

计算化学辅助有机化学教学 ——以二嗪异构体的碱性和稳定性比较为例

吕仁庆*, 王淑涛, 王芳, 沈国平

中国石油大学(华东)化学化工学院, 山东 青岛 266580

摘要: 本文采用计算量子化学方法在B3LYP/6-311+g(d,p)水平上比较了气态二嗪三种异构体的碱性强度和稳定性。计算结果表明, 三种异构体的碱性强度顺序为吡嗪 > 嘧啶 > 吡嗪。同时, 通过优化结构单点能的计算, 判断三种异构体的稳定性顺序为嘧啶 > 吡嗪 > 吡嗪, 且其共轭酸的稳定性顺序亦呈现相似趋势, 即嘧啶-H > 吡嗪-H > 吡嗪-H。此外, 本文采用前线轨道理论定性解释了吡嗪明显异于嘧啶和吡嗪的特殊热力学性质(燃烧热和标准生成焓)。将计算化学引入到有机物酸碱性和稳定性的教学中, 有助于学生深入理解Lewis酸碱性、等键反应、最高已占据分子轨道(HOMO), 最低未占据分子轨道(LUMO)、前线轨道能隙值等核心概念和杂化轨道理论, 教学效果显著提高, 成为提升有机化学教学质量的有效辅助工具。

关键词: 二嗪; 气相碱性; 等键反应; 计算化学; 杂化类型

中图分类号: G64; O6

Computational Chemistry Aided Organic Chemistry Teaching: A Case of Comparison of Basicity and Stability of Diazine Isomers

Renqing Lü*, Shutao Wang, Fang Wang, Guoping Shen

College of Chemistry and Chemical Engineering, China University of Petroleum (East China),
Qingdao 266580, Shandong Province, China.

Abstract: The basicity strength and stability order of three isomers of diazine in the gas phase were compared by using computational quantum chemistry methods at the B3LYP/6-311+g (d,p) level. The calculation results indicate that the order of basicity strength is pyridazine > pyrimidine > pyrazine. Based on single point energy calculations of optimized structures, the stability order of the isomers is pyrimidine > pyrazine > pyridazine. Similarly, the stability of their conjugated acids follows the same trend: pyrimidine-H > pyrazine-H > pyridazine-H. The distinct thermodynamic properties of pyridazine, such as its combustion heat and standard enthalpy of formation, were qualitatively explained using frontier orbital theory. Incorporating computational chemistry into the teaching of organic acid-base properties and stability helps students deeply understand key concepts, such as Lewis acid-base properties, isodesmic reactions, highest occupied molecular orbitals (HOMO), lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO), frontier orbital gaps, and hybrid orbital theory. This approach significantly enhances teaching effectiveness and serves as a valuable tool for improving the quality of organic chemistry education.

Key Words: Diazene; Gas-phase basicity; Isodesmic reaction; Computational Chemistry; Hybridization type

二嗪是含有两个氮原子的六元杂环体系，是许多重要杂环化合物的母核，在生物、医药等领域具有重要应用。对其酸碱性和稳定性的判断有助于理解有机反应、生物学以及工业生产过程中的许多现象。因两个氮原子在环中的相对位置不同，二嗪有1,2-二嗪(哒嗪, pyridazine)、1,3-二嗪(嘧啶, pyrimidine)和1,4-二嗪(吡嗪, pyrazine)三种异构体(图1)。由于二嗪的三种同分异构体中均有N原子，且氮原子上都有孤对电子，所以根据Lewis碱的定义，二嗪均为Lewis碱。

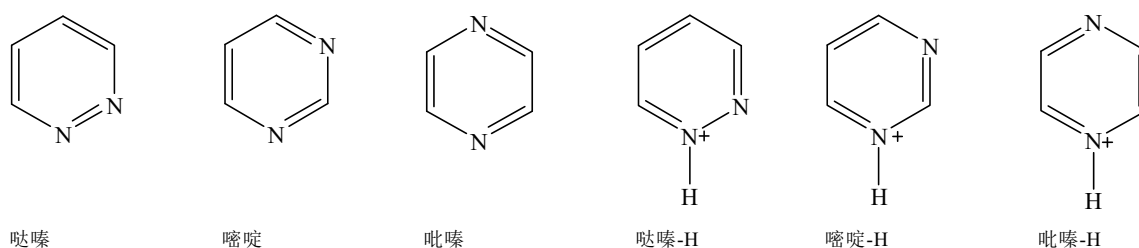
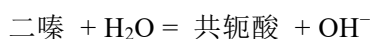


图1 哒嗪、嘧啶、吡嗪及其质子化共轭酸结构

评价Lewis碱的碱性强弱经常在水溶液中进行，当Lewis碱溶于水时，可与水分子作用获得一个质子，质子化过程发生在孤对电子上，生成其共轭酸和OH⁻，即发生下列反应：



二嗪在水溶液中的解离程度反映了二嗪与质子的结合能力，可用二嗪的水溶液的平衡常数 K_b 表示，即 $K_b = \frac{[\text{共轭酸}][\text{OH}^-]}{[\text{二嗪}]}$ 。根据化学热力学公式，该过程的标准自由能变 $\Delta G^0 = -RT \ln K^0$ ，可以推

知质子化反应 K^0 的大小取决于该反应的标准吉布斯函数变 ΔG^0 ，即 ΔG^0 越小， K^0 越大。

影响含氮化合物的碱性因素较多，主要受电子效应、位阻效应和溶剂化效应的影响。从电子效应来分析，氮原子上的取代基给电子能力越强，氮原子上负电性高，越容易结合质子，碱性越强；从位阻效应来分析，氮原子上的取代基越大，占据的空间大，使质子不易靠近氮原子，会导致含氮化合物碱性降低；从溶剂化效应来分析，氮原子上的取代基数量不同，则氮原子上氢的数量不同，含氮化合物及其共轭酸溶剂化程度不同，影响其碱性强度，可以采用图2所示的热力学循环表示：

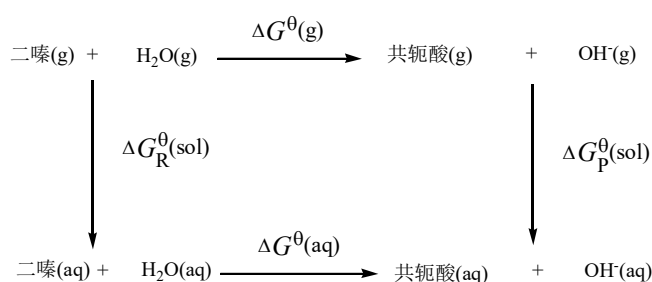
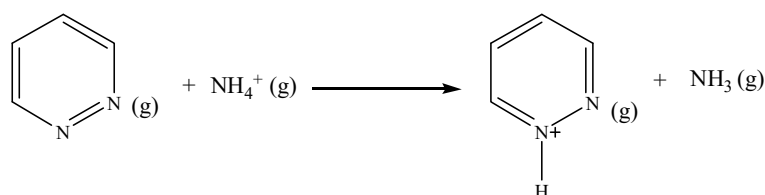


图2 二嗪酸碱反应热力学循环图

由图2可以看出，二嗪在液态水中的水解常数 K^0 取决于 $\Delta G^0(aq)$ ，而 $\Delta G^0(aq) = -\Delta G_R^0(sol) + \Delta G^0(g) + \Delta G_P^0(sol)$ ，其中 $\Delta G_R^0(sol)$ 和 $\Delta G_P^0(sol)$ 分别为反应物和产物的溶剂化自由能变， $\Delta G^0(g)$ 为气相条件下二嗪与水蒸气反应的标准自由能变，二嗪的碱性强弱既可以在气相条件下判定，也可以在溶液中判定^{[1]339-340}。在水溶液中确定Lewis碱的碱性强度时，H₂O提供H⁺与二嗪形成共轭酸，由于H⁺体积很小，空间位阻效应可以忽略。所以可以判知二嗪在水溶液中的碱性强度主要取决于其气相碱性和二嗪及其共轭酸的溶剂化效应。气相条件下的碱性仅取决于 $\Delta G^0(g)$ ，消除了溶剂化效应的影响，反映了二嗪的本征碱性(intrinsic basicity)。

迄今为止, 尚无统一标准衡量Lewis酸碱的绝对强度, 但已发展了多种方法来评估Lewis酸碱的相对强度。其中评估Lewis碱的碱性强度的常用方法之一是将一组Lewis碱与同一Lewis酸(称为参考酸, reference acid)相互作用形成酸碱加合物(adduct), 并通过实验测定或量子化学计算方法确定该加合反应的标准吉布斯函数变, 根据公式 $\Delta G^0 = -RT\ln K^0$ 可判断Lewis碱的相对碱性强度。需要特别注意的是, 若参考酸选择不同, 即使同一组Lewis碱的碱性强度的顺序有可能也存在差异^[2]。最常见的Lewis酸为 H^+ , 提供 H^+ 最常用的物质是水, 所以多数有机碱的碱性均是在水相中确定的。可以推断, 以 NH_4^+ 提供 H^+ 和二嗪反应形成二嗪共轭酸所表现出的二嗪Lewis碱性强度顺序应与以 H_2O 提供 H^+ 和二嗪反应形成二嗪共轭酸的情况一致。本文以 NH_4^+ 作为参考酸提供 H^+ , 不仅能够评估Lewis碱的相对碱性强度, 还能实现等键反应(isodesmetic reaction)^[3-5]。所谓等键反应就是反应前后反应物的键的种类及数量和孤对电子数量不改变的反应。等键反应不一定需要是在实验室能够实现的化学反应, 也可以是人为设计的反应。为了获取较为合理而正确的能量变化数据, 这种设计最大程度地消除基组限制(limitations of basis sets)和电子相关作用(electron correlation)。在计算能量变化时电子相关作用非常重要, 而反应前后键的类型与数量及孤对电子数保持不变能最大程度地消除电子相关作用。所以采用等键反应的方法考察考察其与二嗪同分异构体发生反应时自由能的变化。以吡嗪和 NH_4^+ 反应为例说明。



上述反应的反应物中有二个C—N键、三个C—C键、一个N—N键、四个C—H键、四个N—H键、两对孤对电子, 产物中具有相同数量和种类的化学键和孤对电子数目, 所以该反应为等键反应。二嗪异构体与 NH_4^+ 的反应可以用通式表示为: 二嗪(g) + NH_4^+ (g) = 二嗪共轭酸(g) + NH_3 (g), 对比可以看出三个二嗪异构体与 NH_4^+ 的反应均为等键反应。由于避免了溶剂化效应的影响, 且 NH_4^+ 提供的 H^+ 体积很小, 避免了空间位阻效应, 可推知二嗪在气相状态下的碱性强度由电子效应决定。

此外, 有机化学中常采用孤对电子所在原子上的电荷或N原子上孤对电子所在轨道的杂化类型判定有机含氮化合物的碱性。一般来说, 孤对电子所在原子的负电性越大, 其亲质子性越强, 碱性越强。从杂化轨道的角度出发, 将s-p型杂化对电子的束缚力描述为电负性的大小, 其中p轨道成分越多的杂化, 电负性越小, 电子越容易给出, 碱性越强。若孤对电子所在的杂化轨道中s轨道成分越多, 则p轨道的成分越少, 孤对电子越靠近原子核, 给出的能力越弱, 其碱性越弱^{[1]734-740}。如有机化学教材指出, 吡啶中N原子是 sp^2 杂化, 烷基胺中N原子是 sp^3 杂化, 前者p轨道成分少, 因此吡啶的碱性弱于烷基胺的碱性^{[1]1089-1090}。本文通过计算量子化学方法比较多种确定二嗪碱性的强弱判据, 以免学生学习过程中只关注一个判据对碱性的判定。

一般来说, 碱的稳定性越小, 而其质子化共轭酸稳定性越大, 则质子化反应放出的能量越多, 该碱的碱性越强。20世纪50年代初, 日本理论化学家福井谦一提出前线轨道理论^[6], 他认为有电子占据的能量最高分子轨道(即最高占据分子轨道HOMO)和没有被电子占据的能量最低分子轨道(即最低未占据分子轨道LUMO), 称为前线轨道, 是决定一个体系发生化学反应的关键。前线轨道中的最低未占据分子轨道(LUMO)和最高已占据分子轨道(HOMO)之间的能级差称为前线轨道能隙值(LUMO-HOMO), 其数值大小能反映出该物质的相对稳定性。

1 计算方法

采用Gaussian09软件^[7]在B3LYP/6-311+g(d,p)水平上对氨、吡嗪、咪唑、吡嗪及其共轭酸的结构

进行优化。对初始结构优化并进行频率分析,以确定所有优化结构为极小点,且获得标准自由能数据。对最优结构进行自然键轨道(NBO, natural bond orbital)分析,以获得精确的杂化类型。

2 结果与讨论

2.1 碱性比较

表1所示为NH₃、哒嗪、嘧啶、吡嗪及其共轭酸的标准自由能和哒嗪、嘧啶、吡嗪与NH₄⁺反应的标准自由能变数据。由表1可知,哒嗪、嘧啶、吡嗪与NH₄⁺反应的 ΔG^θ 数值大小规律为:哒嗪 < 嘧啶 < 吡嗪。根据化学热力学公式 $\Delta G^\theta = -RT \ln K^\theta$,可以推知对应的标准平衡常数 K^θ 的大小顺序为:哒嗪 > 嘧啶 > 吡嗪。由于避免了溶剂化效应的影响,故二嗪的本征碱性顺序为哒嗪 > 嘧啶 > 吡嗪。对比水溶液中二嗪的碱性强度顺序为哒嗪(pK_a = 2.3) > 嘧啶(pK_a = 1.3) > 吡嗪(pK_a = 0.7),可知计算所得气相状态的本征碱性和二嗪在水溶液中的碱性强度顺序一致,说明二嗪三种异构体及其质子化共轭酸的溶剂化效应并未改变二嗪本征碱性的相对强弱顺序。

表1 计算获得的气相下各种物质的自由能 G^θ (Hartree)和自由能变 ΔG^θ (Hartree)
(温度: 298.15 K; 压强: 101325 Pa)

碱	G^θ (Hartree)	共轭酸	G^θ (Hartree)	ΔG^θ (Hartree)
NH ₃	-56.567475	NH ₄ ⁺	-56.890497	-
哒嗪	-264.308783	哒嗪-H	-264.656341	-0.024536
嘧啶	-264.344561	嘧啶-H	-264.681357	-0.013774
吡嗪	-264.338180	吡嗪-H	-264.670454	-0.009252

哒嗪、嘧啶、吡嗪上N原子上的自然键电荷/Mulliken电荷分别为-0.23022/-0.053437、-0.47357/-0.123723、-0.41457/-0.094904,依此似乎得到的碱性顺序为嘧啶 > 吡嗪 > 哒嗪,说明N原子的负电性不能解释哒嗪、嘧啶、吡嗪的等键反应所得的碱性强度顺序,也与其在水溶液中的碱性强度顺序不一致。可见二嗪的碱性强度顺序不能用N原子负电性进行判断。

为避免定性判定二嗪上N的孤对电子均处于 sp^2 杂化轨道的粗略结论,定量计算了N原子上孤对电子所在轨道的杂化类型,结果显示,哒嗪、嘧啶、吡嗪上N原子上孤对电子所在轨道的杂化类型分别为 $sp^{1.87}$ (说明孤对电子所在杂化轨道中s轨道成分占 $1/(1+1.87)$,p轨道成分占 $1.87/(1+1.87)$)、 $sp^{2.35}$ 、 $sp^{2.38}$,据此推出的碱性顺序为哒嗪 < 嘧啶 < 吡嗪,这一结论与气相计算所得的本征碱性及水溶液中的碱性强度顺序不一致,可见二嗪的碱性强度顺序不能用N原子上孤对电子所在轨道的杂化类型进行判断。

由此可见,N原子上的电荷和N原子的孤对电子所在轨道的杂化方式不能作为判断哒嗪、嘧啶、吡嗪的碱性强弱依据。

2.2 稳定性比较

二嗪三种同分异构体的热力学稳定性可分别通过燃烧热HC (heat of combustion)或标准生成焓(standard enthalpy of formation)进行比较。也可以用Gaussian计算所得的优化结构单点能(HF)直接比较三种异构体在气相状态下的相对稳定性。

据文献报道,哒嗪、嘧啶、吡嗪的燃烧热分别为 $-566.59 \pm 0.22 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $-547.88 \pm 0.20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $-546.25 \pm 0.28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,因为上述三种物质是同分异构体,所以根据燃烧热可直接判断其热力学稳定性为吡嗪 > 嘧啶 > 哒嗪^[8]。在气相状态下,哒嗪、嘧啶、吡嗪的标准生成焓分别为 $278.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、 $195.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、 $196.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,说明三种同分异构体的热力学稳定性顺序为嘧啶 > 吡嗪 > 哒嗪^[9]。虽然由燃烧热数据所得到的稳定性顺序结论和气相下的标准生成焓数据得到的稳定

性顺序结论不一致,但上述两种实验结果均可判定吡嗪和嘧啶的稳定性相差不大,而哒嗪的稳定性远远小于吡嗪和嘧啶的稳定性。另一方面,计算量子化学结果表明,哒嗪、嘧啶、吡嗪的优化结构单点能分别为-264.3571412 hartree、-264.393903 hartree和-264.3873081 hartree,所以其稳定性顺序为嘧啶 > 吡嗪 > 哒嗪,该结论与根据标准生成焓数据所得结论一致;哒嗪、嘧啶、吡嗪质子化后所得共轭酸的优化结构单点能分别为-264.7191149 hartree、-264.7440551 hartree和-264.7331499 hartree,说明其稳定性顺序为嘧啶-H > 吡嗪-H > 哒嗪-H。

此外,部分有机化学教材在判断某些碱的强度时,倾向于仅根据其共轭酸的稳定性判断。如咪唑(imidazole)的较强碱性被归因于咪唑质子化后形成的共轭酸较稳定^{[1]1082-1084}。但要注意,根据上述计算结果,尽管嘧啶的共轭酸(嘧啶-H)在所有考虑的化合物中能量最低、稳定性最高,但实际嘧啶的碱性却弱于哒嗪。虽然在二嗪分子中哒嗪的能量最高,且其共轭酸中哒嗪-H的能量也最高(图3所示),但其能量差最大,达到了0.3619737 hartree,这一数值远大于吡啶和吡嗪与其对应共轭酸的能量差(分别为0.3501521 hartree和0.3458418 hartree),所以哒嗪质子化反应放出能量最大。因此,在评估碱的强度时,共轭酸的稳定性并不是唯一的判断标准。

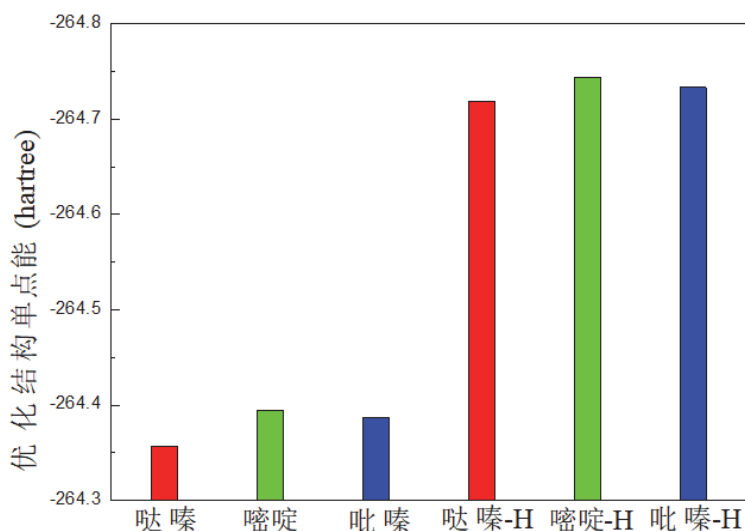


图3 二嗪及其共轭酸的优化结构单点能对比图

表2所示为前线轨道HOMO、LUMO的能量(hartree)及前线轨道能隙值(LUMO-HOMO)。可以看出前线轨道能隙值的顺序为嘧啶 > 吡嗪 > 哒嗪,说明其稳定性顺序为嘧啶 > 吡嗪 > 哒嗪,与标准生成焓和生成热的判断结论相一致。但是哒嗪-H、嘧啶-H、吡嗪-H的前线轨道能隙值所推测出的稳定性顺序却与生成热所得的稳定性顺序不一致。另外,哒嗪、嘧啶、吡嗪的LUMO能量接近,但是哒嗪的HOMO的能量明显高于吡啶、吡嗪的HOMO的能量。从图4所显示的二嗪异构体及其共轭酸的HOMO轨道图^[10]可以看出,在哒嗪、嘧啶、吡嗪三种同分异构体中,尽管N原子上的孤对电子都

表2 前线轨道(最高已占轨道(HOMO)和最低未占轨道(LUMO))的能量(hartree)及前线轨道能隙值(LUMO-HOMO) (hartree)

物种	HOMO	LUMO	LUMO-HOMO	物种	HOMO	LUMO	LUMO-HOMO
哒嗪	-0.24686	-0.06845	0.17841	哒嗪-H	-0.51565	-0.29608	0.21957
嘧啶	-0.26753	-0.06005	0.20748	嘧啶-H	-0.48889	-0.28850	0.20039
吡嗪	-0.26363	-0.06938	0.19425	吡嗪-H	-0.47898	-0.30015	0.17883

在HOMO轨道上，但由于咪嗪分子中两对孤电子对空间距离最近，排斥作用最大，导致其HOMO的能量显著高于咪唑与吡嗪，故其相对稳定性最低。对比三种异构体质子化后的咪嗪-H、咪唑-H、吡嗪-H的HOMO轨道能量可以看出，咪嗪的质子化消除了HOMO轨道中孤对电子间的排斥作用，使其质子化后的能量降低，稳定性提高，所以，咪嗪的HOMO能量最低(-0.51565 hartree)，这与其最强的碱性性质相符。

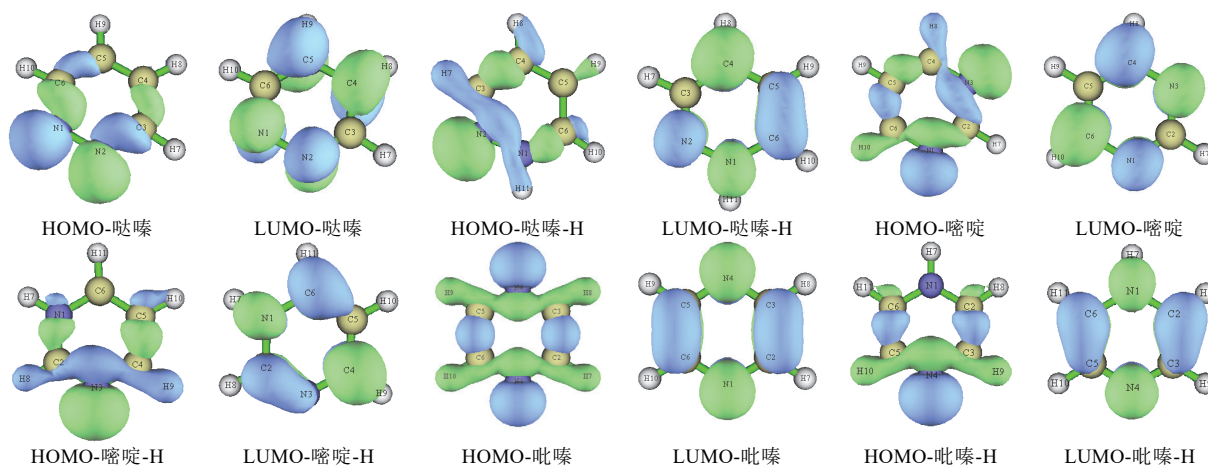


图4 二嗪及其共轭酸的前线轨道图

3 计算化学应用在有机化学教学中的教学效果评价

为了考察计算化学在有机化学课程中应用的教学效果，作者进行了对照研究。选取两个教学班级作为研究对象，将计算化学引入教学的班级为1班，共60名学生；未引入计算化学教学的班级为2班，同样共60名学生。对两个班级在学习杂环化合物一章时的雨课堂考试成绩进行对比分析，绘制成绩分布图如图5所示。由图5可见，1班学生的成绩普遍优于2班学生的成绩。由此可见，将计算化学引入有机化学的教学过程中，通过具体的计算实例，学生能够更加直观地感受到化学现象背后的本质规律，对提高学生学习成绩有积极作用，而且有助于学生深刻理解化学概念和理论，是化学教学的重要辅助手段。

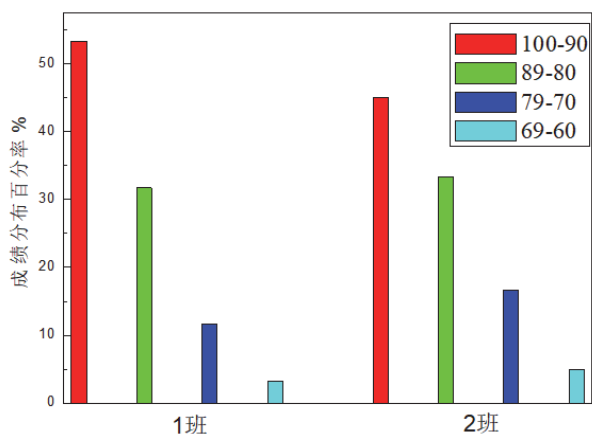


图5 1班和2班雨课堂考试成绩对比图

4 结语

本文以 NH_4^+ 为参考酸，将二嗪三种异构体与 NH_4^+ 的反应设计为等键反应，获得气相条件下的酸

碱反应自由能变化值, 从而推知二嗪三种异构体的气相碱性强弱顺序为哒嗪 > 嘧啶 > 吡嗪, 这一顺序与在水溶液中的碱性顺序相一致。根据优化结构单点能数据推知二嗪及其共轭酸的稳定性顺序分别为嘧啶 > 吡嗪 > 哒嗪、嘧啶-H > 吡嗪-H > 哒嗪-H。二嗪三种异构体燃烧热、标准生成焓数据表明, 嘧啶、吡嗪的稳定性相差不大, 而哒嗪的稳定性远小于吡啶、吡嗪的稳定性, 这一现象可归因于哒嗪的HOMO上的两个孤对电子距离太近, 彼此之间的排斥力太大所致。在有机物碱性及稳定性的教学中引入计算化学, 加深了学生对酸碱理论的认识, 拓展了杂化轨道理论的视野, 介绍了前线轨道理论的应用, 提高了学生学习化学的兴趣, 值得应用与推广。

参 考 文 献

- [1] Streitwieser, A.; Heathcock, C. H. *Introduction to Organic Chemistry*, 2nd ed.; Macmillan Publishing Co. Inc.: New York, NY, USA, 1981.
- [2] 王芳, 吕仁庆, 于剑峰, 张志庆. *大学化学*, **2016**, *31* (12), 79.
- [3] Lewars, E. G. *Computational Chemistry*, 2nd ed.; Springer: Berlin, Germany, 2011: pp. 303–310.
- [4] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Radom, L.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4796.
- [5] yranski, M. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773.
- [6] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.
- [7] 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*; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, USA, 2009.
- [8] Tjebbes, J. *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 916.
- [9] Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 90th ed.; Taylor and Francis Group LLC: Oxfordshire, England, UK, 2010.
- [10] Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.