

## 量子化学计算和可视化分析在弱相互作用的教學中的应用

徐慧影<sup>†</sup>, 梁铭慧<sup>†</sup>, 周志<sup>†</sup>, 高辉<sup>\*</sup>, 易伟<sup>\*</sup>

广州医科大学药学院, 广州 511436

**摘要:** 弱相互作用在化学教学中十分重要, 在研究化学分子内部和分子间作用时常常涉及到这一概念, 比如氢键对熔沸点、酸碱性和异构现象的影响, 共轭作用对稳定性的影响等。本文以一些大学化学教学内容中经常出现的具体例子为研究对象, 通过量子化学计算以及波函数分析, 做出直观的图像, 帮助学生理解一些重要的概念和理论。本文能够为有机化学理论课以及实验课的教学提供素材和案例。

**关键词:** 弱相互作用; 量子化学计算; 可视化分析; 氢键; 化学教学

**中图分类号:** G64; O6

## Application of Quantum Chemistry Computation and Visual Analysis in Teaching of Weak Interactions

Huiying Xu <sup>†</sup>, Minghui Liang <sup>†</sup>, Zhi Zhou <sup>†</sup>, Hui Gao <sup>\*</sup>, Wei Yi <sup>\*</sup>

School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China.

**Abstract:** Weak interactions play a crucial role in the chemistry education and are often encountered when studying both intramolecular and intermolecular interactions. These include the effects of hydrogen bonding on melting/boiling points, acidity/basicity, and isomerism, as well as the influence of conjugation on stability. This paper focuses on specific examples commonly found in university-level chemistry courses. By employing quantum chemistry calculations and wave function analysis, intuitive visual representations are generated to aid students in understanding key concepts and theories. This work aims to provide materials and case studies for teaching both theoretical and experimental aspects of organic chemistry.

**Key Words:** Weak interaction; Quantum chemistry calculation; Visual analysis;  
Hydrogen bond; Chemistry teaching

物质的性质取决于其组成分子的物理本质(如原子种类、成键方式和电子态)。在化学结构和化学反应的研究中, 除了共价键和离子键为主的化学键合作用, 一些非化学键的相互作用力(下文简称弱相互作用)也是影响分子结构和变化的关键因素。弱相互作用包含氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积、范德华力等分子间或分子内的弱相互作用力。他们能够影响化合物的存在形式, 即结构的稳定性, 从而改变化合物的物理和化学性质。以氢键为例, 在物理性质方面, 化合物分子内部形成的氢键或两个分子之间形成的氢键, 可以改变分子的构象; 另一个重要的表现是在化合物分子与溶剂(水、醇等)分子之间形成的氢键, 可以改变化合物的溶解性。在化学性质方面, 氢键的存在可能成为异构化的驱动力。然

收稿: 2024-07-01; 录用: 2024-10-16; 网络发表: 2025-02-21

<sup>†</sup>共同第一作者, 对本工作有同等贡献

<sup>\*</sup>通讯作者, Emails: yiwei@gzhmu.edu.cn (易伟); gaoh9@gzhmu.edu.cn (高辉)

基金资助: 广东省研究生教育创新计划项目-学位与研究生教育改革研究(2022JGXM081); 广东省研究生教育创新计划项目-研究生示范课程建设项目(2021SFKC070); 2024 年度广州医科大学全科医学与继续医学教育项目(广医大继[2024] 1 号)

而, 在有机化学或基础化学的教材中, 这些弱相互作用的讨论主要使用结构示意图, 对学生的想象力要求较高。对此, 有同行已经做了有意义的拓展探索, 从理论<sup>[1]</sup>和计算实验<sup>[2,3]</sup>等方面进行了尝试<sup>[4]</sup>。而我们认为, 利用理论和计算化学的优势, 能够以更为直观的图像和具体的数值比较来丰富相关问题的讨论和解释, 将有助于理解氢键等弱相互作用在化合物结构-性质关系中的作用规律。本文以弱相互作用如何影响化合物的物化性质、结构改变的现象作为例子, 利用量子化学计算方法优化化合物结构, 分析化合物的电子性质, 并利用软件做出可视化的图像, 为相关内容的教学提供参考信息, 同时探讨计算化学在有机化学或基础化学教学中的应用。

## 1 计算方法和可视化分析方法

采用高斯09量子化学包<sup>[5]</sup>进行了密度泛函理论计算。除非另有说明, 所有的化合物分子均使用B3LYP函数<sup>[6,7]</sup>进行结构优化, 对所有原子使用标准6-31G(*d,p*)基组<sup>[8]</sup>。并在同等理论水平上进行频率分析, 得到热力学能量校正数据。在部分涉及能量的计算中, 使用M06-2X<sup>[9]</sup>/6-31+g(*d,p*)计算水平。本文使用了波函数分析程序Multiwfn 3.7<sup>[10]</sup>获得基于Hirshfeld分子密度划分的优化后的独立梯度模型(IGMH)<sup>[11]</sup>和相互作用区域指示函数(IRI)<sup>[12]</sup>并使用VMD作图<sup>[13]</sup>。当需要展示分子片段之间的作用力时, 使用IGMH; 当需要比较完整展现体系内所有作用力时, 使用IRI。分子表面静电势图、前线分子轨道图像使用GaussView 6.0作图<sup>[14]</sup>。原子偶极子校正的Hirshfeld原子电荷(ADCH)由Multiwfn软件分析所得。分子三维结构使用CYLview 6.0软件作图<sup>[15]</sup>。

## 2 结果与讨论

### 2.1 弱相互作用对物理性质的影响

一般认为羧酸容易形成聚集体(图1a), 原因是分子间存在“亲和力”。以常见的羧酸, 甲酸为例, 当考虑分子间作用力时, 利用IGMH作用力分析(图1b)甲酸的二聚体结构可知, 两个甲酸分子之间能够形成明显的O $\cdots$ H-O氢键作用(蓝色)(图1c), 这种氢键作用能够使甲酸分子之间互相吸引, 不容易以单个分子存在或脱离, 因此羧酸的沸点较高。当讨论含有取代基的羧酸时, 情况可能变得更复杂, 例如, 邻羟基苯甲酸(即水杨酸)与间羟基苯甲酸的熔点分别为159 °C和201 °C<sup>[16]</sup>。比较它们的二聚体结构(图2a)可知, 由于邻羟基苯甲酸中羟基与羧基之间形成了分子间氢键(蓝色, 见图2b), 不利于其参与形成分子间氢键, 因此熔点较低。而间羟基苯甲酸中没有分子内氢键, 羟基和羧基均可参与形成分子间氢键, 即间羟基苯甲酸倾向于以聚集体存在, 所以熔点较高。需要注意的是, 本文计算的二聚体模型是简化模型, 未考虑更大范围的分子间氢键网络。由此说明, 当羧酸分子中存在不利于分子间氢键形成的取代基时, 氢键作用可能被削弱, 羧酸的沸点可能降低。类似地, 分子间与分子内氢键的形成也会影响化合物在不同溶剂中的溶解度等物理性质。

### 2.2 弱相互作用对化学性质的影响

#### 2.2.1 酸碱性

在比较邻硝基苯酚和对硝基苯酚的酸性( $pK_a$ 分别为7.17和7.15<sup>[17]</sup><sup>[109]</sup>)时(图3a), 如果只考虑硝基的吸电子诱导效应, 邻位比对位更强, 应该是邻硝基苯酚的酸性更强。但是从IRI相互作用力分析(图3b)可以看出, 邻硝基苯酚中酚羟基和硝基氧原子之间形成了OH $\cdots$ O氢键(蓝色), 而对硝基苯酚没有形成这样的分子内氢键。这使得对硝基苯酚的酸性稍强。此外, 从IRI作用力分析可以清楚地看到C-C键和C-H键(深蓝色)的相对强度, 在其他部分区域可以同时看到范德华相互作用(绿色)和排斥的相互作用(红色)。也就是说, IRI作用力分析能够全面考察目标分子的所有作用力。

也可以从另一个角度来分析这一问题, 由二者的分子表面静电势图(图3c)可以看到静电势的分布情况, 冷色的区域代表正电性更强, 即对硝基苯酚的酚羟基H原子具有比邻硝基苯酚的酚羟基H原子更明显的正电性, 因此, 对硝基苯酚的酸性更强。这与上述的相互作用力分析所得结论一致, 也与二者的 $pK_a$ 相对大小次序一致。

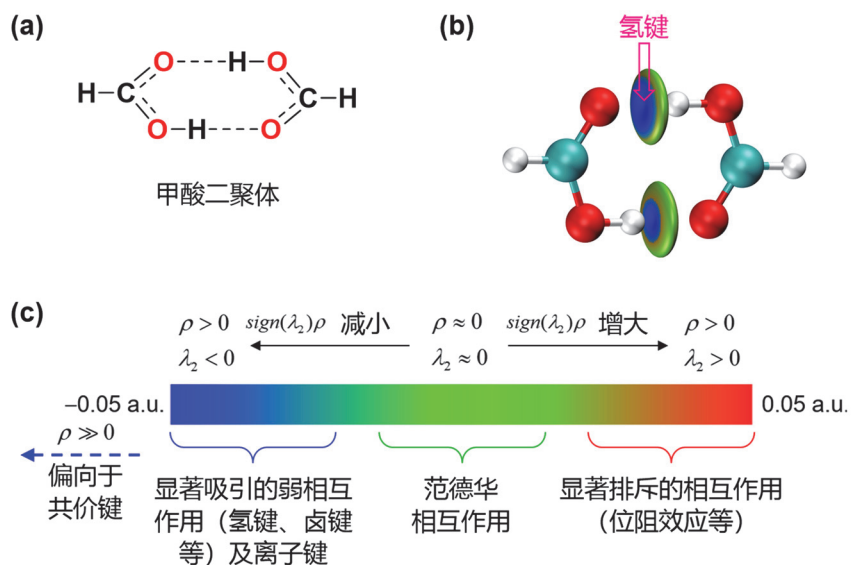


图1 (a) 甲酸二聚体; (b) 使用Multiwfn软件对其做IGMH分析所得图像(isovalue = 0.01); (c) IGMH图例

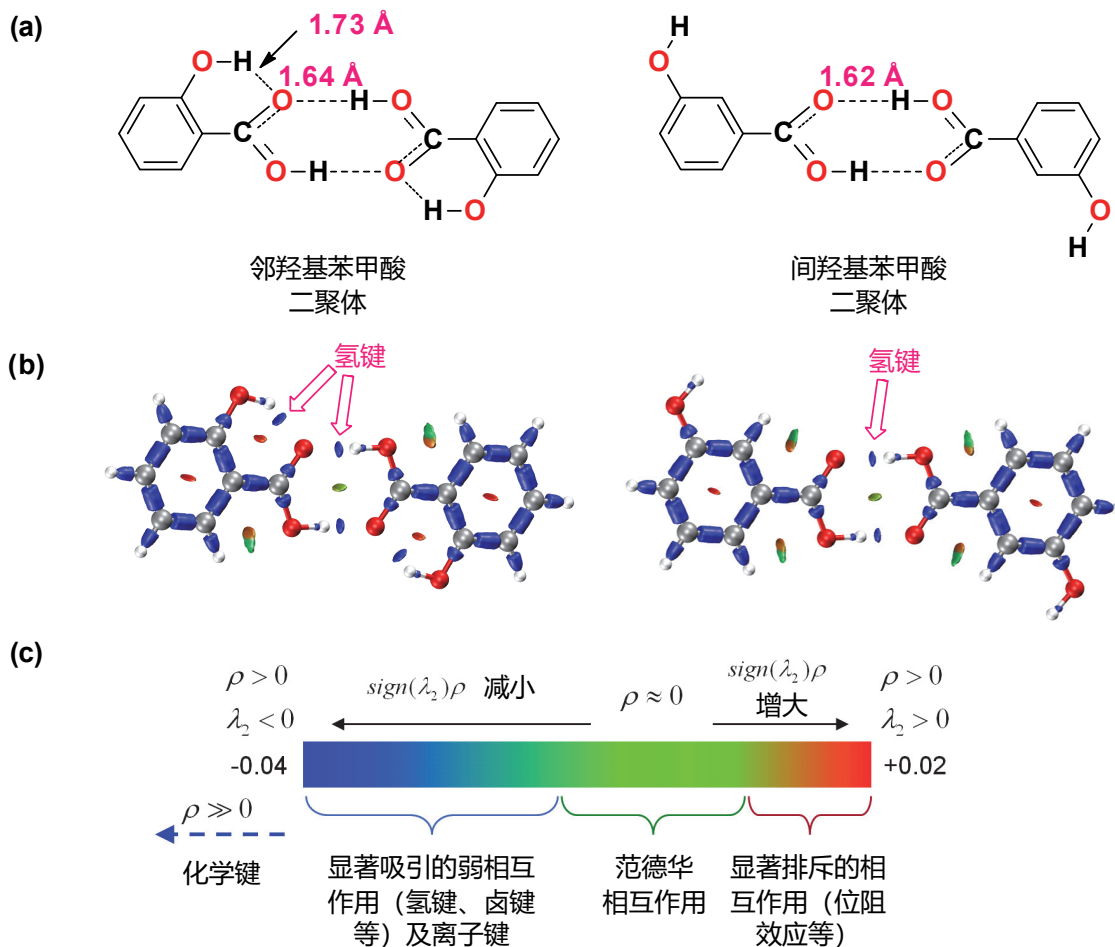


图2 (a) 邻/间羟基苯甲酸二聚体的二维结构; 使用Multiwfn软件对其做IRI分析所得图像(isovalue = 1) (b)及IRI图例(c)

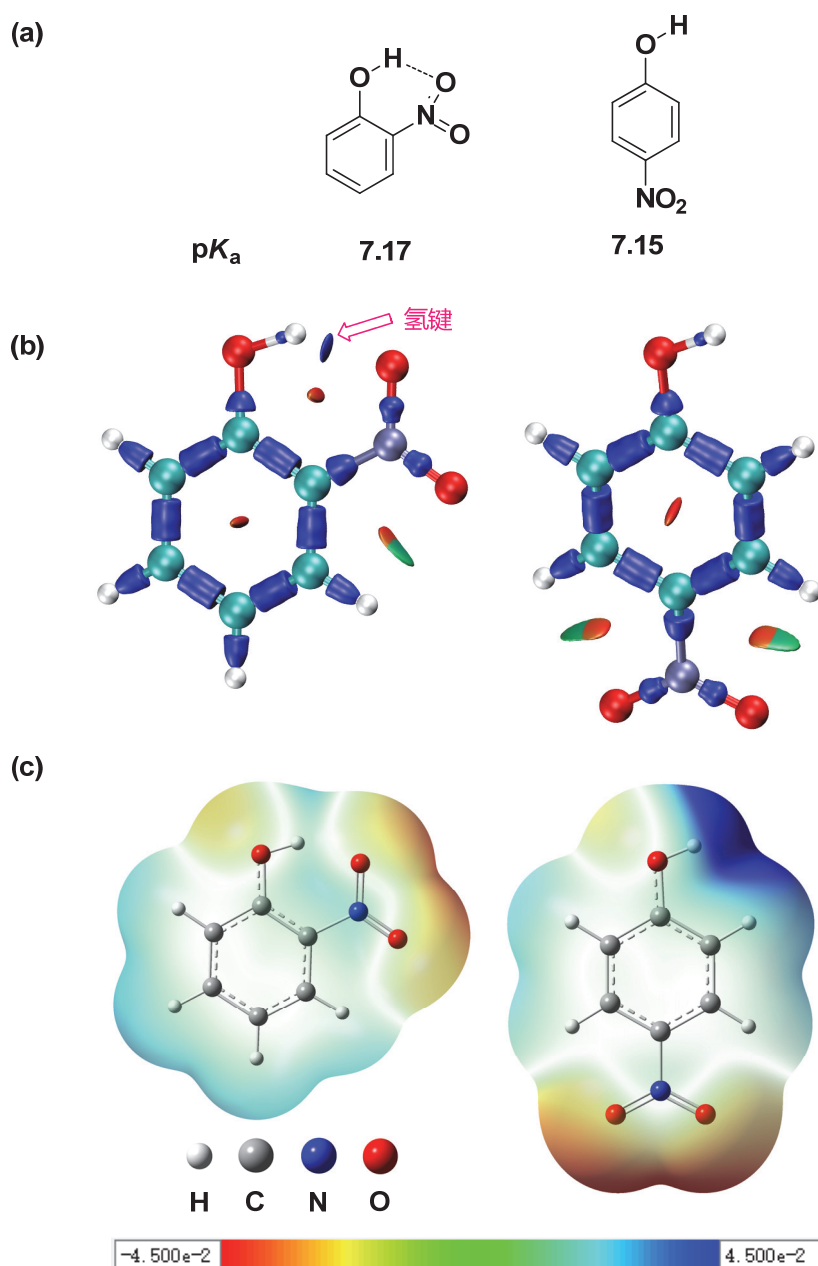


图3 (a) 邻硝基苯酚和对硝基苯酚的 $pK_a$ ; (b) 使用Multiwfn软件对其做IRI分析所得图像(isovalue = 1); (c) 邻硝基苯酚和对硝基苯酚的静电势图

利用静电势图像,还可以对一些芳香环化合物的酸碱性进行比较。如图4所示,苯、吡啶和嘧啶的静电势图表明,N原子的电负性较强,有利于吸引正电性物质。这是由于吡啶N原子以两个 $sp^2$ 杂化轨道与相邻的C原子( $sp^2$ )成键, $p$ 轨道的电子参与共轭大 $\pi$ 键,剩余的一个 $sp^2$ 轨道被孤对电子占据。孤对电子可以接受质子,因此吡啶具有碱性。而嘧啶的两个N原子的电负性不如吡啶的强,因此碱性弱得多,这与二者的 $pK_b$ 数值大小(吡啶和嘧啶的 $pK_b$ 分别为8.8和11.3<sup>[17]173-174</sup>)一致。

### 2.2.2 化学反应性

2,4-戊二酮属于 $\beta$ -二酮,容易发生重排异构化为烯醇式,在烯醇式结构中,共轭程度增加,同时羟基与羰基O之间形成氢键(1.56 Å,见图5),使得分子稳定性更强。从吉布斯自由能数值可知,烯醇

式结构的吉布斯自由能数值更小，即该异构化过程在热力学上具有可行性。从键长可知，酮式结构中C—C单键的键长为1.53 Å (1 Å = 0.1 nm)，而在烯醇式结构中，氢键的形成使得六元环单元中的C—C单键缩短(1.44 Å)，C=C双键(1.37 Å)比一般的C=C双键略长(1.34 Å)。氢键的存在由右方的IRI相互作用力分析可以看出。

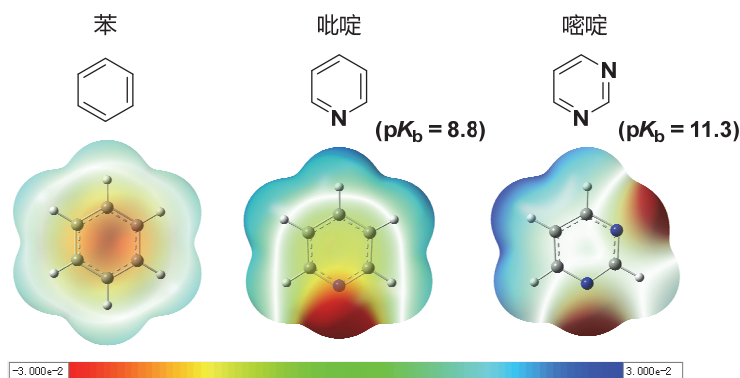


图4 苯环和六元杂环吡啶、咪唑的静电势图

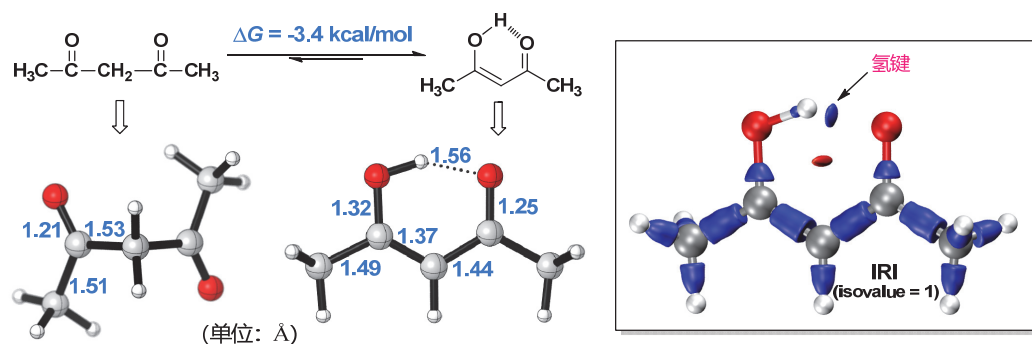


图5 2,4-戊二酮的异构

除了氢键作用，影响化合物反应性的弱相互作用还有共轭作用等。对比苯和苯酚、苯胺的原子电荷值(图6a)，苯酚和苯胺中的邻位和对位C原子所带负电荷比间位C原子的更多，因此预期更容易发生亲电取代等反应。这样的性质也可以从前线分子轨道看出，对比三者的最高占据分子轨道(HOMO)(图6b)，由于酚羟基和胺基的影响，苯酚O原子和苯胺N原子的孤对电子占据一个 $sp^3$ 杂化轨道，与苯基的大 $\pi$ 键互相重叠，也就是通常所说的 $p-\pi$ 共轭作用。这种电子离域现象使得分子的HOMO轨道的能级降低，提高了苯环的化学反应性，因此苯酚和苯胺能够发生亲电取代、氧化反应等。

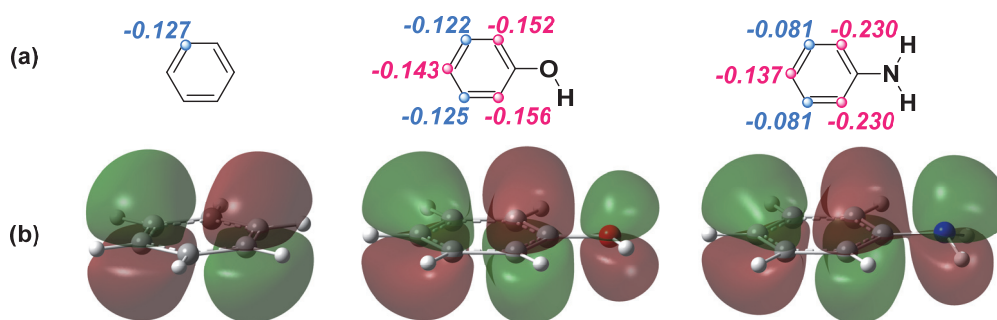


图6 苯、苯酚和苯胺: ADCH原子电荷 (a), 前线分子轨道-HOMO (b)

### 2.3 氢键与卤键的比较

为了对比氢键和卤键，我们构建了氨气分子分别与氯化氢和氯气分子结合的结构。结构优化后做出他们的静电势图(图7)。对比NH<sub>3</sub>-HCl和NH<sub>3</sub>-Cl<sub>2</sub>的静电势图(图7b)可知，前者结构中HCl的H原子和Cl原子之间的电子云密度明显偏向Cl，这有利于HCl与NH<sub>3</sub>之间形成N···H—Cl氢键，后者结构中两个Cl原子之间电子云密度偏移较小，这使得所形成的卤键较弱。这样的特点在IGMH分析图像(图7c)中能够清晰看出，NH<sub>3</sub>-HCl中N···H—Cl氢键由带部分正电荷的氢原子指向带有部分负电荷的氮原子。而在NH<sub>3</sub>-Cl<sub>2</sub>中，由于氮和氯元素的电负性非常接近，因此极化相对不明显。

### 2.4 弱相互作用与超分子化学的结合

生物大分子之间常常通过强度较小的氢键相互结合，这样的结合是可逆的(图8)。由鸟嘌呤和胞

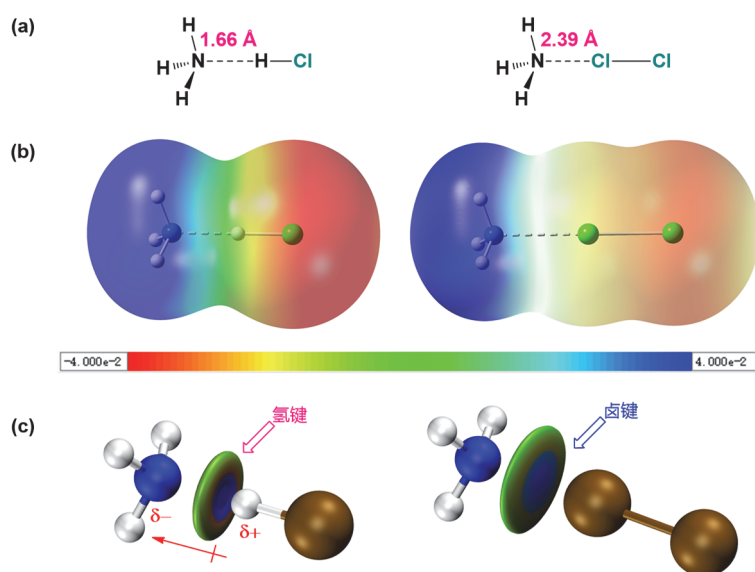


图7 NH<sub>3</sub>-HCl和NH<sub>3</sub>-Cl<sub>2</sub>的比较: (a) 键合作用示意图, (b) 静电势图, (c) IGMH图像



图8 鸟嘌呤和胞嘧啶结合的静电势图

嘧啶的两种氢键结合模式来看,当氢键键能相近时,氢键的数目会影响GC复合物的稳定性。当不考虑其他环境因素的影响时,复合物I比复合物II更稳定(吉布斯自由能差为 $3.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),原因是I含有3个氢键,而II只有2个氢键。二者的差异由静电势图像可以看出,复合物II中胞嘧啶有一个N原子暴露出来,其具有类似于吡啶N原子的性质,即具有碱性,因此稳定性不如复合物I。这说明氢键的形成有利于提高复合物的稳定性。

### 3 结语

本文针对在大学化学的教学内容中常涉及到的一系列重要化合物,用量子化学方法优化得到它们的结构,计算了热力学能,并利用波函数分析等手段得到弱相互作用图、静电势图、前线分子轨道图和原子电荷等,从不同角度分析和比较了化合物的结构及性质。这些可视化图像的展示能够有效地与结构和能量比较相对应结合,为学生提供更为直观、深刻的认知体验。这将丰富大学化学的教学内容,激发学生对有机化学学习的兴趣,也能够作为计算化学实验的候选案例。

### 参 考 文 献

- [1] 王朝霞, 俞晔, 罗千福. 化工高等教育, **2017**, *34* (4), 105.
- [2] 刘禹, 郑纪鸣, 宗陈纳言, 吴红, 胡万群. 大学化学, **2023**, *38* (8), 216.
- [3] 张恒, 马莹, 刘刚, 宋其圣, 苑世领. 大学化学, **2017**, *32* (5), 44.
- [4] Kuroki, N.; Mochizuki, Y.; Mori, H. *J. Chem. Educ.* **2023**, *100*, 647.
- [5] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. *Gaussian 09*, Revision E.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, USA, 2013.
- [6] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785.
- [7] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [8] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
- [9] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Account.* **2008**, *120*, 215.
- [10] Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.
- [11] Lu, T.; Chen, Q. *J. Comput. Chem.* **2022**, *43*, 539.
- [12] Lu, T.; Chen, Q. *Chem.-Methods* **2021**, *1*, 231.
- [13] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Molec. Graphics* **1996**, *14*, 33.
- [14] Dennington II, R. D.; Keith, T. A.; Millam, J. M. *GaussView*, Revision 6.0.16; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2016.
- [15] Legault, C. Y. *CYLview*, Revision 1.0b; Université de Sherbrooke: Shelbrooke Longuey, Canada, 2009.
- [16] 刘志宏. 陕西师范大学成人教育学院学报, **1999**, *16* (4), 83.
- [17] 陆阳, 罗美明, 李柱来, 李发胜. 有机化学. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.