

研究型计算化学实验改革与实施

袁汝明^{1,*}, 傅强², 傅钢¹

¹ 厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005

² 厦门大学图书馆, 福建 厦门 361005

摘要: 针对目前的计算化学实验进行改革, 在不知晓实验结果的前提下, 通过学生自主查阅文献, 设计机理, 计算验证, 数据分析, 并得出结论, 从而充分发挥学生的主观能动性和创新性, 使其将所学的理论知识加以综合运用来解决实际问题。该实验是为拔尖班学生独立开设的课程, 有助于本科研究型人才的培养。

关键词: 研究型实验; 密度泛函计算; 有机反应机理

中图分类号: G64; O6

Teaching Reforms and Practices on Research-Oriented Computational Chemistry Experiment

Ruming Yuan^{1,*}, Qiang Fu², Gang Fu¹

¹ College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, P. R. China.

² Library of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, P. R. China.

Abstract: Herein, we proposed a research-oriented computational chemistry experiment. During the experiment, students should design by-themselves the computational experiment through literature research, mechanism assumption, computational verification and data analysis. The course integration of fundamental knowledge and practical ability provided a good base to inspire the activity and creativity of the students. This experiment was set up for the realization of the target of cultivating research type talents.

Key Words: Research-oriented experiment; DFT calculation; Organic reaction mechanism

科学创新意识的培养是研究型大学本科教学的核心。特别是对于本科高年级的学生, 启发学生的创新研究意识已成为教学的重要内容, 而研究型学习成为教学的主要特征。因此, 如何针对优秀的高年级本科生, 创建研究型实验模式, 提高学生综合应用能力、自主学习能力、创新研究能力和团队协作能力, 成为研究型大学目前所面临的一个重要课题。与传统实验教学相比, 研究型实验在实验选题、实验准备、实验实施和实验报告评分上都有很多不同。

厦门大学化学化工学院开设的物理化学研究型课程是针对大三拔尖班本科生独立开设的课程。在之前的实验设计中, 我们主要是应用成熟的计算化学软件去探索物理化学中一些基本的概念或一个具体简单的反应过程, 由此开设了 H₃ 反应势能面的构建^[1], 应用理论方法预测气相分子的标准摩尔生成焓^[2]以及应用周期性密度泛函理论探索 CO 在 Pd(111) 表面氧化过程这三个实验。经过六年的实践, 这种集物理化学基本概念、理论计算及实际反应一体化的新型实验激起了学生很大的兴趣。

收稿: 2019-10-14; 录用: 2020-02-14; 网络发表: 2020-02-21

*通讯作者, Email: yuanrm@xmu.edu.cn

基金资助: 国家基础科学人才培养基金项目(J1310024)

但需要指出的是,上述实验内容是让学生根据教材按部就班的实施,拓展部分相对较少。为了更好地发挥学生学习的主观能动性和创新性,将所学的理论知识加以综合运用来解决实际问题,我们针对拔尖班本科生的计算化学实验进行了如下改革。

1 实验选题:学生自主查阅文献选择目标反应

引导学生通过网络查阅各种文献,自主选择感兴趣的、且在现有计算条件下能完成的课题。在本期实验中,学生通过文献调研,选取了以下有机反应机理进行研究,包括:苯炔的生成以及分子内或分子间的 trapping 反应机理,Hexadehydro-Diels-Alder (HDDA)与 Diels-Alder (DA)竞争反应的机理,烯丙基芳基醚的邻位 Claisen 重排反应机理,以 L-脯氨酸硫酰胺为分子催化剂催化丙酮与乙醛发生 Aldol 加成反应机理以及串列 Claisen/Cope 重排直接进行吡啶 4 位芳基化的反应机理。上述反应主要选自 *Nature*, *Organic Letters*, *Journal of Organic Chemistry* 等权威期刊。下面主要以苯炔的生成以及分子内或分子间的 trapping 反应机理研究^[3]为例介绍本实验的改革以及实施情况。

2 实验准备:学生为主导设计反应机理

从所选课题可以看出,研究体系中反应物的结构相对比较复杂,而且从反应物到产物可能会有多种途径同时存在,或也有可能生成其他的副产物。学生应在理解文献内容的基础上,结合有机化学专业基础知识以及物理化学中反应机理的知识设计各种可能的反应途径。在机理设计过程中,主要以学生为主导,应用 ChemDraw 软件画出相应的反应机理流程图(如图 1 所示),教师只起到引导的作用,鼓励学生开拓思维,或仅对某些难点问题加以指导和分析。上述过程的实施主要在课下完成,同时同学之间和师生之间可在网络上实时讨论相关问题。在正式开展计算实验之前,课堂上还给每位学生安排十五分钟时间介绍机理设计情况,大家积极讨论,老师和其他同学根据所介绍内容提出相应的问题和建议。

图 1 即为同学自行设计并与老师同学讨论后完成的苯炔的生成以及分子内或分子间 trapping 反应机理流程图^[3,4]。从图中可看到,该反应以链式三炔作为最初的反应物 **1**,加热后发生分子内的 $[4+2]$ HDDA 反应通过 **TS1** 过渡态生成双环状苯炔中间体 **2**,随后苯炔中间体 **2** 中的炔基进一步与溶剂(环戊烷或二恶烷)发生分子间 trapping 反应还原生成苯的衍生物 **3**。苯炔中间体 **2** 也会发生分子内 trapping 反应生成相应的苯衍生物 **4**。在上述反应过程中,涉及到多种反应类型,并生成了不同的产物,反应机理更加的多元化。通过对上述反应机理的设计,不仅锻炼了学生阅读文献和总结文献的能力,同时使学生能更清晰地认知整个反应可能发生的过程,丰富了对有机化学反应的认识,也加深了学生对物理化学课程中反应机理以及过渡态概念的理解和掌握。

3 实验实施:多个学科知识的综合应用

本实验的实施需要较熟练掌握各类计算软件和绘图软件的使用,包括 Gaussian 09 计算程序, GaussView 5.0 或 Chem3D 等建模软件、ChemDraw 等绘图软件, Linux 系统。对于 Gaussian 09 计算程序,要求学生掌握输入文件的建立以及输出文件的处理。对于 GaussView 5.0 或 Chem3D 等建模软件,则要求学生通过该软件构建反应机理各个途径中的反应物、中间体和过渡态合理的分子结构模型,再用该软件分析计算结果;除此以外,还可以采用内坐标(Z-Matrix)和直角坐标(Cartesian Matrix)进行建模。学生还需掌握使用 ChemDraw 等软件进行反应机理中势能曲线的绘制。除了对上述各类软件的使用和掌握,在实验过程中还包括了以下化学基础知识的应用。

3.1 将氢键效应、位阻效应等各种影响分子稳定性的因素应用在分子结构建模中

从学生自主选择的课题可以看出,反应机理中涉及的分子结构比较复杂多样,比如图 1 中链式三炔类的反应物分子 **1**,该分子的碳链较长,同时还包括了炔基、羧基等基团。在构建分子结构模型

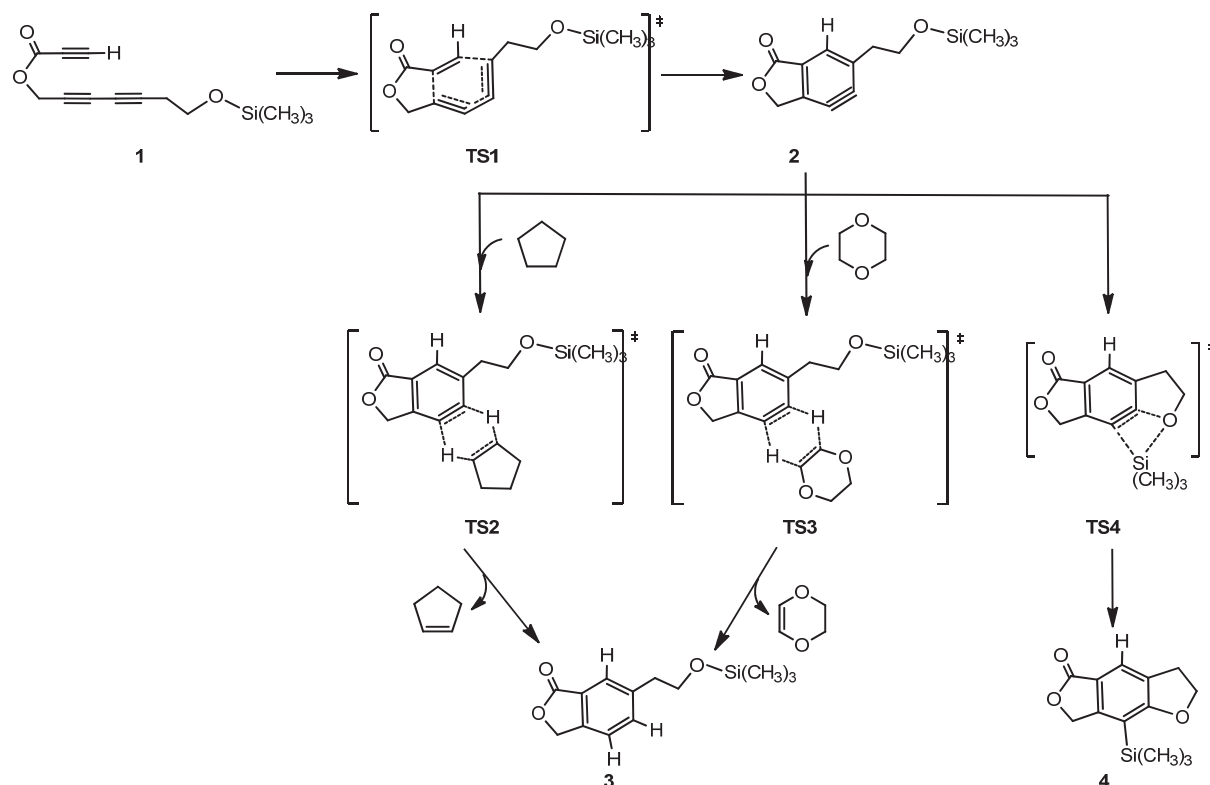


图1 苯炔的生成以及分子内或分子间的 trapping 反应机理示意图

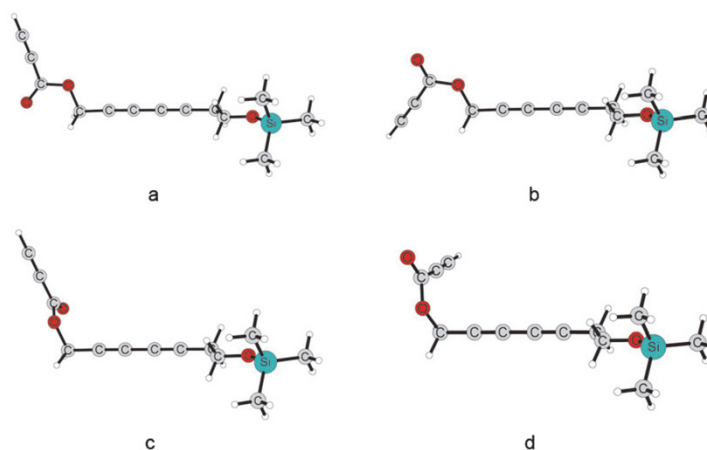


图2 三炔类反应物分子的四种不同异构体

(a) 反式链式三炔; (b) 顺式链式三炔; (c) 交错式链式三炔(1); (d) 交错式链式三炔(2)

过程中必须考虑氢键效应、位阻效应等各种影响分子稳定性的因素,然后在上述结构模型上优化才能得到最稳定的分子构型。学生发现,针对分子结构中碳链和羧基的位置不同,可构建四种不同的模型,再进一步优化得到四种不同的结构,如图2所示。显然,a由于碳链为反式结构位阻较小,同时羧基中的端氧与两个C—H之间存在氢键作用,为最稳定的结构。而b结构中,由于没有上述两种效应,其计算得到的吉布斯自由能要比(a)结构高 $22.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。故在后续计算反应热力学能和过渡态能垒时我们应以结构a作为能量零点。通过上述氢键效应、位阻效应等在分子建模中的实际应用,增强了学生发现问题并解决问题的能力,反过来也可进一步加深学生对这部分基础知识的理解

和掌握。同时,通过上述建模,学生可以通过 GaussView 5.0 或 Chem3D 等软件 360° 旋转观看分子结构,从而使得分子结构不再像书本上那样是平面的,抽象的,而是更加立体化和实用化。

3.2 物理化学中难点知识——过渡态的应用和掌握

在化学动力学一章中,过渡态是反应机理研究中的重点和难点,由于本计算实验是针对不同反应中的反应机理进行研究,这势必会涉及到过渡态。而过渡态模型的构建是分子建模中最难的部分之一。如何构建?这就要求学生对过渡态的结构有一个清楚的认识。在物理化学课程中,学生已经学过相关的内容:过渡态是反应物到产物必须要经历的状态,在该状态中,某些键将断未断,有些键将要生成却还没有完全生成。由此,在构建过渡态模型结构时,要引导学生对反应机理中过渡态前的反应物和过渡态后生成的产物结构进行比较分析,从而根据过渡态的结构特性设置过渡态中相应键的长度以及键角、二面角度数。

如图 3 为图 1 反应机理中首步炔烃发生[4 + 2] HDDA 反应时反应物、过渡态和对应中间体在 B3LYP/6-31G(*d,p*)下气相优化后的分子结构模型^[3,5]。如图 3 所示,[4 + 2]反应时,反应物分子中 C1 和 C3 以及 C2 和 C4 之间将分别成键,所以在设置相应过渡态结构时,首先应将—C1≡C2—碳链通过单键旋转与将成键的碳链在同一方向,随后调节 C1—C3 和 C2—C4 的距离,该距离应比反应物时短,但比对应中间体中的长,同时炔基键将适当拉长;除此以外,[4 + 2]中 6 个碳原子通过调节键角的方式使它们形成近似环状的结构。将上述结构模型优化计算可得到过渡态。在优化得到的过渡态结构中,C1—C3 之间的距离从反应物时分离的状态缩短至 0.170 nm,但还没有完全生成对应中间体时的单双键结构(单双键的键长大约为 0.140 nm)。同时三个炔基的长度从反应物时的 0.121、0.122 和 0.122 nm 伸长至过渡态时的 0.126、0.128 和 0.123 nm,但同样没有拉长至中间体时的单双键。另外,过渡态中,[4 + 2]的 6 个碳原子已可看出将形成六元环的结构。通过上述对过渡态结构的设置并计算以及与稳态分子结构的比较分析,有助于培养学生将已学专业基础知识进行灵活实际应用的能力,同时使学生更能切身体会并进一步加深对物理化学难点、重点知识——过渡态的认识和理解。

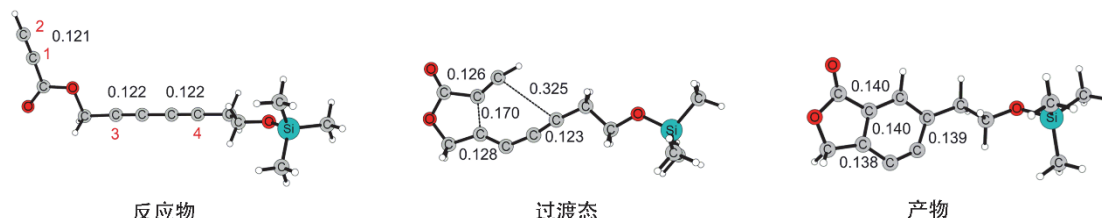


图 3 炔烃发生[4 + 2] HDDA 反应时气相优化后反应物、过渡态和相应中间体的分子结构模型

3.3 热力学和动力学的角度探究合理的反应机理

化学反应热力学和动力学是物理化学课程中两大重要领域,是研究化学反应的基石。在本实验中,学生通过对所设计反应机理的完整计算,以最初的反应物分子为能量零点,用 ChemDraw 等绘图软件绘制从反应物到过渡态、中间体直至最后产物的势能曲线。从势能曲线上,可以很清楚的计算出从反应物到最后产物的热力学能、焓以及自由能的变化,从而判断反应进行的趋势。同时,由于从反应物到产物会有不同的途径,在实际反应过程中该从那条途径进行,如何进行,则需学生应用动力学的知识进行比较分析,即比较不同途径中活化能的高低。活化能越高,根据阿雷尼乌斯方程可知其反应速率越慢;活化能越低,则反应速率越快。因此,最有利的反应途径即为活化能最低的途径。而活化能一般定义为势能曲线中过渡态能量最高点与反应物或中间体中能量最低点的差值。

图 4 为图 1 苯炔的生成以及随后的 trapping 反应的吉布斯自由能变化势能曲线图,图中的数据是在气相中采用 B3LYP/6-31G(*d,p*)计算得到。从热力学上看,第一步炔烃发生[4 + 2] HDDA 生成中

中间体苯炔是一个强放热过程，随后苯炔分别在溶剂环戊烷、二噁烷存在下发生分子间以及分子内 trapping 反应生成对应的产物，这些过程同样是一个强放热过程，也就是说，从热力学上分析不管是哪一种情况，都有发生 trapping 反应的趋势。而从动力学上看，生成苯炔后，图 4 中绿色表示的 Pathway C，即苯炔发生分子内 trapping 反应，其活化能比较低，相对于苯炔中间体 **2**，该途径的活化能只有 $31.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，比较有利于 trapping 反应的进行。

学生通过上述反应热力学和动力学的具体讨论，能更深刻的理解两者不同的意义以及在反应体系中所起的作用，有利于学生对这些物理化学基本概念的掌握以及今后在科研工作中的应用。

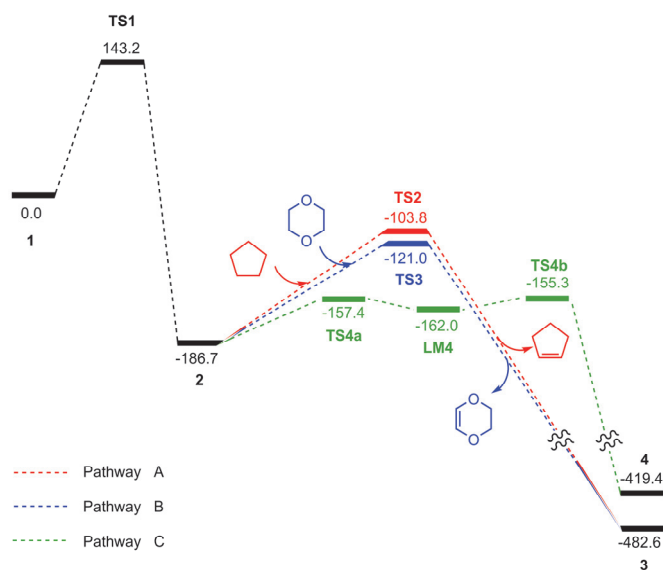


图 4 苯炔的生成以及随后 trapping 反应的吉布斯自由能变化势能曲线图

单位: $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

4 实验报告：由固定模式向多样化和研究型转变

目前开设的大部分实验由于是遵循教材做实验，实验结果以及实验过程中出现的问题基本都是类似的，故最后的数据处理和问题的总结也都是大同小异。而改革后的计算化学实验课题是学生自主选题，所选题材各不相同，在实验过程中遇到的问题也是千变万化。基于此，师生之间，同学之间的互动讨论明显增强，能更有效地使学生掌握相关知识点。通过实验，学生针对自己碰到的问题进行了细致的分析讨论，结论各不相同，问题解答也截然不同。

比如在图 1 的反应机理中，学生在模拟苯炔中间体 **2** 发生分子内 trapping 反应生成相应苯衍生物 **4** 的过渡态时，进行多次尝试都无法得到 **TS4** 的过渡态，即无法实现 $\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 断裂，与炔基通过四元环同时生成 $\text{C}-\text{O}$ 和 $\text{C}-\text{Si}$ 键。通过师生的互动讨论发现，该步并不是一个的协同过程，而是分步实现的。首先是 $\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 中的 O 与炔基中的其中一个 C 结合，通过 **TS4a** 的过渡态生成五元环中间体 **LM4** (如图 5 所示)，随后 $\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 断裂， $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 与炔基中的另一个 C 结合通过 **TS4b** 的过渡态生成最终的苯衍生物 **4**。

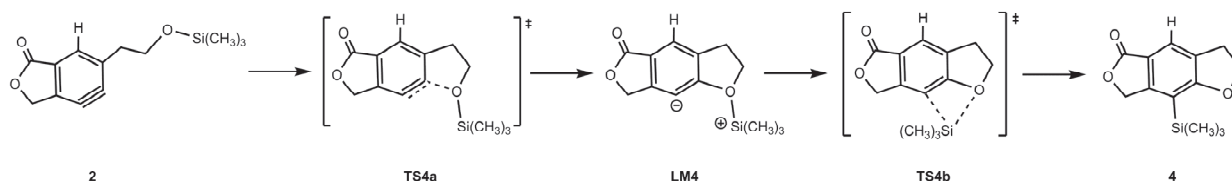


图 5 苯炔中间体 **2** 发生分子内 trapping 的反应机理示意图

又比如在串列 Claisen/Cope 重排直接进行吡啶 4 位芳基化的反应机理中^[6], 其中有一步涉及到[1,3]氢迁移过程, 学生通过计算发现该过渡态的能垒超过 $167.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 应该很难在室温下进行。为了解决该问题, 学生进一步查阅文献, 并积极与老师讨论, 得到了较为合理的解释: 直接的[1,3]氢迁移是一个四元环的过渡态, 能量的确会比较高。但在真实的反应体系中, 存在一些质子性的分子, 这类分子会协助上述氢迁移过程的进行, 降低相应过渡态的能量。同时在本计算实验中, 为了减少计算量, 设计是在真空条件下进行, 但实际体系为溶液体系, 应采取溶剂化模型, 这两种方法计算得到的数据会有所差别; 该问题同样出现在炔烃发生[4 + 2] HDDA 反应步骤中(见图 4)。

通过上述两个例子可以看出, 学生对所遇问题的讨论和分析已从基础型实验逐渐向研究型方向转变, 从而使学生能更早更有效地从基础理论知识学习向科学研究进行转换, 有助于本专业研究型人才的培养。

5 实验时间安排和成绩评定

由于本实验需要自主选择课题, 设计并完成整个反应机理的计算, 故实验时间延长至 36 学时, 具体安排如表 1。

表 1 实验学时安排

单元	具体内容	学时
1	讲解实验原理和要求	1
2	学生在老师讲解指导下熟悉各种计算程序	2
3	查阅文献, 师生讨论分析选择合理课题	3
4	设计反应机理(大部分工作在课外完成), 课堂内讨论	4
5	各类反应物、过渡态以及中间体分子结构模型的构建以及相应的计算, 师生实时讨论计算过程中碰到的问题(可以在课后有时间的情况下通过远程提交计算任务)	22
6	数据处理后, 组织学生课堂内讨论	4

改革后实验成绩的评定如下:

- (1) 实验选题(10%): 题材的新颖性和研究性;
- (2) 设计机理(20%): 机理的完整性和合理性;
- (3) 实验实施(40%): 合理构建分子结构模型以及各类计算相关软件的掌握;
- (4) 实验报告(30%): 处理计算结果以及对实验中出现问题的合理分析和讨论。

6 结语

通过上述学生自主查阅文献选择课题, 随后对课题的反应机理进行较为系统的研究, 不仅使学生能较好掌握 Gaussian 09、GuassView 5.0、Chem3D 和 ChemDraw 等软件的使用以及学会 Linux 系统的基本操作, 同时丰富了他们对经典有机反应机理的认识, 并深入理解、掌握和应用了位阻效应、氢键效应、过渡态、反应热、活化能等知识点。该实验的改革不仅使学生增强了自学能力、发现问题并解决问题的能力, 同时能够使学生充分发挥学习的主观能动性和创新性, 把所学的理论知识加以综合运用来解决实际问题, 培养学生的科学研究能力。

参 考 文 献

- [1] 袁汝明, 傅钢, 韩国彬. 大学化学, 2011, 26 (3), 47.

-
- [2] 袁汝明, 傅钢, 韩国彬. 大学化学, **2014**, 29 (3), 50.
- [3] Niu, D.; Willoughby, P. H.; Woods, B. P.; Baire, B.; Hoye, T. R. *Nature* **2013**, 501, 531.
- [4] Wang, T.; Niu, D.; Hoye, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7832.
- [5] Hoye, T. R.; Baire, B.; Niu, D.; Willoughby, P. H. ; Woods, B. P. *Nature* **2012**, 490, 208.
- [6] Abe, T.; Kosaka, Y.; Asano, M.; Harasawa, N.; Mishina, A.; Nagasue, M.; Sugimoto, Y.; Katakawa, K.; Sueki, S.; Anada, M.; *et al.* *Org. Lett.* **2019**, 21, 826.