

## 理论化学方法阐明化学反应热力学控制与动力学控制的概念 ——推荐一个Diels-Alder反应的计算化学实验

杨一莹, 张冬菊\*

山东大学化学与化工学院, 济南 250100

**摘要:** 设计了一个适用于化学专业高年级本科生的综合计算化学实验。该实验通过量子化学计算, 研究了有机化学教材中一个典型的Diels-Alder反应, 给出了反应过程的微观物理图像以及反应的热力学和动力学性质的定量信息, 阐明了化学反应中热力学控制和动力学控制的基本概念。该实验旨在培养学生使用计算化学方法研究化学问题的基本技能, 加深其对物质结构与性能之间关系的理解。该实验也是对学生进行辩证唯物主义世界观和方法论教育的一个具体实例, 着重引导学生充分认识矛盾的普遍性, 擅于用联系观和发展观分析和解决化学实际问题。

**关键词:** 计算化学; 热力学控制; 动力学控制; Diels-Alder反应

**中图分类号:** G64; O6

## Elucidating the Concepts of Thermodynamic Control and Kinetic Control in Chemical Reactions through Theoretical Chemistry Calculations: A Computational Chemistry Experiment on the Diels-Alder Reaction

Yiyang Yang, Dongju Zhang \*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China.

**Abstract:** This article presents a comprehensive computational chemistry experiment designed for senior undergraduate students majoring in chemistry. The experiment utilizes quantum chemical calculations to study a typical Diels-Alder reaction found in organic chemistry textbooks. It provides a microscopic physical picture of the reaction process, as well as quantitative information on the thermodynamic and kinetic properties of the reaction, elucidating the fundamental concepts of thermodynamic control and kinetic control in chemical reactions. The objective of this experiment is to cultivate students' basic skills in using computational chemistry methods to investigate chemical problems and deepen their understanding of the relationship between molecular structure and properties. Additionally, the experiment serves as a specific example of dialectical materialism worldview and methodology education for students, emphasizing the importance of recognizing the universality of contradictions and developing the ability to analyze and solve practical chemical problems using a holistic and developmental perspective.

**Key Words:** Computational chemistry; Thermodynamic control; Kinetic control; Diels-Alder reaction

计算化学是基于计算方法和计算机模拟, 用于研究和理解化学现象的一门化学分支学科。随着计算机技术的飞速发展和计算方法的不断改进, 计算化学在化学领域的应用日益广泛。计算化学方

收稿: 2023-09-20; 录用: 2023-10-25; 网络发表: 2023-11-20

\*通讯作者, Email: zhangdj@sdu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22003032, 22273051); 山东省自然科学基金青年基金项目(ZR2020QB077); 山东省本科教学改革研究项目(Z2022169); 山东大学教育教学改革研究项目(2022Y072); 山东大学研究生精品课程项目(量子化学)

法能够模拟化学反应、预测物质性质以及优化反应设计，为深入理解化学过程和现象提供了新的途径，已成为化学研究的重要手段。在过去的几十年里，计算化学广泛应用于化学各分支学科以及药物发现、材料科学、环境保护和催化剂设计等领域，取得了令人瞩目的研究成果，为推动学术创新和技术进步发挥了重要作用。

将计算化学方法融入大学基础化学教学已成为不可或缺的一部分，许多重点和双一流高校已将计算化学课程列为专业必修或限选课，凸显计算化学的重要性。通过理论和计算机模拟实验教学，不仅可以丰富学生化学知识的理论体系，使其了解计算化学的原理、方法和应用，充分认识计算化学在化学学科中的重要作用；而且可以通过对研究内容的具体实操训练，使学生开阔视野、拓展思路，培养其科学研究技能，为将来的科研工作奠定一定基础。

本文设计了一个综合计算化学实验，该实验关联物理化学中描述化学反应时常涉及的一对基本概念，即化学反应的热力学控制和动力学控制，以有机化学教材<sup>[1]</sup>中一个典型的Diels-Alder反应为例，使用量子化学方法开展计算化学研究。该实验适用于化学专业已完成物理化学、有机化学、计算化学(分子模拟)等课程学习的高年级本科生。

## 1 实验原理

### 1.1 化学反应的热力学控制与动力学控制

化学热力学和化学动力学是物理化学课程<sup>[2]</sup>中的重要教学内容，前者研究化学反应的方向和限度问题，后者讨论化学反应的速率和机理问题。对于多通道化学反应(平行反应)，在讨论反应的选择性时通常涉及一对基本概念，即热力学控制和动力学控制。以图1所示反应物A的两个平行反应为例予以说明。TS1和TS2表示形成产物B和C分别经历的过渡态，其能垒分别为 $\Delta G_1^\ddagger$ 和 $\Delta G_2^\ddagger$ ，且 $\Delta G_1^\ddagger < \Delta G_2^\ddagger$ ， $\Delta \Delta G^\ddagger = \Delta G_2^\ddagger - \Delta G_1^\ddagger$ ；产物B和C的热力学稳定性不同，二者能量相差 $\Delta G^\circ$ 。温度较低时，如果反应物A只能克服能垒 $\Delta G_1^\ddagger$ 转化为产物B，不能克服能垒 $\Delta G_2^\ddagger$ 形成产物C，则称反应受动力学控制，B是动力学控制的产物。在较高温度下，B先可逆回到A，然后再克服能垒 $\Delta G_2^\ddagger$ 转化为热力学稳定的产物C，反应所需总的能垒为 $\Delta G_3^\ddagger$ (B和TS2之间的能量差值)，此时称反应受热力学控制，C为热力学控制的产物。

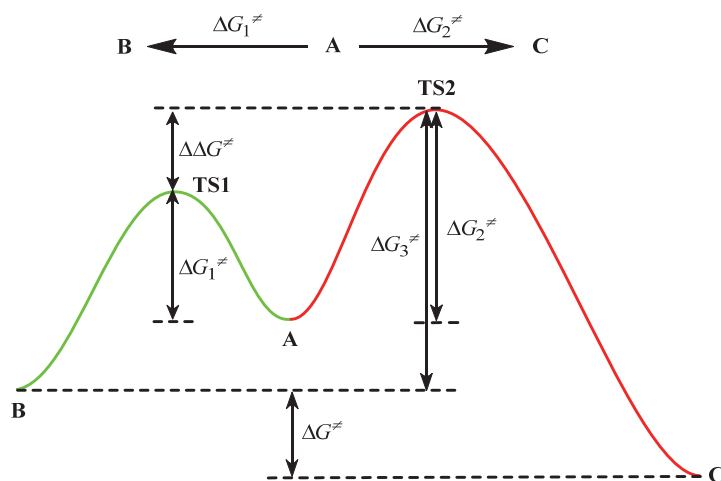


图1 阐明化学反应热力学控制与动力学控制的示意图

### 1.2 Diels-Alder反应

Diels-Alder (D-A)反应是一类重要的有机反应类型<sup>[3,4]</sup>，指共轭双烯体与含烯或炔键的亲双烯体发生[4+2]环加成形成环己烯或1,4-环己二烯的周环反应，用于构建C—C键，在有机合成领域占有重

要地位。D-A反应具有明显的立体选择性，当亲双烯体为不对称结构时，反应可以按内、外型(*endo*、*exo*)两种方式进行。温度较低时，内型产物为主；温度升高时，外型产物为主。这里的内、外型产物分别指亲双烯体的取代基与双烯体中新形成的C=C双键位于连接平面(如图2中三个红色C—C键所示平面)的同侧或异侧。

图2以有机化学教材<sup>[1]</sup>中一个典型的D-A反应(呋喃与*N*-苯基马来酰亚胺的1,4-加成)为例，展示内型产物(**P<sub>endo</sub>**)与外型产物(**P<sub>exo</sub>**)结构上的区别及其反应的立体选择性。教材中通常将该反应描述为一对热力学与动力学竞争的反应，反应的立体选择性与温度有关。温度较低(25 °C)时，反应受动力学控制，跨越较低的能垒，形成内型产物**P<sub>endo</sub>**；而在较高温度(90 °C)下，反应受热力学控制，可以越过较高的能垒，形成更稳定的外型产物**P<sub>exo</sub>**。

该实验将通过图2所示D-A反应的量子化学计算，给出反应物、过渡态、产物等结构的详细信息，展示双烯体(呋喃)与亲双烯体(*N*-苯基马来酰亚胺)之间发生1,4-加成过程的分子机理和反应路径，计算反应的热力学和动力学定量信息，帮助学生加深对化学反应热力学控制和动力学控制这一基本概念的理解，掌握用计算化学方法研究化学反应的基本技能。

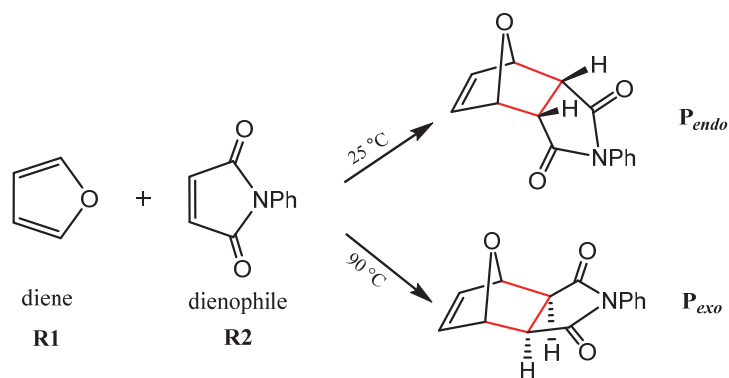


图2 呋喃与*N*-苯基马来酰亚胺的Diels-Alder反应

电子版为彩图

## 2 实验目的

(1) 学习用计算化学方法研究化学反应的基本技能，掌握势能面上寻找局域稳定点(极小点)和过渡态(一级鞍点)的方法和技巧。

(2) 获得典型Diels-Alder反应热力学和动力学性质的定量信息，加深对周环反应机理的认识和理解。

(3) 明确化学反应热力学控制和动力学控制的基本概念，做到举一反三，触类旁通。

(4) 加强对化学各基础学科之间内在关联的认识，锻炼用计算化学方法分析和解决实际化学问题的能力。

## 3 计算设备及计算和分析软件

本实验研究体系较小，对计算资源要求较低，全部计算使用普通台式或笔记本电脑即可完成。涉及的商业化软件主要包括，Gaussian 16<sup>[5]</sup>、GaussView 6.0<sup>[6]</sup>、ChemOffice 16.0<sup>[7]</sup>、OriginPro 8等系列软件。

## 4 实验步骤/方法

### 4.1 软件安装

该步骤可预先操作完毕，实验中仅需强调相关量子化学软件及可视化软件的操作和运行技巧，提高软件版权意识，强化规范化使用正版软件。

## 4.2 建模

使用GaussView 6.0软件或ChemOffice 16.0软件包中的Chem 3D模块构建反应物、过渡态、产物等结构模型，并保存为Gaussian程序的输入文件。

## 4.3 计算方法和步骤

(1) 结构优化：对于图2所示模型D-A反应，在 $\omega$ B97XD<sup>[8]</sup>/6-311+G(*d,p*)<sup>[9]</sup>理论水平上对反应物、过渡态和产物等进行结构优化计算，使用可极化连续介质模型考虑呋喃的溶剂化效应，关键词为“SCRF=(PCM, SOLVENT=TetraHydroFuran)<sup>[10]</sup>”。反应物和产物的结构优化，使用关键词“OPT”；过渡态的结构优化，关键词为“OPT=(TS, CALCFC, NOEIGENT)”。

(2) 振动频率分析：使用“FREQ”关键词，识别稳定点的性质，确认优化的反应物和产物没有虚频，是势能面上的稳定结构；过渡态只有一个虚频，是势能面上的一级鞍点。

(3) 内禀反应坐标(Intrinsic Reaction Coordinate, IRC)计算<sup>[11]</sup>：识别过渡态所连接的反应物和产物，确认最小能量途径。使用“IRC=(CALCFC, LQA, MAXPOINTS=30)”关键词。

(4) 单点能计算：对优化的结构，使用二级Moller-Plesset微扰理论<sup>[12]</sup>进行单点能量计算，关键词为“MP2”。

## 4.4 结果处理

3D结构、结构示意图及势能剖面图、IRC曲线分别使用CYLview 1.0<sup>[13]</sup>、ChemOffice 6.0、Origin 8.0、VMD 1.9.4<sup>[14]</sup>等软件制作完成。

## 4.5 布居分析方法

为获得电荷分布及轨道信息，对关键构型进行了自然键轨道分析(Natural Bond Orbital Analysis, NBO)<sup>[15]</sup>，使用关键词“POP=NBOread”，在末尾空一行写上“\$nbo bndidx \$end”。

## 5 结果与讨论

### 5.1 反应物与产物

图3展示了优化的反应物和产物的3D结构及关键的结构参数。呋喃(**R1**)和*N*-苯基马来酰亚胺(**R2**)分别是D-A反应的双烯体和亲双烯体，前者为一平面型分子，具有C<sub>2v</sub>对称性，其中的C—C键呈现离域 $\pi$ 键的特征，长度介于C—C单键(0.154 nm)和C=C双键(0.134 nm)之间；后者为C<sub>2</sub>对称性的分子，其五元环与六元环不在同一平面，两平面之间的夹角为56.7°。**P<sub>endo</sub>**和**P<sub>exo</sub>**分别表示**R1**与**R2**通过D-A反应(1,4-加成)形成的内型(*endo*)和外型(*exo*)环加成产物。

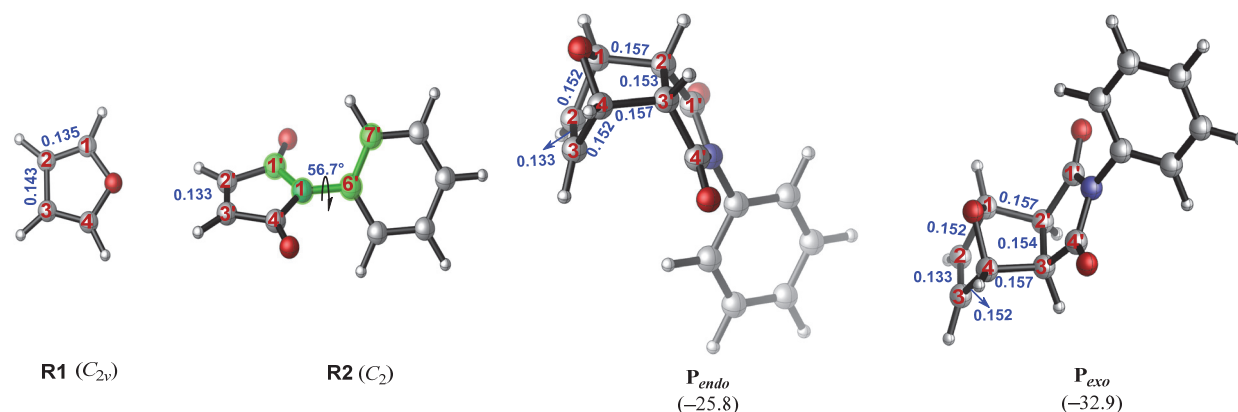


图3 反应物和产物的3D构型和能量

键长：nm，能量：kJ·mol<sup>-1</sup>

从图3中给出的反应物和产物的结构参数,可明确看出D-A反应中化学键的形成和变化过程,主要包括两个C—C单键(C1—C2'和C4—C3')的形成、三个C=C双键(C1=C2、C3=C4、C2'=C3')变为单键、一个C—C单键(C2—C3)变为双键等变化。

以两个孤立反应物(R1和R2)的能量和为参考点,  $P_{endo}$ 和 $P_{exo}$ 的相对能量分别为 $-25.8$ 和 $-32.9$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,即形成内型和外型产物均为放出能量的过程,但外型产物比内型产物能量低 $7.1$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,是热力学上更稳定的产物。

通过计算反应物与产物的结构、比较其构型参数和相对能量,可加深学生对双烯体、亲双烯体、1,4-环加成产物空间结构的认识,强化学生对内、外型加成产物的相对稳定性以及C—C单键、C=C双键、离域 $\pi$ 键等键长的定量认知。

## 5.2 初始络合物和过渡态

图4给出了双烯体R1与亲双烯体R2所形成的初始络合物 $\text{COM}_{endo}$ 和 $\text{COM}_{exo}$ 以及二者发生D-A反应所经历的过渡态(一级鞍点) $\text{TS}_{endo}$ 和 $\text{TS}_{exo}$ 。结构 $\text{COM}_{endo}$ 、 $\text{COM}_{exo}$ 以及 $\text{TS}_{endo}$ 和 $\text{TS}_{exo}$ 分别对应形成内型产物 $P_{endo}$ 和外型产物 $P_{exo}$ 的初始络合物和过渡态。从图中标明的结构参数可以看出,在初始络合物中,双烯体与亲双烯体的构型变化均较小,且二者之间距离较远,超过 $0.3$  nm;与孤立反应物相比, $\text{COM}_{endo}$ 和 $\text{COM}_{exo}$ 的相对能量分别为 $1.2$ 和 $3.8$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。这些结果表明R1与亲双烯体R2之间的相互作用较弱,主要作用力为分子间的范德华力(Van der Waals Force)。因此,可将 $\text{COM}_{endo}$ 和 $\text{COM}_{exo}$ 归属于分子间的范德华络合物。

对于 $\text{TS}_{endo}$ 和 $\text{TS}_{exo}$ ,正在形成的六元环骨架结构非常相似,仅是亲双烯体相对于双烯体的相对取向不同,正在形成的C1—C2'和C4—C3'距离缩短到 $\sim 0.21$  nm,其他正在变化的C—C距离均在 $\sim 0.14$  nm,介于C—C单、双键键长之间,对应C=C双键正在形成或破裂的状态。通过频率计算发现, $\text{TS}_{endo}$ 和 $\text{TS}_{exo}$ 均有且只有一个振动虚频,分别为 $-531.7$ 和 $-520.8$   $\text{cm}^{-1}$ 。在GaussView 6.0软件中,从“Results”菜单中选择“Vibrations”,可查看虚频对应的振动模式,以确认过渡态是期望的一级鞍点。过渡态 $\text{TS}_{endo}$ 和 $\text{TS}_{exo}$ 的相对能量分别为 $61.1$ 和 $64.8$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,内型过渡态结构更稳定,这与上面看到的内、外型产物的相对稳定性(外型产物更稳定)明显不同。

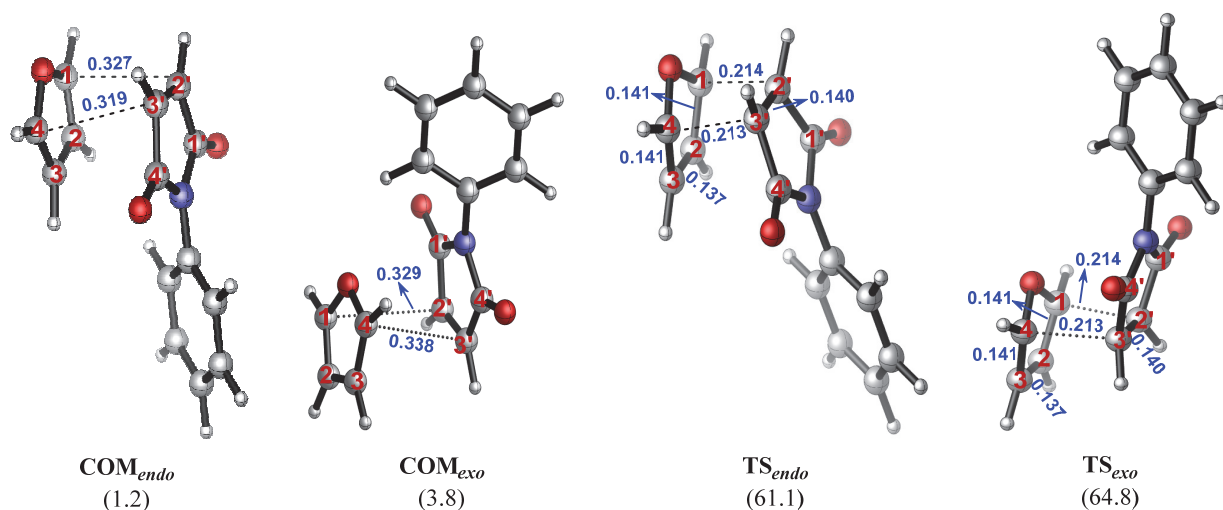


图4 初始络合物和过渡态的3D构型和能量

键长: nm, 能量:  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

可通过综合考虑空间效应和电子效应两方面的因素,理解内、外型过渡态的相对稳定性不同于内、外型产物的相对稳定性。在过渡态结构中,双烯体与亲双烯体之间的距离相对较远,C1—C2'和

C4—C3'单键正在形成,但尚未完全形成,空间位阻相对较小,双烯体与亲双烯体之间的相互作用(电子效应)对过渡态结构的稳定性起决定作用。图5给出了两个过渡态结构的NBO电荷分布,内型过渡态 $\text{TS}_{\text{endo}}$ 中,除了双烯体C1、C4分别与亲双烯体C2'、C3'直接相互作用外,还包括双烯体C2、C3分别与亲双烯体的C1'、C4'之间的静电吸引,有利于过渡态结构的稳定,计算的相对能量为 $61.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;而在外型过渡态 $\text{TS}_{\text{exo}}$ 中,由于C2、C3与C1'、C4'的相互远离,缺少类似的静电吸引,使其能量相对较高,为 $64.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。另外,如图5所示,内型过渡态 $\text{TS}_{\text{endo}}$ 中,呋喃环中正在形成的C2=C3双键与亲双烯体两个C=O双键之间的 $\pi$ - $\pi$ 相互作用、以及与N原子孤对电子 $p$ 轨道之间的 $p$ - $\pi$ 相互作用,均有利于稳定过渡态结构。在 $\text{TS}_{\text{exo}}$ 中,由于N杂环转向呋喃C2=C3双键异侧,缺少这些次级轨道相互作用,过渡态稳定性相对较低。

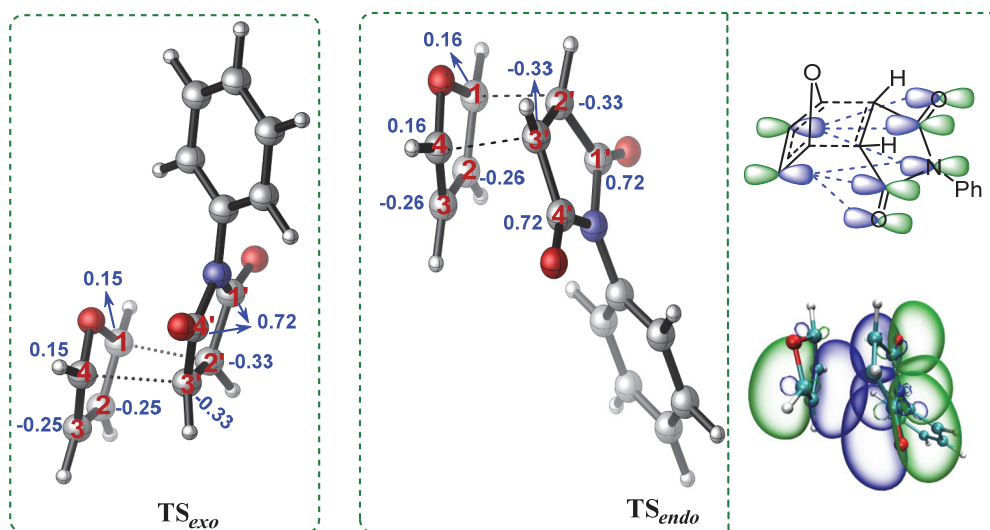


图5 内、外型过渡态的结构、NPA电荷( $e$ )及内型过渡态中的次级轨道相互作用

右上角和右下角插图分别为次级轨道相互作用的示意图和NBO分析的结果

对于产物 $\text{P}_{\text{endo}}$ 和 $\text{P}_{\text{exo}}$ ,其相对能量分别为 $-25.8$ 和 $-32.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,外型产物更稳定。这是由于在产物中,双烯体与亲双烯体已经成键,距离较近,空间效应明显增强,决定产物的相对稳定性。在内型产物 $\text{P}_{\text{endo}}$ 中,新形成的双键与亲双烯体的取代基位于连接平面同侧,空间位阻较大,使其稳定性降低;而在外型产物 $\text{P}_{\text{exo}}$ 中,新形成的双键与亲双烯体的取代基位于连接平面异侧,相互远离,空间位阻较小,在热力学上更加稳定。

### 5.3 内禀反应路径分析

为进一步确认过渡态连接的反应物和产物,需要进一步进行内禀反应坐标(IRC)计算。图6给出了对 $\text{TS}_{\text{endo}}$ 进行IRC计算的结果,横坐标表示反应进程,左侧纵坐标表示能量变化,右侧纵坐标表示键长变化。图中给出了体系的能量变化以及反应中主要涉及的六个C—C键沿着反应坐标的变化。可以看出,反应过程中最主要的变化是C1—C2'和C4—C3'之间的距离显著减小,对应双烯体与亲双烯体的连接过程,并且可以看出,C1—C2'和C4—C3'距离同步减小,与此同时,C1—C2、C3—C4、C2'—C3'之间从双键变为单键,而C2—C3从单键变为双键。通过观察键长的变化,可以清晰地观察 $\sigma$ 键、 $\pi$ 键的形成以及 $\pi$ 键断裂的过程,确认D-A反应为典型的周环反应,1,4-加成过程中六个C—C键协同变化、一步完成。

### 5.4 D-A反应的势能剖面图

根据上述计算结果,图7概括了呋喃与 $N$ -苯基马来酰亚胺D-A反应的势能剖面。如图所示,通



图7 呋喃与N-苯基马来酰亚胺发生Diels-Alder的势能剖面图(键长: nm)

### 5.5 实验开设及学生反馈情况

本实验适用于高年级本科生, 不需昂贵计算资源, 不受物理空间限制, 使用普通台式或笔记本电脑即可完成相关计算。我们以山东大学“大学生创新训练项目”项目为依托, 带领本科生科创小组设计、开发了该实验, 并于2022年在化学基地班进行了试点。在实施过程中, 学生反馈的问题主要集中在过渡态结构的优化方面, 多数学生表示对此感到困惑, 不得要领。这是初学计算化学的学生面临的一个共性问题, 为此我们通过介绍C—C单键和C=C双键在D-A反应中的变化趋势, 引导学生充分认识协同反应过渡态的结构特征, 深刻理解过渡态结构的“初始猜测”是决定计算成败的关键因素。通过具体讲解、实例演示、分组讨论、经验介绍等一系列具体措施, 学生成功获得了该D-A反应的过渡态结构, 加深了对协同反应分子机制的认识。通过该实验, 多数学生基本掌握了研究化学反应机理的基本技巧, 增进了对理论与计算化学学科的了解。

## 6 结语

本实验呈现了一个用计算化学方法研究化学反应的具体案例, 旨在通过获得结构和能量的定量信息, 阐明化学反应热力学控制和动力学控制的基本概念。案例以有机化学教材中典型的D-A反应(呋喃与N-苯基马来酰亚胺的反应)为例, 培养学生掌握结构优化、过渡态搜索、频率分析、反应路径确认等基本技能, 引导学生计算反应的热力学性质和动力学性质, 分析反应机理, 弄清反应立体选择性的起源, 揭示热力学控制与动力学控制的微观本质。该实验强调化学各分支学科之间的内在关联, 注重物理化学、有机化学和计算化学等学科的有机融合, 通过该实验期望培养学生使用计算化学方法研究化学问题的基本技能, 锻炼其解决复杂化学问题的综合能力和创新思维。该综合实验也是对学生进行辩证唯物主义世界观和方法论教育的一个具体实例。通过分析典型D-A反应内/外型产物相互竞争、受温度调控等特征, 可引导学生充分认识矛盾无处不在的普遍性。通过阐明决定过渡态和产物相对稳定性的因素随反应进程而变化的事实, 可培养学生树立辩证唯物主义的联系观和发展观, 提高其分析和解决问题的辩证思维能力。该实验的实施, 也有助于培养学生的团队意识和合作精神, 为其从事科研工作积累一定的基本素养。

## 7 思考题

(1) 比较该实验中内、外型产物和过渡态的相对能量, 解释“内型过渡态能量较低但对应的产物不稳定, 而外型过渡态能量较高但对应的产物却更稳定”的原因。

(2) 画出双烯体与亲双烯体的 $\pi$ 分子轨道示意图, 解释Diels-Alder反应中的电子流向和轨道相互作用。

(3) 为什么说涉及热力学控制与动力学控制的竞争反应通常是可逆反应?

### 参 考 文 献

- [1] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 433.
- [2] 傅献彩, 侯文化. 物理化学. 第6版. 北京: 高等教育出版社, 2022.
- [3] Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- [4] Diels, O.; Alder, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 2081.
- [5] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; *et al. Gaussian 16*, Revision A. 03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2016.
- [6] Dennington, R.; Keith, T. A.; Millam, J. M. *GaussView*, Version 6; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2016.
- [7] ChemOffice 16.0, CambridgeSoft company: USA, 2016.

- [8] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
- [9] Huzinaga, S. *Comput. Phys. Rep.* **1985**, *2*, 281.
- [10] Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669.
- [11] Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.
- [12] Smith, B. J.; Radom, L. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 123.
- [13] Legault, C. Y. *CYLview*, 1.0b; Université de Sherbrooke: Sherbrooke, Quebec, Canada, 2009.
- [14] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Mol. Graphics* **1996**, *14*, 33.
- [15] Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.