关于分子特征形状的理论——III. 分子形貌上指示反应的区位和立体选择性

赵健, 赵东霞*, 杨忠志*

辽宁师范大学化学化工学院, 大连 116025

*通讯作者, E-mail: zhaodxchem@lnnu.edu.cn; zzyang@lnnu.edu.cn

收稿日期: 2020-07-15; 接受日期: 2020-09-04; 网络版发表日期: 2020-10-22

国家自然科学基金(编号: 21473083, 21133005)资助项目

摘要 分子的区位和立体选择性在化学中被广泛应用, 但理论上仍少见对两种概念的可视化和量化的方法. 本文在分子特征形状理论暨分子形貌理论的框架下, 应用密度泛函理论中Kohn-Sham单电子作用势等于第一电离能负值定义分子的内禀特征轮廓, 将电子密度和位阻力映射在该轮廓上用于预测分子的区位和立体选择性. 对于区位选择性, 通过比较分子形貌和静电势两种方法发现, 分子形貌理论指示的单体可能形成二聚体的角度更加接近从头算方法下二聚体的角度; 对于立体选择性, 展示分子空间位阻的区域, 预测的结果与已报道的实验结果一致. 总之, 分子形貌理论结合位阻力获得的结果能够指示分子区位和立体选择性, 对分子反应的位点进行预测和解释, 可进一步探讨应用.

关键词 区位和立体选择性, 分子形貌理论, Kohn-Sham单电子作用势, 电子密度, 位阻力

1 引言

区位选择性和立体选择性^[1-6]是化学教科书和文献中使用广泛的两种分子反应性, 在化学中占据重要地位. 比如, 区位选择性决定不同产物的形成, 立体选择性可以决定不同立体异构体优先生成的顺序. 区位选择性指的是在某个位点上化学键的断裂或形成比其他位点更容易进行的一种倾向性^[7,8], 立体选择性则是化学反应中可生成多种不同的立体异构体, 而其中某个立体异构体的量高于其他异构体的化学特性. 对于区位选择性和立体选择性的理解和定量化描述仍在探讨中^[9]. 量子化学在化合物的微观结构、化学反应机

制的解释、化学性质的描述和预测等方面取得了诸多的成功. 然而, 化学中的区位和立体选择性常常被冠之以“化学直觉”, 这显然是理论化学所不能接受的. 因此, 我们有必要花费时间和精力将量子化学和传统化学观念的桥梁连接好, 让量子化学能够真正地阐明和描述化学反应机制. 目前, 预测分子的区位选择性有很多理论方法. 例如, 将分子静电势(molecular electrostatic potential, MESP)附着在分子或原子的范德华界面上(通常使用的是Bader定义的电子密度 $\rho=0.001$ a.u.的界面上^[10]), 该界面上的静电势越正, 亲电性越强; 静电势越负, 亲核性越强. 通过界面上的静电势的极值点, 可直观地观察到分子中的原子反应的方位^[11,12].

引用格式: Zhao J, Zhao DX, Yang ZZ. Theory on the molecular characteristic contour (III)—the indication of molecular regioselectivity and stereoselectivity via the molecular face. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 1745–1754, doi: 10.1360/SSC-2020-0140

前线分子轨道理论(frontier molecular orbital, FMO)通过指认分子中原子的最高占据分子轨道(highest occupied molecular orbital, HOMO)或最低未占分子轨道(lowest unoccupied molecular orbital, LUMO)成分判断分子中原子的亲电性或亲核性^[13]. Fukui函数^[14]、双描述符^[15]、局域硬度或软度^[16]以及Parr函数^[17]等都可作为预测化学反应位点的描述符. 在分子中的原子的量子理论(the quantum theory of atoms in molecules, QTAIM)中, 电子密度的Laplacian函数^[18]、电子定域化函数(electron localization function, ELF)^[19]和定域化轨道定位函数(localized orbital locator, LOL)^[20]等, 也能够预测和解释分子的亲电性和亲核性. 近几年, Liu等^[21]在概念密度泛函理论的基础上, 提出了电子位阻力的概念, 用其作为亲核性与亲电性、区位选择性和立体选择性的描述符, 其结果符合传统化学观念和化学直觉. 在电子位阻力的基础上, 他们又提出了一种新的原子电荷模型——位阻电荷(steric charge), 用以判定分子的立体选择倾向性^[22].

Yang和Zhao等^[23,24]提出了分子特征形状理论, 也叫分子形貌理论. 他们率先研究分子中单电子作用势(potential acting on one electron in a molecule, PAEM), 应用电子运动的经典转折点, 定义分子特征形状, 近来被Perdew等^[25,26]称作先驱性工作. Yang和Zhao等将此思想用于定义原子和离子半径, 称为原子和离子转折半径, 被Boyd等称为可以接受的五种半径之一, 与共价半径、Hartree-Fock半径、极化半径和范德华半径并列^[27]. 分子形貌理论将电子密度映射到分子的电子转折界面上, 定义了分子形貌(molecular face, MF), 它是内禀唯一的, 可以说是分子的“身份证”. 就像人与人之间可以通过脸来识别一样, 分子形貌相当于分子的脸, 可以展示分子的面貌和分子的反应位点. 分子形貌理论已经应用于探索化学反应中, 比如展示从两个孤立H原子形成H₂时形状特征的改变^[28], H原子与F原子极化和成键相互作用图景^[29], F与乙烯分子反应过程分子形貌的变化^[30], 特别是烯烃的Markovnikov反应过程中的区位和立体选择机制^[31], 气相下S_N2(C)和S_N2(Si)反应过程^[32]. 分子形貌理论还能够提供分子的表面积与体积^[33], 并且已经应用到非键相互作用中分子反应方向及强度的预测中^[34].

本文在分子形貌理论即分子特征形状理论的框架下, 采用Kohn-Sham单电子作用势等于第一电离能的

负值定义分子的电子转折边界轮廓, 首次将电子密度和位阻力附着在此界面上, 通过定量量子化学计算, 并以图形的方式, 形象而直观地展示分子的区位和立体选择性, 其目的是通过量子化学的定量计算手段展示两种常被称为“化学直觉”的概念. 该理论将可用于预测化学反应的位点、解释化学反应机制和阐明化学反应路径等.

2 计算方法与细节

Hohenberg-Kohn第一定理^[35]证明, 在密度泛函理论(density functional theory, DFT)中, 电子密度可以确定体系的外势, 进而确定体系的波函数和电子结构特性. Kohn和Sham (KS)^[36]理论把与密度相关的能量泛函划分为电子的动能、电子与原子核的吸引能、电子与电子之间的排斥能和交换相关能. 最近, 我们提出Kohn-Sham单电子作用势(Kohn-Sham one electron potential, KSpot)的量子化学拓扑理论, 对分子进行分区, 重新定义化学键的概念, 同时获得了一种基组依赖性低且数值合理的KSpot原子电荷^[37].

以下介绍分子形貌的相关理论. 在获得分子形貌之前, 我们需要获得单电子作用势. 即当一个电子在分子内运动时, 其动能随该电子与分子中其他粒子的相对位置的变化而变化. 当其能量等于电子感受到的势能, 换言之, 该电子在某个点上平均动能为0时, 这样的位置 $\mathbf{r}$ 成为电子运动的经典转折点. 假设在某处电子的Kohn-Sham势能等于分子第一电离能的负值, 即 $V(\mathbf{r}) = -IE$, 将所有这样的点收集起来, 在空间则构成分子的内禀特征轮廓, 可表达为

$$G(-IE) = \{\mathbf{r} : V(\mathbf{r}) = -IE\} \quad (1)$$

其中 G 表示由分子中电子运动的所有经典转折点组成的内禀特征轮廓, 是一个等KSpot轮廓; 再将电子密度映射到分子的内禀特征轮廓上, 就定义了MF. 对于某个分子来说, MF是唯一确定的, 因为分子的电离能是一个确定的数值, 具有物理内涵. 而Bader定义的等电子密度界面是均一的, 其边界面电子密度可取为0.001、0.002 a.u.等数值, 即因研究目的不同常有多种人为的取法.

作为以前研究工作的延续^[23,24], 为了计算更大的分子体系, 本文把从头算PAEM单电子作用势替换为

密度泛函理论中的KSpot. 将KSpot等于分子的第一电离能负值作为分子的内禀特征轮廓, 然后把电子密度映射到内禀特征轮廓上. 根据这个思想研究分子的区位选择性、亲核性和亲电性. 值得一提的是, Perdew等^[25,26]称我们以前关于分子形貌的研究为先驱性工作, 他们利用该思想通过KS有效作用势定义了原子和离子的转折半径和分子的轮廓, 指出离子晶体和共价晶体的内在区别.

在此, 我们首次在KSpot势定义的经典转折界面上, 映射出电子密度, 表现出分子的形状和边界面上的电子密度, 画出分子形貌, 结合Liu等^[21]定义的电子位阻力, 以此来定性和定量地直接表现区位和立体选择性.

下面对位阻力的相关公式进行说明. 在DFT理论框架下, 一个分子的总能量可以分解为3项, 分别是静电项、位阻项和Fermionic量子项(由交换相关效应引起)^[38], 具体表达为

$$E[\rho] = E_e[\rho] + E_s[\rho] + E_q[\rho] \quad (2)$$

其中, $E_e[\rho]$ 代表静电效应, 表达式为 $E_e[\rho] = V_{ne}[\rho] + J[\rho] + V_{nn}$, V_{ne} 、 J 和 V_{nn} 分别是核与电子吸引项、电子之间经典的排斥项、核与核之间的排斥项. 位阻能 $E_s[\rho]$ 可以通过Weizsäcker动能来量化^[38,39]:

$$E_s[\rho(\mathbf{r})] \equiv T_w = \frac{1}{8} \int \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|^2}{\rho(\mathbf{r})} d\mathbf{r} \quad (3)$$

其中, $\nabla \rho(\mathbf{r})$ 是电子密度的梯度. 而量子效应贡献 $E_q[\rho]$ 来源于Pauli能和交换相关能, 即

$$E_q[\rho] = E_{\text{Pauli}}[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (4)$$

其中Pauli能是源于Pauli不相容原理的动能贡献^[40], 其表达式为

$$E_{\text{Pauli}}[\rho] = T_s[\rho] - T_w[\rho] \quad (5)$$

其中, T_s 是体系中非相互作用电子的总动能, T_w 是Weizsäcker动能. 由于式(4)直接与化学效应有关联, 因此可以通过DFT来洞悉化学中的一些现象. 应用Euler方程, 可以获得化学势 μ 的表达式:

$$\mu = v_e(\mathbf{r}) + v_s(\mathbf{r}) + v_q(\mathbf{r}) \quad (6)$$

其中, $v_e(\mathbf{r})$ 、 $v_s(\mathbf{r})$ 和 $v_q(\mathbf{r})$ 分别代表静电势、位阻势和量子势. 位阻势的表达式为

$$v_s(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_s[\rho]}{\delta \rho} = \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|^2}{\rho(\mathbf{r})} - \frac{1}{4} \frac{\nabla^2 \rho(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} \quad (7)$$

其中, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ 是电子密度的拉普拉斯函数. 由于 $v_q(\mathbf{r})$ 中包含有未知的交换相关能 $E_{\text{xc}}[\rho]$, 若直接应用式(2), 则在理解化学反应性时又会存在未知因素. 然而, 如果式(2)对 $\mathbf{r}$ 求偏微商, 则有

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_e(\mathbf{r}) + \mathbf{F}_s(\mathbf{r}) + \mathbf{F}_q(\mathbf{r}) = 0 \quad (8)$$

其中 $\mathbf{F}$ 为电子力, 它包含了3个成分: 静电力 $\mathbf{F}_e$, 位阻力 $\mathbf{F}_s$ 和量子力 $\mathbf{F}_q$. 力的求解仅需把势能对位置求微商取负值即可:

$$\mathbf{F}_s(\mathbf{r}) = -\nabla v_s(\mathbf{r}) \quad (9)$$

在本文中, 所有的位阻力都取其数值, 不管其方向, 即 $|\mathbf{F}_s(\mathbf{r})|$. 位阻力越大, 表现为空间位阻越大, 通过定义边界面上的位阻力展示分子的空间位阻的位置, 体现分子的立体选择性.

本文涉及分子的几何结构, 皆应用Gaussian 09量子化学软件包^[41]在B3LYP/def2-TZVPP级别下, 结合D3版本含Becke-Johnson阻尼的Grimme色散(D3 version of Grimme's dispersion with Becke-Johnson damping, GD3BJ)^[42]对分子进行优化, 并在同一级别下对体系进行频率计算确保分子没有虚频, 即体系是处于驻点的稳定结构. M06-2X/def2-TZVPPD^[43,44]级别用于计算体系的垂直电离能. Multiwfn 3.7^[45]用于获得Kohn-Sham单电子作用势和位阻力. 本文中涉及分子形貌图使用MATLAB 8.0^[46]绘制.

3 结果与讨论

我们利用Kohn-Sham单电子作用势等于第一电离能的负值定义分子的电子转折边界轮廓, 把电子密度和位阻力映射到该界面上, 展示分子的区位和立体选择性. 通过该界面上电子密度的极大值或极小值, 确定分子的亲核或亲电位点; 再根据界面上位阻力的大小, 考察分子某些区域位阻的大小, 即某个位置位阻力越大, 空间位阻越大, 则该位点越不易发生反应.

3.1 区位选择性

亲电和亲核反应性是分子中的原子接受电子和提供电子的能力. 区位选择性可以看作具有多个亲核或

亲电的反应位点的分子, 在某个位点反应倾向性的性质, 如图1中2-丙烯基苯与*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和丙酮的加成反应所示^[47], 两种产物的比例并非1:1, Br与远离苯的烯烃的一端反应, 而羟基与邻近苯的烯烃的位置作用, 这样的反应方式是主要产物, 这说明区位选择性能使得两种产物的比例不同, 可为化学反应的设计提供指示.

氢键、卤键和磷键是三种重要的非共价相互作用, 三种相互作用在晶体工程、超分子形成、药物设计、功能材料和蛋白折叠等领域具有重要应用^[48-51]. 为了预测三种非共价相互作用的反应位点, 我们对每类可能形成对应非共价相互作用的单体分子取4种. 通过单体的KSpot分子形貌和静电势两种理论, 寻找和对比两种理论给出的亲核和亲电位点(图2). 其中, 分子形貌图是电子密度附着在电子运动的经典转折界面上, 静电势图是静电势附着在Bader定义的电子密度 $\rho=0.001$ a.u.的界面上. 我们发现虽然两种方法都能够

图1 2-丙烯基苯与NBS和丙酮的加成反应

Figure 1 Addition reaction between 2-propenylbenzene and NBS as well as acetone.

图2 分子的KSpot分子形貌图(a)和静电势图(b). 橙色球和绿色球分别为界面上的极大值和极小值点. ED和MESP分别代表电子密度和静电势(网络版彩图)

Figure 2 The snapshots of molecular face of KSpot (a) and molecular electrostatic potential (b). The orange and green balls at the surface are maxima and minima, respectively. ED and MESP denote electron density and electrostatic potential (color online).

给出相似的分子界面, 但是静电势图“偏胖”, 而分子形貌图“偏瘦”. 图2中的橙色和绿色球是界面上的极大值和极小值点, 如水的分子形貌图给出了水的亲电位点在O的区域, 而亲核位点在H的区域, 这与我们通常的化学直觉是符合的. 有趣的是, 分子形貌图给出水分子的亲电位点恰为水分子的孤对电子所在区域, 但是静电势图却未能体现出水分子的孤对电子. 对于ClBr分子, 两种图都给出了 σ 孔的直观图像, 而且还证明在化学键区域存在电子密度的极大值, 即化学键区域的电子密度是聚集的. 对于PH₂CN分子, 分子形貌图与静电势图给出的亲核位点在PH₂的中心区域, 而非两个H原子所在的区域, 这与文献报道的结果也是符合的^[52,53]. 因此, 分子形貌图给出的结果与静电势图给出的结果定性上是一致的, 不仅能够指示分子中原子的亲核与亲电位点, 而且给出的位点更加符合化学观念. 分子形貌给出的反应位点即为可能进行亲电或亲核反应的位置, 这为设计分子的反应奠定基础.

图2给出的对比图仅是从直观角度展示两种图的不同, 还需要量化两种理论的区位选择性的结果. 我们通过从头计算获得二聚体分子的几何结构, 根据二聚体分子中形成非键原子的键角定量地评估两种方法给出的结果. 表1给出了KSpot分子形貌和静电势理论在分子形貌界面和电子密度 $\rho=0.001$ a.u.界面上预测单体形成复合物后可能呈现的角度. 结果表明, 除水分子外, KSpot分子形貌理论预测的角度比静电势理论的偏大, 这是因为静电势预测的水分子, 仅仅存在一对孤对电子, 且位于O原子的正上方, 而KSpot分子形貌理论则预测水分子应该存在两对孤对电子. 然而, 仅通过KSpot分子形貌和静电势理论获得的非共价相互作用形成的键角, 并无法断言哪一种理论获得的结果更好. 所以, 我们以从头计算获得的二聚体分子形成的非键相互作用的键角作为参考, 评估两种理论获得的结果, 具体数值列于表2中. 相比于静电势图, 我们发现KSpot分子形貌理论预测的单体角度与氢键、卤键和磷键二聚体的角度更为接近, 比如对于H₂O $\cdots$ NH₃分子, KSpot分子形貌理论给出的NH₃分子中H-N-lp是114.69°, 静电势给出的是128.33°, 而二聚体H₂O $\cdots$ NH₃二聚体中给出的角度(115.10°)更为接近KSpot分子形貌预测的角度. 对于卤键分子, 两种方法预测的角度都接近180°, 都体现出了卤键具有极强的方向性, 如ClBr分子, KSpot分子形貌和静电势方法预测的角度分别是

表 1 KSpot分子形貌和静电势理论在KSpot等于第一电离能负值(Ang_{MF})和电子密度 $\rho=0.001$ a.u. (Ang_{MESP})界面上预测单体形成复合物可能的角度($^\circ$), 以及从头算获得二聚体角度($\text{Ang}_{ab\text{ initio}}$). 其中lp为孤对电子, σ hole为卤键的 σ 孔, min是在PH2区域形成的极小值点

Table 1 The angles ($^\circ$) predicted by KSpot MF (Ang_{MF}) and MESP (Ang_{MESP}) for monomers forming dimers at KSpot equaling to the negative values of first ionization energy and $\rho=0.001$ a.u., and of dimers from *ab initio* calculation ($\text{Ang}_{ab\text{ initio}}$), as well as the first ionization energy (IE, a.u.). lp denotes the lone pairs, σ hole is the characteristic of halogen bond, and min is the minima at the PH2 region

单体	IE	角	$\text{Ang}_{\text{MF}} (^\circ)$	$\text{Ang}_{\text{MESP}} (^\circ)$
H ₂ O	0.4683	H-O-lp	113.36	128.33
NH ₃	0.4004	H-N-lp	114.69	110.69
HF	0.5942	H-F-lp	113.01	140.19
CO	0.5188	O-C-lp	178.02	179.67
FBr	0.4363	F-Br- σ hole	178.26	177.48
FCI	0.4773	F-Cl- σ hole	177.74	177.52
ClBr	0.4127	Cl-Br- σ hole	178.27	179.30
Cl ₂	0.4311	Cl-Cl- σ hole	179.09	178.16
PH ₃	0.3853	H-P-min	151.99	144.01
PH ₂ Cl	0.3800	Cl-P-min	158.74	153.46
PH ₂ CN	0.4081	C-P-min	156.14	148.71
PH ₂ OH	0.3739	O-P-min	163.16	156.78

178.27°和179.30°, 而从头算给出的ClBr...HF角度是174.89°, 说明两种图都可以体现出卤键的特性. 对于磷键分子, 如PH₂CN分子, KSpot分子形貌和静电势预测的角度分别是156.14°和148.71°, 而PH₂CN...H₂O分子的角度为162.70°, 显然, KSpot分子形貌理论预测的角度更接近从头算获得的结果. 通过上述比较表明, KSpot分子形貌理论能够体现分子的区位和立体选择性, 并能直观地展示分子中原子的亲核位点和亲电位点, 获得的结果与化学观念一致. 通过KSpot分子形貌理论预测的单体分子形成二聚体时呈现的角度接近于从头算方法, 说明分子形貌理论的获得结果合理, 有望应用于分子反应位点的预测中.

3.2 立体选择性

立体选择性主要是某原子邻近基团的空间位阻导致某个产物的空间异构体相比于其他异构体更易产生的一种反应倾向性^[54]. 图3给出了乙醛酸酯和烯烃的反应^[55]中空间位阻对产物影响的示意图. 若取代基X是H原子, 则反式与顺式的比例是82:18; 若取代基X替

表 2 二聚体分子在从头算方法下, 形成非共价键的原子构成的角度($^\circ$)

Table 2 The angles ($\text{Ang}_{ab\text{ initio}}$) of dimers calculated by *ab initio* method from atoms constituting of noncovalent bonds ($^\circ$)

编号	二聚体	角	$\text{Ang}_{ab\text{ initio}} (^\circ)$
1	HOH...NH ₃	H...N-H	115.10
2	H ₂ NH...NH ₃	H...N-H	123.78
3	FH...FH	H...F-H	111.49
4	FH...OH ₂	H...O-H	112.85
5	HOH...OH ₂	H...O-H	108.12
6	FH...NH ₃	H...N-H	111.17
7	FH...OC	H...O-C	175.56
8	OC...NH ₃	C...N-H	116.55
9	FBr...OH ₂	F-Br...O	178.97
10	FCI...NH ₃	F-Cl...N	179.98
11	ClBr...FH	Cl-Br...F	174.89
12	Cl ₂ ...OC	Cl-Cl...O	179.83
13	H ₃ P...OH ₂	H-P...O	169.98
14	H ₂ ClP...OH ₂	Cl-P...O	167.26
15	H ₂ NCP...OH ₂	C-P...O	162.70
16	H ₃ OP...OH ₂	O-P...O	173.99
17	FBr...PH ₃	F-Br...P	179.99
18	FCI...PH ₂ Cl	F-Cl...P	171.37
19	ClBr...PH ₂ CN	Cl-Br...P	177.99
20	Cl ₂ ...PH ₂ OH	Cl-Cl...P	179.92

图 3 乙醛酸酯和烯烃在H和三甲基硅基取代基对产物比例的影响

Figure 3 The influence of proportion on production for the reaction between glyoxylate and olefin under the H and trimethylsilyl groups.

换为三甲基硅基, 则产物几乎是反式结构. 这说明基团的空间效应对立体化学的影响很大, 会改变化学反应的路径, 得到不同的产物. 本节我们将用界面上的位阻力展示分子的立体选择性.

以上说的空间位阻产生的立体选择性属于后延逻辑, 即有了实验事实, 通过化学直觉反推产生该化学反应的原因. 我们的目的是利用KSpot分子形貌理论将空

间位阻的效应可视化, 预测分子在何处位阻小(大), (不)易发生反应, 从而在化学反应发生之前了解分子在何处更(不)易发生相互作用. 由于将位阻力附着在分子的特征轮廓界面中的应用尚属首次, 因此我们需要验证该方法的正确性. 图4展示了苯分子的KSpot分子形貌图和位阻力图, 通过图4(a)的KSpot分子形貌图我们发现, 苯分子中的C是富电子区域, 而苯环中心的电子密度虽然比C原子上的电子密度小, 但相比于H原子的电子密度要大得多, 故KSpot分子形貌图给出苯环中心也是一个亲核区域. 但是, 图4(b)的位阻力图却说明苯环中间位置的空间位阻是最大的, 这说明某些分子中的原子与苯环分子中心的相互作用可能产生一定的位阻效应, 影响最终反应的产物. 如图4(c)二聚体苯分子存在三明治和交错平行两种构型, 通过位阻力图我们可以推断, “三明治”构型并不是优势构型, 因为位阻的原因会导致两个苯重叠放置产生较大的斥力, 这与文献报道^[56]也是一致的.

苯的取代基定位效应是经典的化学概念, 其定义为含有取代基的苯分子衍生物, 会因为原取代基影响新取代基的反应位置, 影响苯环的亲电取代反应. 取代基定位效应会极大地影响反应产物的形成, 对于设计反应产物、提高产物的产率等方面具有重要意义. 我们将苯中的一个氢原子用叔丁基取代后, 利用KSpot分子形貌图和位阻力图研究苯的取代基定位效应, 图像展示于图5中. 从KSpot分子形貌图中可以看到, 即使叔丁基作为新的取代基, 苯环上的C原子仍然都具有等同的亲核性. 但是, 从位阻力图却发现, 与叔丁基相邻的区域存在较大的空间位阻, 因此亲核试剂不易进攻叔丁基苯的邻位, 这与实验的结果也是一致的^[7]. 通过对比苯分子的位阻力图我们发现, 叔丁基的引入并没有使得苯环中间位置的空间位阻减小, 这也间接说明叔丁基苯二聚体的三明治构象, 相比于交错式构象是不稳定的. 另外, 通过KSpot分子形貌图和位阻力图的分析可知, 前者虽然能够给出原子的亲电性和亲核性, 但是如果在前者的基础上还考虑后者, 将会使得分子反应位点的预测更加准确. 所以, 在预测分子的反应位点时, 为了使得预测的反应位点的准确性提高, 我们建议将两种图联合使用.

单分子亲核取代(S_N1)和双分子亲核取代(S_N2)为亲核取代反应的两种不同历程, 但是前者主要是发生消除反应, 后者主要发生的是亲核取代反应, 二者是

图4 苯的区位选择性和立体选择性. (a) KSpot分子形貌图; (b) 位阻力图; (c) 二聚体苯的几何结构(网络版彩图)

Figure 4 The regioselectivity and stereoselectivity of benzene. (a) KSpot molecular face; (b) steric force map; (c) the structures of benzene dimers (color online).

图5 叔丁基苯的区位选择性和立体选择性. KSpot分子形貌图(a)和位阻力图(b) (网络版彩图)

Figure 5 The regioselectivity and stereoselectivity of *tert*-butylbenzene. KSpot molecular face (a) and steric force map (b) (color online).

竞争关系, 其中空间位阻小有利于 S_N2 反应发生, 而位阻大则有利于 S_N1 反应发生. 在图6中, 我们利用KSpot分子形貌图和位阻力图, 以 CX_3Cl ($X=H$ 或 $-CH_3$)为例研究分子的区位和立体选择性. CH_3Cl 分子的 S_N2 反应过程为亲核试剂从背面进攻 CH_3Cl 分子中的C原子, 然后发生Walden翻转, 最后Cl逐渐远离C原子, 亲核试剂中的亲核原子与C原子作用形成新的分子. 随着 CH_3Cl 分子中的H逐渐被甲基取代, 由于空间位阻逐渐增大, S_N2 反应越来越难进行, 而 S_N1 反应则越来越容易发生. 在KSpot分子形貌图中, 我们发现所有分子中的C原子皆具有亲电性, 即按照KSpot分子形貌图给出的结果, 我们应该得到的结论是甲基取代H原子对分子的 S_N2

图 6 CH_3Cl 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ 的区位选择性和立体选择性. KSspot 分子形貌图(a)和位阻力图(b) (网络版彩图)

Figure 6 The regioselectivity and stereoselectivity of CH_3Cl , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$. KSspot molecular face (a) and steric force map (b) (color online).

反应过程不会产生影响. 然而, 位阻力图却告诉我们, 随着甲基取代H原子的数目增多, 亲核试剂从C原子背后进攻的位阻增大, 即由于位阻的原因, $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应也越来越难发生. 因此, 位阻力图极好地展示出了分子的空间位阻所在区域, 得到的结果与我们已知的化学观念相符, 为预测分子的立体选择性提供了良好的方法.

通过上述一系列分子的KSspot分子形貌图和位阻力图的分析, 我们发现两种图的联合使用, 对判断分子的反应位点更加准确, 所以接下来我们将利用两种图预测分子的反应位点. 2-Cl丙醛是一个有趣的例子, 通过化学直觉我们知道醛基中的C原子是亲核位点, 但是亲核试剂进攻该分子时, 却可能存在两个方向, 即亲核试剂从甲基一侧还是Cl原子一侧进攻? 由于Cl原子和甲基的尺寸相差无几, 因此我们无法通过直觉去判定哪个方向产生的位阻更大. 图7给出了2-Cl丙醛的KSspot分子形貌图和位阻力图, KSspot分子形貌图表明亲核试剂既可以从甲基一侧进攻醛基上的C原子, 也可以从Cl原子一侧进攻醛基上的C原子, 这与我们开始预测得到的结果一致. 然而, 位阻力图却表明Cl原子侧的位阻比甲基侧的位阻更大. 因此, 亲核试剂从甲基一侧进攻醛基上的C原子获得的产物比例要高于从Cl原子一侧进攻获得的产物. 因此, 我们通过KSspot分子形貌图获得了2-Cl丙醛分子的亲核作用区域, 虽然它给出了两种可能的反应位置, 但是并未给出哪个进攻方向更具优势. 而通过位阻力图, 我们则

能轻松地辨认出产物最多的反应路径. 所以, 当我们遇到了两种基团的尺寸相差较小, 无法判断哪个基团产生的位阻更大时, 可以绘制位阻力图鉴别. 总之, 将KSspot分子形貌图与位阻力图结合起来, 对判定分子的亲核和亲电位点以及最有可能的进攻方向更为有效.

团簇是原子或分子的聚集体, 其尺寸介于分子和固体之间. 团簇之所以受到广泛关注是因为其物理化学性质受团簇尺寸影响, 而且团簇得到的性质可能与其构成的宏观物质完全不同^[57-59]. 最后, 我们通过甲醇及其二聚体、三聚体和四聚体的区位和立体选择性分别预测甲醇二聚体、三聚体、四聚体和五聚体的几

图 7 2-Cl丙醛的区位选择性和立体选择性. KSspot 分子形貌图(a)和位阻力图(b) (网络版彩图)

Figure 7 The regioselectivity and stereoselectivity of 2-Cl propionaldehyde. KSspot molecular face (a) and steric force map (b) (color online).

图 8 甲醇、甲醇二聚体、三聚体和四聚体的区位选择性和立体选择性. KSspot 分子形貌图(a); 位阻力图(b); 甲醇二聚体、三聚体、四聚体和五聚体的几何结构(c) (网络版彩图)

Figure 8 The regioselectivity and stereoselectivity of methanol, and its dimer, trimer and tetramer. KSspot molecular face (a); steric force map (b); the geometries of methanol's dimer, trimer, tetramer and pentamer (c) (color online).

何结构. 图8给出了甲醇及其多聚体的KSpot分子形貌图、位阻力图和多聚体的几何结构. 根据甲醇分子可知, 羟基中的O和H原子分别是亲电和亲核位点, 因此另一个甲醇分子与该甲醇分子作用时, 是前者羟基中的O(或H)原子与后者羟基中的H(或O)原子结合. 但是位阻力图则表明羟基临近甲基时具有较大的位阻, 故结合时应当从远离甲基的方向进攻, 这与优化得到的甲醇二聚体分子得到的结果一致. 以甲醇二聚体分子为整体, 通过KSpot分子形貌图可知, 甲醇二聚体中, 羟基中的O与H原子依然是亲电和亲核位点, 与单个甲醇分子的不同之处在于, O和H原子分属于两个甲醇分子中, 因此第三个甲醇分子中羟基的O和H原子更倾向于分别与二聚体甲醇分子中羟基的H和O结合形成三聚体. 而位阻力图指出由于甲基方向的位阻大, 故第三个甲醇分子更易与远离甲基的方向进攻二聚体甲醇分子, 而优化得到的三聚体甲醇分子也印证了KSpot分子形貌图和位阻力图给出的结果. 对于三聚体和四聚体甲醇分子, 也能得到类似于单个和二聚体甲醇分子KSpot分子形貌图和位阻力图的结论, 即亲电和亲核位点仍为羟基中的O和H原子, 下一个甲醇分子羟基中的H和O原子从避免甲基的方向进攻甲醇多聚体羟基中的O和H原子. 虽然我们只用对甲醇的二、三和四聚体的KSpot分子形貌图与位阻力图进行研究, 但是两种图的结合确实能够为形成多聚体位点的预测提供有效的帮助, 并为其他多聚体形成的研究奠定基础. 总之, 将KSpot分子形貌上的电子密度和位阻力两个物理量

作为指标, 能够定量且直观地展示分子的区位和选择性, 而且得到的结果符合传统化学观念以及实验结果. 所以, 这种方法可精细预测分子体系的作用位点以及反应机制, 有望应用于化学合成、材料设计和药物筛选等领域.

4 结论

本文基于密度泛函理论中的Kohn-Sham单电子作用势等于第一电离能的负值定义了分子的内禀特征轮廓, 在其上映射出电子密度, 得到分子形貌图, 并以该形貌上的电子密度和位阻力指示分子的区位和立体选择性. 分子形貌上的电子密度, 能够展示分子的亲电位点和亲核位点, 即亲核试剂或亲电试剂可能进攻的区域和方位. 通过比较可以形成二聚体复合物中单体轮廓上电子密度和范德华界面上的静电势极值与原子构成的角度, 我们发现分子形貌预测的角度更加接近从头算获得的二聚体复合物的角度. 分子形貌上的位阻力展示了分子空间位阻的区域, 即空间位阻大的区域, 试剂更不易在该区域上进攻. 两种在界面上的指示符表征分子的区位和立体选择性, 能可视化和定量化, 符合传统的直观化学观念, 将更为准确地预测试剂进攻分子的区位和方向. 本文的方法, 未来有望应用到预测大分子的反应位点和化学反应机制中, 同时利用机器学习方法, 为化学合成、探讨生物分子功能、药物分子筛选和材料设计提供指导.

参考文献

- 1 Parr RG, Szentpály L, Liu S. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 1922–1924
- 2 Jaramillo P, Pérez P, Contreras R, Tiznado W, Fuentealba P. *J Phys Chem A*, 2006, 110: 8181–8187
- 3 Ayers PW, Anderson JSM, Rodriguez JI, Jawed Z. *Phys Chem Chem Phys*, 2005, 7: 1918–1925
- 4 Ayers PW, Anderson JSM, Bartolotti LJ. *Int J Quantum Chem*, 2005, 101: 520–534
- 5 Chattaraj PK, Roy DR. *J Phys Chem A*, 2006, 110: 11401–11403
- 6 Chattaraj PK. *J Phys Chem A*, 2000, 105: 511–513
- 7 Smith MB, March J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. New York: John Wiley and Sons, 2007
- 8 Baldwin JE. *J Chem Soc Chem Commun*, 1976, 734–736
- 9 Wang B, Rong C, Chattaraj PK, Liu S. *Theor Chem Acc*, 2019, 138: 124
- 10 Bader RFW, Carroll MT, Cheeseman JR, Chang C. *J Am Chem Soc*, 1987, 109: 7968–7979
- 11 Sjöberg P, Politzer P. *J Phys Chem*, 1990, 94: 3959–3961
- 12 Politzer P, Murray JS. *Theor Chem Acc*, 2002, 108: 134–142
- 13 Martínez J. *Chem Phys Lett*, 2009, 478: 310–322

- 14 Parr RG, Yang W. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 4049–4050
- 15 Morell C, Grand A, Toro-Labbé A. *J Phys Chem A*, 2005, 109: 205–212
- 16 Parr RG, Pearson RG. *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 7512–7516
- 17 Domingo LR, Pérez P, Sáez JA. *RSC Adv*, 2013, 3: 1486–1494
- 18 Bader RFW, Chang C. *J Phys Chem*, 1989, 93: 2946–2956
- 19 Fuster F, Sevin A, Silvi B. *J Phys Chem A*, 2000, 104: 852–858
- 20 Schmider HL, Becke AD. *J Mol Struct-Theochem*, 2000, 527: 51–61
- 21 Liu S, Rong C, Lu T. *Phys Chem Chem Phys*, 2017, 19: 1496–1503
- 22 Liu S, Liu L, Yu D, Rong C, Lu T. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, 20: 1408–1420
- 23 Zhao D, Yang Z. *Sci China Ser B-Chem*, 1999, 42: 391–399
- 24 Gong L, Zhao DX, Yang ZZ. *Sci China Ser B*, 2005, 48: 89–100
- 25 Ospadov E, Tao J, Staroverov VN, Perdew JP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E11578–E11585
- 26 Gould T, Liberles BT, Perdew JP. *J Chem Phys*, 2020, 152: 054105
- 27 DeKock RL, Strikwerda JR, Yu EX. *Chem Phys Lett*, 2012, 547: 120–126
- 28 Zhao DX, Yang ZZ. *J Mol Struct-Theochem*, 2002, 579: 73–84
- 29 Yang ZZ, Zhao DX, Wu Y. *J Chem Phys*, 2004, 121: 3452–3462
- 30 Zhang MB, Yang ZZ. *J Phys Chem A*, 2005, 109: 4816–4823
- 31 Yang ZZ, Ding YL, Zhao DX. *ChemPhysChem*, 2008, 9: 2379–2389
- 32 Yang ZZ, Ding YL, Zhao DX. *J Phys Chem A*, 2009, 113: 5432–5445
- 33 Zhao DX, Zhao J, Song M, Zhu ZW, Chen CC, Song YJ. *Comput Theor Chem*, 2017, 1115: 88–98
- 34 Zhao DX, Zhao J, Liu XN, Li JY, Yang ZZ. *Theor Chem Acc*, 2020, 139: 61
- 35 Hohenberg P, Kohn W. *Phys Rev B*, 1964, 136: 864–871
- 36 Kohn W, Sham LJ. *Phys Rev*, 1965, 140: A1133–A1138
- 37 Zhao DX, Zhao J, Yang ZZ. *J Phys Chem A*, 2020, 124: 5023–5032
- 38 Liu S. *J Chem Phys*, 2007, 126: 244103
- 39 Weizsäcker, CFV. *Z Phys*, 1935, 96: 431–458
- 40 March NH. *The Local Potential Determining the Square Root of the Ground-state Electron Density of Atoms and Molecules from the Schrödinger Equation*. Singapore: World Scientific, 2010
- 41 Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA Jr, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd J, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam NJ, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. *Gaussian 09, Revision D.01*. Wallingford: Gaussian, Inc., 2009
- 42 Grimme S, Ehrlich S, Goerigk L. *J Comput Chem*, 2011, 32: 1456–1465
- 43 Pritchard BP, Altarawy D, Didier B, Gibson TD, Windus TL. *J Chem Inf Model*, 2019, 59: 4814–4820
- 44 Rappoport D, Furche F. *J Chem Phys*, 2010, 133: 134105
- 45 Lu T, Chen F. *J Comput Chem*, 2012, 33: 580–592
- 46 MathWorks. MATLAB: the language of technical computing. Desktop tools and development environment, version 8. Natick: MathWorks, inc, 2005
- 47 Andersh B, Kilby KN, Turnis ME, Murphy DL. *J Chem Educ*, 2008, 85: 102
- 48 Leckband D, Israelachvili J. *Q Rev Biophys*, 2001, 34: 105–267
- 49 Lehn JM. *Science*, 2002, 295: 2400–2403
- 50 Legon AC. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12: 7736–7747
- 51 Nagy P. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 19562–19633

- 52 Del Bene JE, Alkorta I, Sánchez-Sanz G, Elguero J. *J Phys Chem A*, 2013, 117: 3133–3141
- 53 Scheiner S. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 280–288
- 54 Cram DJ, Elhafez FAA. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 5828–5835
- 55 Mikami K, Loh TP, Nakai T. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 6737–6738
- 56 Tsuzuki S, Honda K, Uchimaru T, Mikami M, Tanabe K. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 104–112
- 57 Mandich ML, Reents JWD, Bondybey VE. *Atomic and Molecular Clusters*. Amsterdam: Elsevier, 1990
- 58 Fehner T, Halet JF, Saillard JY. *Molecular Clusters: a Bridge to Solid-state Chemistry*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007
- 59 Jellinek J. *Theory of Atomic and Molecular Clusters: with a Glimpse at Experiments*. New York: Springer, 2012

Theory on the molecular characteristic contour (III)——the indication of molecular regioselectivity and stereoselectivity *via* the molecular face

Jian Zhao, Dong-Xia Zhao^{*}, Zhong-Zhi Yang^{*}

School of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116025, China

^{*}Corresponding authors (email: zhaodxchem@lnnu.edu.cn; zzyang@lnnu.edu.cn)

Abstract: Chemical insights of a very wide application including regioselectivity and stereoselectivity are still rare in the visualization and quantification. The intrinsic characteristic contour of a molecule is defined as a contour at each point of which the Kohn-Sham one electron potential is equal to the negative value of the first ionization energy, then mapping the electron density on this contour defines a molecular face. It is shown that the electron density and steric force on the molecular face may be used to predict molecular regioselectivity and stereoselectivity intuitively and quantitatively. As for regioselectivity, the angles predicted by molecular face for monomers forming dimers are closer to the angles of dimers from *ab initio* calculation than those from electrostatic potential methods. And the steric force on the contour can show the regions of steric effect, which is in agreement with experimental findings. In a word, the results can shed light on the molecular regioselectivity as well as stereoselectivity, and are insightful to predict and explain molecular reactive sites and orientation, which needs to be further studied in not distant future.

Keywords: regioselectivity and stereoselectivity, molecular face theory, Kohn-Sham one electron potential, electron density, steric force

doi: [10.1360/SSC-2020-0140](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0140)