AA)	2.82	-27.80	-24.98
QM/MM (ABEEM/MM)	1.52	-15.92	-14.40

3.4 电荷分布

为了考察溶剂对溶质电子密度的影响,我们分别计算了 NAMI-A 在液相和气相中的电荷,对应的数据列于表 3 中,其中液相电荷是分别使用 QM/MM (OPLS-AA)和 QM/MM (ABEEM/MM)两种不同方法经过 200 ps 分子动力学模拟得到的体系平衡后 NAMI-A 的电荷分布.表中数据进一步验证了 MM 区的存在使 QM 区的电子密度重新进行了分布.对比表中数据可以发现,溶剂中 Ru 的正电荷要比气相中的稍有增大,四个氯配体的负电荷均有增加,而 N 和 S 的负电荷和正电荷分别降低.由于 Cl 配体直接与溶剂相接触,因此电荷分布受到影响较大.另外,对比 QM/MM (OPLS-AA)和 QM/MM (ABEEM/MM)得到的数据,同样也可以发现 QM/MM (ABEEM/MM)计算得到的电荷分布要比 QM/MM (OPLS-AA)变化要小一点.合理地描述 MM 区的电荷分布才能精确地反映 QM 区的信息.

3.5 径向分布函数

为了更好地了解 NAMI-A 与周围水溶液的相互作用,我们统计了径向分布函数.由于 NAMI-A 中只有 Cl

表3 气相、QM/MM (OPLS-AA)及QM/MM (ABEEM/MM)对应的与金属Ru直接相连原子的电荷分布比较

Table 3 Comparison of atomic charge distributions corresponding to the gas phase, QM/MM (OPLS-AA) and QM/MM (ABEEM/MM) methods

Charge	Gas	QM/MM (OPLS-AA)	QM/MM (ABEEM/MM)
Ru	0.7854	0.8234	0.7864
Cl(2)	-0.5779	-0.6191	-0.5886
Cl(3)	-0.5602	-0.5834	-0.5776
Cl(4)	-0.5731	-0.5923	-0.5956
Cl(5)	-0.5835	-0.6024	-0.5916
N	-0.3029	-0.2957	-0.2987
S	0.7092	0.6870	0.6960

配体与溶剂发生接触,同时又具有进一步水解的潜能,所以我们只给出了Cl配体与水中O和H的径向分布函数图,见图4。从图中可以看出,Cl配体与水中H之间通过形成氢键发生相互作用,ABEEM/MM力场模拟得到的Cl配体与水的距离要大于OPLS-AA力场的,对应的峰也相对突出,但都可以认定为在氢键的范围内。由于ABEEM/MM与OPLS-AA力场描述电荷的方式不同,原子间的静电相互作用能强弱也不同,表现为原子间距离的差异,这也正是用ABEEM/MM力场描述的MM区电荷对QM区极化较小的原因之一。

图4 NAMI-A中Cl配体与水中O和H的径向分布函数示意图

Figure 4 The radial distribution functions $g(r)$ of chloride ligand in NAMI-A with water

4 结论

本文应用QM结合ABEEM/MM的方法模拟了水溶液中抗癌药物NAMI-A的结构性质。结果表明,NAMI-A中的氯配体通过氢键与水中氢原子发生相互作用。在溶剂中NAMI-A的构型因受到溶剂的极化效应而发生变化,尤其是与水溶液直接接触的氯配体受到影响最大,对应的Ru—Cl键均有增长。进一步的极化能计算表明,NAMI-A在溶液中受到的极化效应是不可忽

略的,并且对NAMI-A的电荷分布也有影响。另外,通过对比我们发现,QM/MM (ABEEM/MM)方法优化得到构型比PCM的变化大,但比QM/MM (OPLS-AA)方法得到的变化小。本文的研究进一步验证了QM与ABEEM/MM浮动电荷力场结合的可行性,以及NAMI-A在水溶液中的结构、极化能、电荷分布、径向分布函数等性质,为进一步研究其水解反应奠定了基础。

References

- [1] Warshel, A.; Levitt, M. *J. Mol. Biol.* **1976**, *103*, 227.
- [2] (a) Singh, U. C.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 718; (b) Field, M. J.; Bash, P. A.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 700; (c) Senn, H. M.; Thiel, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1198; (d) Rao, L.; Cui, Q.; Xu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18092; (e) Mo, Y. R.; Alhambra, C.; Gao, J. L. *Acta Chim. Sinica* **2000**, *58*, 1504. (莫亦荣, Alhambra, C., 高加力, 化学学报, **2000**, *58*, 1504.); (f) Wei, K.; Liu, L.; Li, X. S.; Guo, Q. X. *Chin. J. Chem. Phys.* **2005**, *18*, 641. (魏凯, 刘磊, 李晓松, 郭庆祥, 化学物理学报, **2005**, *18*, 641.); (g) Ishida, T.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12035; (h) Lin, H.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *117*, 185; (i) Usharani, D.; Zazza, C.; Lai, W.; Chourasia, M.; Wasckell, L.; Shaik, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4053; (j) Bernstein, N.; Várnai, C.; Solt, I.; Winfield, S. A.; Payne, M. C.; Simon, I.; Fuxreiter, M.; Csányi, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 646; (k) Azimi, S.; Rauk, A. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 5150.
- [3] (a) Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225; (b) Jorgensen, W. L.; McDonald, N. A. *Theochem* **1998**, *424*, 145.
- [4] (a) Weiner, P. K.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1981**, *2*, 287; (b) Case, D. A.; Cheatham, T.; Darden, T.; Gohlke, H.; Luo, R.; Merz, K. M.; Onufriev, A.; Simmerling, C.; Wang, B.; Woods, R. J. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1668.
- [5] (a) MacKerell, A. D.; Bashford, D.; Dunbrack, R. L.; Evanseck, J. D.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; Joseph-McCarthy, D.; Kuchnir, L.; Kuczera, K.; Lau, F. T. K.; Mattos, C.; Michnick, S.; Ngo, T.; Nguyen, D. T.; Prodhom, B.; Reiher, W. E.; Roux, B.; Schlenkrich, M.; Smith, J. C.; Stote, R.; Straub, J.; Watanabe, M.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Yin, D.; Karplus, M. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 3586; (b) Brooks, B. R.; Brooks, C. L.; Mackerell, A. D.; Nilsson, L.; Petrella, R. J.; Roux, B.; Won, Y.; Archontis, G.; Bartels, C.; Boresch, S.; Caflisch, A.; Caves, L.; Cui, Q.; Dinner, A. R.; Feig, M.; Fischer, S.; Gao, J.; Hodoscek, M.; Im, W.; Kuczera, K.; Lazaridis, T.; Ma, J.; Ovchinnikov, V.; Paci, E.; Pastor, R. W.; Post, C. B.; Pu, J. Z.; Schaefer, M.; Tidor, B.; Venable, R. M.; Woodcock, H. L.; Wu, X.; Yang, W.; York, D. M.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 1545.
- [6] (a) Yang, Z. Z.; Wang, C. S. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 6315; (b) Yang, Z. Z.; Wang, C. S. *J. Chem. Theory Comput.* **2003**, *2*, 273; (c) Cong, Y.; Yang, Z. Z. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *316*, 324.
- [7] Mortier, W. J.; Ghosh, S. K.; Shankar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4315.
- [8] (a) Zhao, D. X.; Liu, C.; Wang, F. F.; Yu, C. Y.; Gong, L. D.; Liu, S. B.; Yang, Z. Z. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 795; (b) Yang, Z. Z.; Wu, Y.; Zhao, D. X. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 2541.
- [9] (a) Wu, Y.; Yang, Z. Z. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 7563; (b) Li, X.; Yang, Z. Z. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4102.
- [10] (a) Yang, Z. Z.; Meng, X. F.; Zhao, D. X.; Gong, L. D. *Acta Chim. Sinica* **2009**, *67*, 2074. (杨忠志, 孟翔凤, 赵东霞, 宫利东, 化学学报, **2009**, *67*, 2074.); (b) Zhao, F. R.; Liu, C.; Gong, L. D.; Yang, Z. Z. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 1141. (赵飞耀, 刘翠, 宫利东, 杨忠志, 化学学报, **2011**, *69*, 1141.)
- [11] (a) Yang, Z. Z.; Zhang, Q. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1; (b) Wang, F. F.; Zhao, D. X.; Gong, L. D. *Theor. Chem. Acc.* **2009**, *124*, 139.
- [12] Gong, L. D. *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 2471.
- [13] (a) Sava, G.; Capozzi, I.; Clerici, K.; Gagliardi, R.; Alessio, E.; Mestroni, G. *Clin. Exp. Metastasis* **1998**, *16*, 371; (b) Sava, G.; Gagliardi, R.; Bergamo, A.; Alessio, E.; Mestroni, G. *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 969.
- [14] (a) Rademaker-Lakhai, J. M.; van den Bongard, D.; Pluim, D.; Bei-

- jnen, J. H.; Schellens, J. H. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3717; (b) Hotze, A. C. G.; Bacac, M.; Velders, A. H.; Jansen, B. A. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1743; (c) Alessio, E.; Mestroni, G.; Bergamo, A.; Sava, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1525.
- [15] (a) Gao, J. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 298; (b) Ishida, T.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12035.
- [16] (a) Gao, J.; Freindorf, M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 3182; (b) Gao, J.; Xia, X. *Science* **1992**, *258*, 631.
- [17] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [18] (a) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270; (b) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- [19] (a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724; (b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
- [20] (a) Mennucci, B.; Cancès, E.; Tomasi, J. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 10506; (b) Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151.
- [21] (a) Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 300; (b) Zwanzig, R. W. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1420; (c) Torrie, G. M.; Valleau, J. P. *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *28*, 578.
- [22] (a) Derouane, E. G.; Fripiat, J. G.; Ballmoos, R. V. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 1687; (b) Wilson, M. S.; Ichikawa, S. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 3087; (c) Husinaka, S.; Sakai, Y.; Miyoshi, E.; Narita, S. *Chem. Phys.* **1990**, *93*, 3319; (d) Jakalian, A.; Bush, B. L.; Jack, D. B.; Bayly, C. I. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 132.
- [23] Alessio, E.; Balducci, G.; Lutman, A.; Mestroni, G.; Calligaris, M.; Attia, W. M. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *203*, 205.

(Zhao, X.)