

分子间 C-F...H-C 膺氢键电子结构与性质的理论计算

袁焜^{①②}, 刘艳芝^{①②}, 吕玲玲^{①②}, 左国防^{①②}, 朱元成^{①②}, 董晓宁^{①②}

① 天水师范学院生命科学与化学学院, 天水 741001;

② 甘肃高校新型分子材料设计与功能省级重点实验室, 天水 741001

E-mail: yuankun@mail.tsnc.edu.cn

2011-08-04 收稿, 2011-12-09 接受

教育部重点研究计划(211189)、国家自然科学基金(51063006)和甘肃省教育厅研究生导师基金(1108-01)资助

摘要 采用密度泛函 B3LYP (Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr)/6-311++G**和 HF(Hartree Fock)/6-311++G**方法, 从理论上探讨了 2-F-四氢呋喃(2-F-Tetrahydrofuran)分别与几种常见而重要的生物小分子咪唑(Imidazole)、嘧啶(Pyrimidine)、腺嘌呤(Adenine)和鸟嘌呤(Guanine)等分子间的弱相互作用, 发现分子间同时存在 N...H 常规氢键和 C-F...H-C 膺氢键结构. 弱相互作用能计算表明 4 个复合物的相对稳定性顺序为: Guanine...F>Imidazole...F>Adenine...F>Pyrimidine...F. 通过对 C-F...H-C 膺氢键几何结构、振动频率、自然键轨道和电子密度拓扑性质的理论计算, 总结了 C-F...H-C 膺氢键不同于常规氢键的 4 个特征. 当分子中的 F 官能团作为电子供体与另一分子中的 H-C-基团(电子受体)相互作用时, F 会活化 C-H, 从而形成分子间或基团间的弱相互作用——C-F...H-C 膺氢键.

关键词

弱相互作用
膺氢键
电子结构
电子密度拓扑
性质

生命现象大都与超分子化学物质有直接或间接的关系, 而超分子化学物质存在的基础则是分子间弱相互作用, 这种弱相互作用在化学、物理过程, 尤其是生命科学中扮演着重要的角色, 也对分子复合体系的结构及性质具有重要的影响. 近年来研究显示, 弱相互作用在生物分子识别^[1-3]、分子及晶体工程^[4]、分子簇的形成^[5,6]、化学反应过程^[7]、材料设计和分子自组装^[8,9]等方面都起着决定性作用. 文献中报道的典型弱相互作用主要有氢键、卤键、锂键等, 其中氢键作用占有重要的地位, 其理论及实验研究越来越受到化学家们的关注. 近年来, 人们将氢键的导向性应用于晶体工程中, 把一定的结构单元或功能单元按照某种所希望的方式组装起来, 试图得到有用的光、电、磁等材料.

有机氟一般不能作为氢键受体^[10,11], 特别是在水溶液体系中, 由于大量强氢键受体的存在, 很少发现有涉及有机氟参与的氢键弱相互作用. 与 O 元素相比, F 尽管不易作为氢键受体(电子供体), 但 F 在分

子中一般只与一个原子或基团相连, 而 O 则与两个原子或基团相连, 这样在一些特殊的化学环境, 如生命体系中, F 作为氢键受体在空间几何上更有优势; 另一方面, 与其他一些常见的氢键供体如-OH, -NH₂等基团相比, -C-H 是一类较弱的氢键供体(电子受体), 但当-C-H 作为氢键供体与另一分子中的 F 官能团相互作用时, F 可能会使氢键供体-C-H 活性增加, 从而形成分子间或基团间较为稳定的弱相互作用.

杂环化合物广泛地存在于自然界生物大分子中(如蛋白质、核酸), 其生物活性在很大程度上取决于分子的空间构型, 而这些分子的空间构型与氢键有很大的关系. Pallan 等人^[12]在二氟甲苯-腺嘌呤复合物的晶体结构中发现了作用距离较小的 F-C...H-N 碱基对, 但是这种相互作用在含有大量其他强氢键受体的水溶液中, 相互作用能太小, 不足以证明 F-C...H-N 氢键的存在. 然而, 有关核碱基(Nucleobases)的衍生物中 F-C...H-R 弱相互作用的却早有报道^[13-17], Bergstrom 等人^[18]将这种弱相互作用定义为膺氢键

(pseudohydrogen bond, PHB). Watts 等人^[19]通过实验结合理论计算的方法, 深入研究了阿拉伯核糖(arabinonucleic acids, ANA), 2'-F-阿拉伯核糖(2'-F-ANA)与核糖核酸(RNA)二杂合体相关基团间的相互作用, 发现在 2'-F-ANA 与 RNA 的二杂合体(FR)内, 四氢咪唑环结构上的 2'F 与芳香环上的 H6/H8 可以形成 PHB 结构(图 1(a)), 但在 ANA 与 RNA 的二杂合体(AR)内, 由于空间立体因素的影响, 相应位置的-OH 上氧原子却不能与 RNA 上的 H6/H8 形成 HO...H-C 氢键(图 1(b)). 2011 年初, Anzahaee 等人^[20]设计研究了 2'-F-ANA 分子在水溶液中 C-F...H-C 膺氢键相互作用, 给出了 PHB 存在的实验证据, 并探讨了这种弱相互作用在合理设计高结合能力的寡核苷酸中的应用. 但是以上工作中并没有就 C-F...H-C 膺氢键的电子结构与性质进行研究, 本文选择了几种常见而重要的生物小分子咪唑、嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤为研究对象, 采用量子化学理论计算的方法, 分析它们与 2'-F-四氢咪唑分子间的弱相互作用, 探讨它们之间是否存在 PHB 弱键, 并试图揭示其电子行为及热力学稳定性.

1 计算方法

本文对膺氢键(PHB)复合物分别在 B3LYP(Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr)和 HF(Hartree Fock)构型优化的基础上, 经完全均衡校正法(counterpoise, CP)^[21]校正基组叠加误差(basis set superposition error, BSSE), 然后求得相互作用能. 根据分子间弱相互作用的本质, 基函数的选择对计算结果的可靠性非常重要, 基组的选择必须包括极化和弥散函数, 而且包

括极化和弥散函数的基组能够很好的减小 BSSE^[22], 因此文中的计算采用了 6-311++G**基组. 另外, 自然键轨道理论(natural bond orbital, NBO)^[23]和分子中原子理论(atom in molecules, AIM)^[24]用于膺氢键体系电子行为和拓扑性质的计算. NBO 计算用 NBO 5.0^[25]完成, 其他计算采用 Gaussian 03^[26]程序完成.

2 结果与讨论

2.1 几何构型与膺氢键结构

图 2 是 B3LYP//HF/6-311++G**水平上优化得到的单体及膺氢键复合物的几何构型, 频率分析表明, 它们在以上 2 种理论方法优化得到的构型均为无虚频的稳定构型. 由于 B3LYP/6-311++G**方法在几何构型优化中比 HF 方法更具精确性, 故该水平上得到的单体及复合物的部分键长数据也列于图 2. 从图 2 中可以看出, 在 4 个复合物中, 2'-F-四氢咪唑分子以 F 作为电子供体(膺氢键受体), 咪唑、嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤分子分别以 C1-H1 基团作为电子受体(膺氢键供体)之间形成 C-F...H-C 膺氢键结构; 同时, 4 个膺氢键供体分子又分别以其 N 原子作为电子供体(氢键受体)与 2'-F-四氢咪唑分子中的 C2-H2 基团(电子受体, 氢键供体)之间形成常规 N...H2-C2 氢键结构. 因此, 总体上看, 复合物中两个分子间是以一个膺氢键和一个常规氢键结合在一起的, 图 2 所示的 4 个复合物中, 所标记的 NC1H1FC2H2 6 个原子在同一平面上, 即在两个分子结合部形成了热力学稳定的平面六员环状结构. van der Waals 半径和共价半径是考察分子结构的两种重要参考数据, 当发现两个原子的

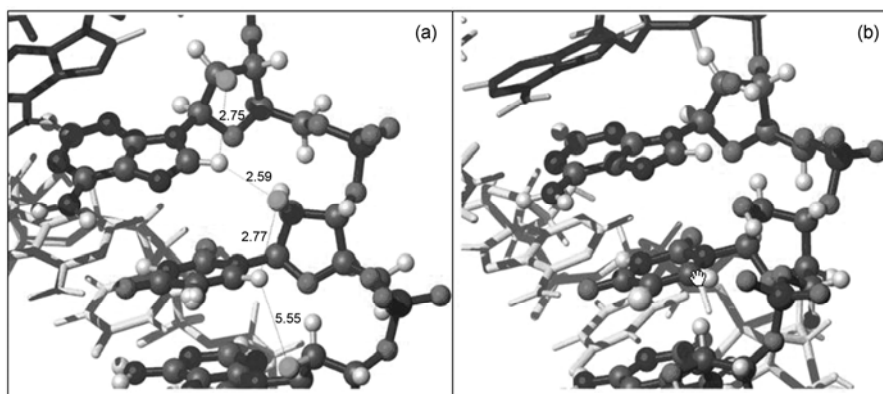


图 1 FR (a)和 AR (b)二杂合体内的 F2'...H8 相互作用^[19]

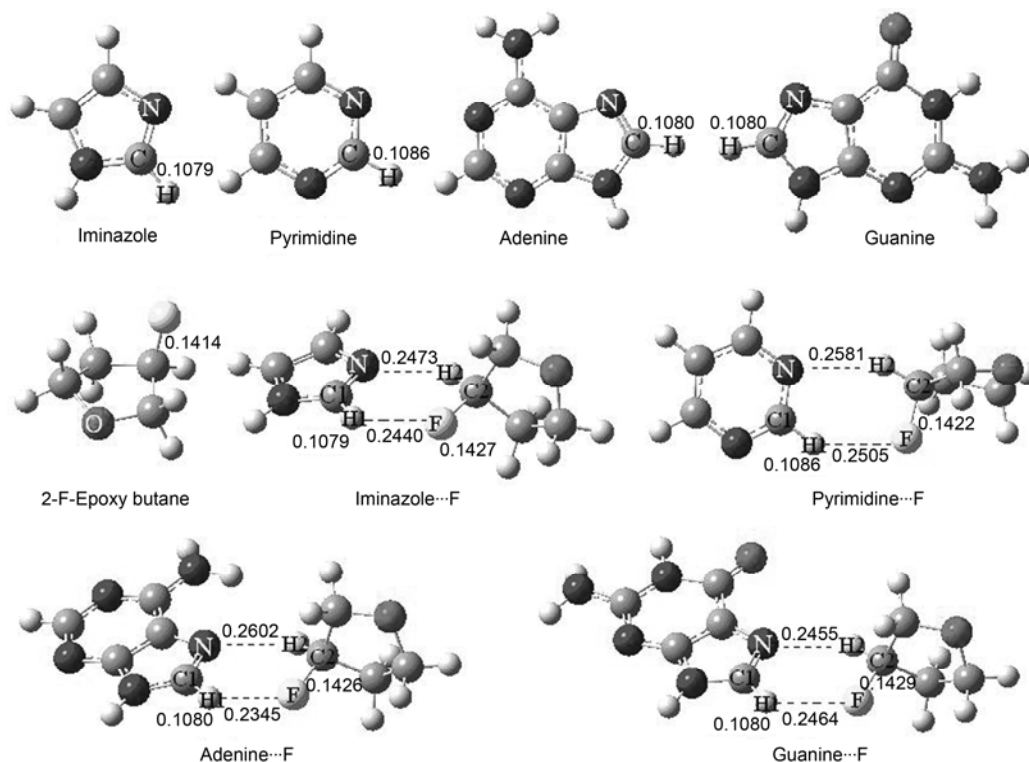


图2 B3LYP//HF/6-311++G**水平单体及复合物的几何构型及键长(nm)

核间距明显小于其 van der Waals 半径之和而大于共价半径之和时, 这两个原子间一定存在诸如氢键等较强的相互作用. H 原子 van der Waals 半径和共价半径的实验值分别为 0.120 和 0.037 nm, F 原子的 van der Waals 半径和共价半径的实验值分别为 0.147 和 0.064 nm, 这里, 4 个复合物中 F...H1 间的距离在 0.2345~0.2505 nm, 可见直接参与氢键形成的相应两个原子间距离均小于它们的 van der Waals 半径之和而大于它们的共价半径之和, 由此可以推断, 4 个复合物中 F...H1 这对原子之间一定存在比范德华力更强的弱键作用力. 当然, 4 个复合物中直接参与 N...H2-C2 氢键结构的相应原子的 van der Waals 半径和共价半径数据也符合这样的规律.

另外, 在常规氢键结构中, 氢键供体(电子受体)在形成复合物后, 其键长通常会有所增大, 而在本文的 C-F...H-C 氢键结构中, 我们注意到作为氢键供体的 C1-H1, 其键长在形成复合物前后, 没有发生变化, 更没有增大. 这也是氢键常与规氢键的不同特点之一, 即在空间几何上, 即是 C-H 基团直接参与了氢键结构, 但其键长参数却不会发生变化, 这与形成 PHB 结构前后的电子效应有关, 将在下文讨论.

在图 2 所显示的键参数中, 发现一个值得注意的有趣现象: 在 PHB 电子供体 2-F-四氢呋喃分子中, C2-F 键长为 0.1414 nm, 而在 4 个 PHB 结构中, C2-F 键长都明显增大, 其中在 Guanine...F 中, C2-F 键长与单体相比增大最多, 达到了 0.0015 nm; 在 Pyrimidine...F 中, C2-F 键长增大最少, 但也有 0.0008 nm. C2-F 键长增大, 预示着其伸缩振动的频率红移. 总之, 在 C-F...H-C 氢键结构中, 与电子的直接供体 F 密切相关的共价键 C-F 键长增大, 伸缩振动的频率红移, 而在常规氢键中, 发生键长增大, 伸缩振动的频率红移的却是电子受体. 这一点可看作是氢键与常规氢键的又一个不同特点.

2.2 分子间相互作用能及振动频率分析

表 1 给出了由 B3LYP/6-311++G**及 HF/6-311++G**计算得到的复合物中单体间总相互作用能(ΔE)和经 BSSE 校正后的相互作用能(ΔE_{CP}). 需要指出的是, 由于复合物中同时存在 C-F...H-C 氢键结构和 N...H-C 常规氢键结构, 因此表中的能量并非单纯 PHB 相互作用能. 从表中数据可以看出, 经 CP 方法进行 BSSE 校正前后, 由 HF 方法得到的相互作用能

表1 B3LYP//HF/6-311++G**水平上分子间的相互作用能 (kJ mol⁻¹)

复合物	B3LYP/6-311++G**			HF/6-311++G**		
	ΔE	BSSE	ΔE_{CP}	ΔE	BSSE	ΔE_{CP}
Iminazole...F	-14.35	1.35	-13.00	-13.34	0.74	-12.60
Pyrimidine...F	-8.73	1.52	-7.21	-7.86	1.76	-6.10
Adenine...F	-11.57	1.51	-10.06	-11.01	2.11	-8.90
Guanine...F	-16.52	1.66	-14.86	-16.10	2.82	-13.28

总比 B3LYP 方法得到的相互作用能(ΔE , ΔE_{CP})要小, 但两者相差不大. 不管是 B3LYP 方法还是 HF 方法, BSSE 校正能的绝对值都比较小, 均未超过 3 kJ mol⁻¹, 特别是在 B3LYP/6-311++G**水平时, BSSE 最大为 1.66 kJ mol⁻¹, 但是为了得到弱键体系的精确相互作用能, 进行 BSSE 校正仍然十分必要. 而且两种理论方法计算得到的 ΔE 和 ΔE_{CP} 的相对大小来看, 其变化的趋势一致, 例如 B3LYP/6-311++G**水平上 4 个复合物的 ΔE_{CP} 分别为-13.00, -7.21, -10.06 和-14.86 kJ mol⁻¹, HF/6-311++G**水平上 4 个复合物的 ΔE_{CP} 分别为-12.06, -6.10, -8.90 和-13.28 kJ mol⁻¹, 据此, 可以确定 4 个复合物的相对稳定性顺序为: Guanine...F>Iminazole...F>Adenine...F>Pyrimidine...F.

图 3 给出了 B3LYP/6-311++G**水平上 ΔE_{CP} 和 C2-F 键长变化值(Δd_{C2-F})的相关性. 从图中可以看出, 形成复合物后, C2-F 键长增大越多, 相应的分子间总相互作用能就越大(越负), 而且二者之间呈较好的线性变化关系($y=-11000x+1.925$, $R^2=0.9423$), 即与 C-F...H-C 膺氢键密切相关的几何参数和分子间相互作用能存在显著的相关性. 因此可以认为, 复合物中尽管同时存在 C-F...H-C 膺氢键结构和 N...H-C 常规氢键结构, 但 C-F...H-C 膺氢键能对总分子间相互作用能的贡献较大, 也更多地决定着复合物的稳定性.

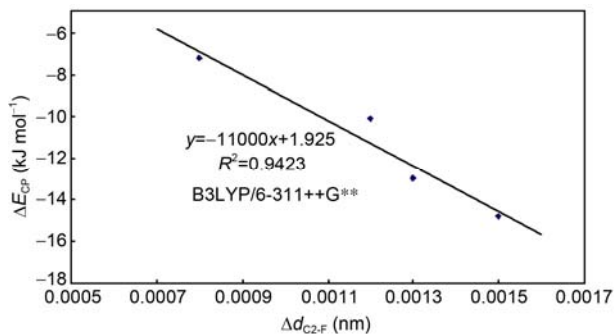


图3 Δd_{C2-F} 与 ΔE_{CP} 之间的线性相关性

表 2 给出了 B3LYP/6-311++G**及 HF/6-311++G**水平计算得到单体及复合物中 C1-H1 键及 C2-F 键伸缩振动频率、频率移动和振动强度的相关数据. 从表中数据可以看出, 与单体咪唑、嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤相比, 尽管复合物中 C1-H1 键长没有变化, 但是伸缩振动频率却均表现出较弱的反常蓝移, 即频率稍有增大, 而在常规氢键中, 氢键供体伸缩振动频率更多地表现为红移趋势. 对 2-F-四氢咪喃结构单元来讲, 形成复合物后 C2-F 键伸缩振动频率均呈红移趋势, 即频率减小, 这与 C2-F 键长参数增大的结果相一致. 此外, C2-F 键伸缩振动频率的红移值($\Delta \nu_{C2-F}$)与 C2-F 键长(d_{C2-F})及其变化(Δd_{C2-F})之间存在较好的线性相关性, 即较大的 C2-F 键长 d_{C2-F} 和 Δd_{C2-F} 对应了较大的频率红移, 图 4 给出了这种相关变化. 从表 2 中还可以看出, 与单体相比, 除了嘧啶结构单元中的 C1-H1 外, 复合物中 C2-F 和 C1-H1 键伸缩振动强度均增大, 这是因为红外强度(I)与电偶极(μ)在相应振动向量上对原子位移(r)偏导的平方成正变关系($I \propto |d\mu/d r_{X-H}|^2$), 由于复合物中膺氢键的存在, 使 C2-F 键进一步极化, 这种极化对相同原子位移产生了更大的偶极, 红外强度因而有所增加.

2.3 自然键轨道(NBO)分析及电荷转移

为了揭示复合物中膺氢键的形成机制和电子行为, 在 B3LYP/6-311++G**水平上对所有单体和复合物都进行了自然键轨道(NBO)分析, 表 3 列出了 NBO 计算结果. 从表中可以看出, 在四种复合物中, 主要存在三种电荷转移作用: 包括 LP1(F)→BD*(C1-H1), LP3(F)→BD*(C1-H1)和 LP(N)→BD*(C2-H2), 其中前两种自然键轨道相互作用的电荷转移的 3D 图如图 5(a-1), (b-1), (c-1)和(d-1)所示, 属于 C-F...H-C 膺氢键 PHB 结构中的电荷转移行为, 而后一种自然键轨道相互作用的电荷转移作用的 3D 图如图 5(a-2), (b-2),

表 2 C1-H1, C2-F 键的伸缩振动频率(cm^{-1})、频率移动(cm^{-1} , 括号内斜体)及振动强度(km mol^{-1} , 括号内正体)

单体或复合物	振动频率	B3LYP/6-311++G**	HF/6-311++G**
Iminazole	$\nu_{\text{C1-H1}}$	3244.5 (0.7)	3397.7(5.4)
Pyrimidine	$\nu_{\text{C1-H1}}$	3167.6 (13.8)	3347.5(20.6)
Adenine	$\nu_{\text{C1-H1}}$	3240.2 (0.2)	3397.9(1.6)
Guanine	$\nu_{\text{C1-H1}}$	3242.9 (0.3)	3402.7(1.4)
2-F-Tetrahydrofuran	$\nu_{\text{C2-F}}$	832.6 (33.2)	914.3(28.8)
Iminazole...F	$\nu_{\text{C1-H1}}, \nu_{\text{C2-F}}$	3247.4(10.2, 2.9), 821.5(38.5, -11.1)	3407.2(2.9, 9.5), 909.8(33.7, -4.5)
Pyrimidine...F	$\nu_{\text{C1-H1}}, \nu_{\text{C2-F}}$	3179.5(1.2, 11.9), 825.4(33.1, -7.2)	3361.6(7.2, 14.1), 911.2(29.4, -3.1)
Adenine...F	$\nu_{\text{C1-H1}}, \nu_{\text{C2-F}}$	3242.0(18.1, 1.8), 820.2(36.4, -12.4)	3409.1(4.7, 11.2), 908.5(31.4, -4.8)
Guanine...F	$\nu_{\text{C1-H1}}, \nu_{\text{C2-F}}$	3245.9(10.6, 3.0), 818.7(38.4, -13.9)	3411.8(1.6, 9.1), 910.3(32.3, -4.0)

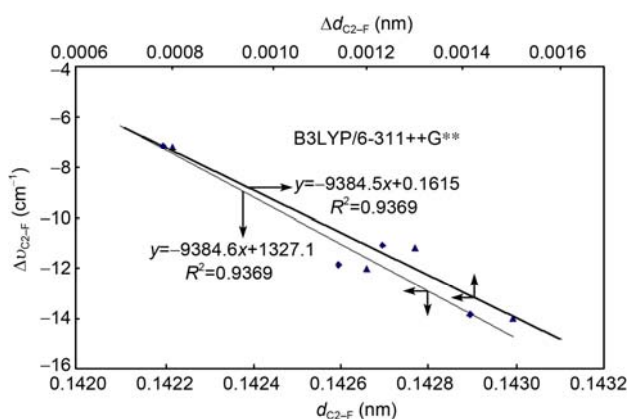


图 4 $\Delta\nu_{\text{C2-F}}$ 与 $\Delta d_{\text{C2-F}}$ 和 $d_{\text{C2-F}}$ 之间的线性相关性

(c-2)和(d-2)所示, 属于 $\text{N}\cdots\text{H}-\text{C}$ 常规氢键结构中的电荷转移行为. F 原子上有三对孤对电子, 其中第一对

和第三对参与了氢键的形成, 但二者的贡献不同, 后者由于与 $\text{BD}^*(\text{C1-H1})$ 轨道相互作用的二级稳定化能 $E^{(2)}$ 较大, 因而对 PHB 的贡献较大; 而杂化方式为 $s(0.05\%)p99.99(99.95\%)$ 第二对孤对电子 $\text{LP2}(\text{F})$ 并未参与氢键的形成. 尽管 $\text{LP1}(\text{F})$ 和 $\text{LP3}(\text{F})$ 向 C1-H1 的反键轨道 $\text{BD}^*(\text{C1-H1})$ 供电子, 但并没有发现 $\text{BD}^*(\text{C1-H1})$ 轨道上的电子布居显著增大, 而事实上是基本保持不变, 这也是氢键有别于常规氢键的特征之一. 在四种复合物中, Adenine...F 中 $\text{BD}^*(\text{C1-H1})$ 轨道上的电子布居 (Δq) 增加最多, 但也仅为 $0.0009 e$, 这与 C1-H1 键长参数在形成 PHB 结构前后没有变化相一致. 由于以上自然键轨道相互作用的电荷转移和有关原子的重新杂化, 使得复合物体系中各分子片的 NBO 电荷布居发生了重新分布, 总的结果是 4 种复合物中的 NBO 电荷转移 (Δ_{NBO}) 分

表 3 B3LYP/6-311++G**水平下 NBO 分析自然键轨道相互作用及电荷转移

复合物	电子供体/杂化类型 ^{a)}	电子受体 ^{b)}	$E^{(2)}$ (kcal mol^{-1})	Δq (e) $\text{BD}^*(\text{C-H})$	Δ_{NBO} (e)
Iminazole...F	$\text{LP1}(\text{F})/s(71.8\%)p^{0.39}(28.2\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.21		
	$\text{LP3}(\text{F})/s(2.1\%)p^{47.1}(97.9\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.75	0.0004	0.006
	$\text{LP}(\text{N})/s(33.6\%)p^{1.97}(66.3\%)$	$\text{BD}^*(\text{C2-H2})$	2.31	0.0020	
Pyrimidine...F	$\text{LP1}(\text{F})/s(72.2\%)p^{0.39}(27.8\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.12		
	$\text{LP3}(\text{F})/s(1.6\%)p^{62.0}(98.4\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.58	-0.0007	0.004
	$\text{LP}(\text{N})/s(29.6\%)p^{2.38}(70.3\%)$	$\text{BD}^*(\text{C2-H2})$	1.66	0.0014	
Adenine...F	$\text{LP1}(\text{F})/s(72.1\%)p^{0.41}(28.9\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.30		
	$\text{LP3}(\text{F})/s(2.6\%)p^{37.5}(97.4\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	1.16	0.0009	0.002
	$\text{LP}(\text{N})/s(33.8\%)p^{1.95}(66.1\%)$	$\text{BD}^*(\text{C2-H2})$	1.46	0.0012	
Guanine...F	$\text{LP1}(\text{F})/s(71.6\%)p^{0.40}(28.4\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.21		
	$\text{LP3}(\text{F})/s(2.2\%)p^{45.42}(97.8\%)$	$\text{BD}^*(\text{C1-H1})$	0.59	0.0000	0.005
	$\text{LP}(\text{N})/s(33.7\%)p^{1.96}(66.2\%)$	$\text{BD}^*(\text{C2-H2})$	2.27	0.0012	

a) $\text{LP}i$ ($i=1, 2, 3$) 代表第 i 对孤对电子; b) BD^* 代表反键轨道

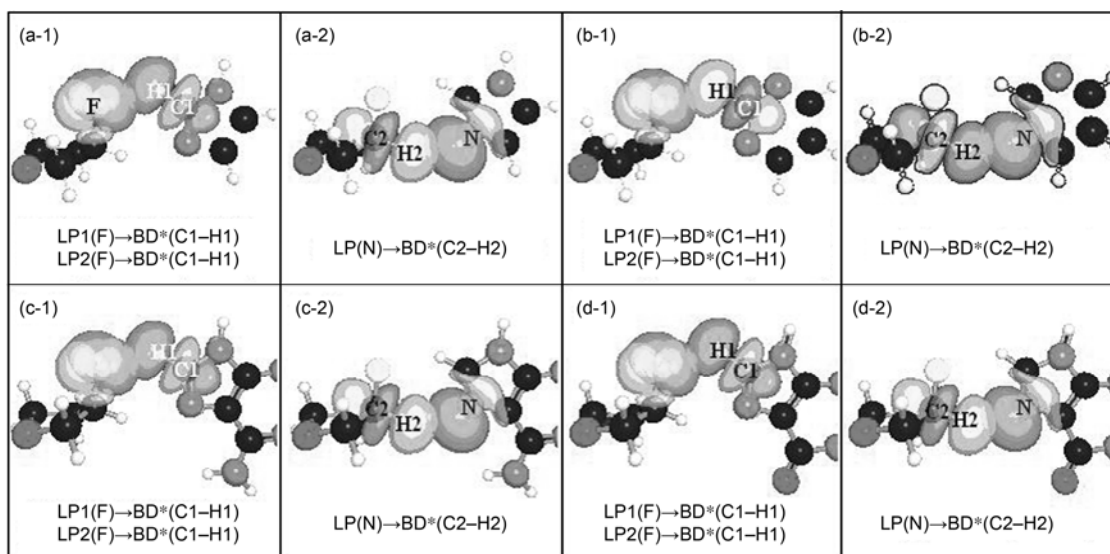


图5 复合物中主要轨道间相互作用的3D图

别为 0.006, 0.004, 0.002 和 0.005 e.

前文提到-C-H 是一类较弱的氢键供体(电子受体), 但当-C-H 作为氢键供体与另一分子中的 F 官能团相互作用时, F 可能会使氢键供体-C-H 活性增加, 从而形成分子间或基团间较为稳定的弱相互作用. 此观点可以从 NBO 分析中得到印证, C-H 之所以是一类弱氢键供体, 是因为 C 与 H 的电负性相差较小, 二者之间形成的共价键的极性很弱, 难以形成氢键供体所需的裸露质子, 但是 C 与其他原子成键时所表现出的电负性与其杂化方式有关, 杂化原子轨道的 s 成分越大, 则电负性越强, 这样与 H 形成的 C-H 基团能更好地充当氢键供体的角色. 表 4 给出了形成复合物前后, PHB 结构中的氢键供体 C1-H1 键轨道

中 C1 原子的杂化方式和受体 F 及 C2 原子的杂化方式. 从表中可以看出, 与单体分子相比, 分别在形成 PHB 结构后, 4 个 C1-H1 键轨道中相应 C1 原子杂化轨道的 s 成分均增大, 可见 F 作为氢键受体(电子供体)时, 的确能够起到增强-C-H 作为氢键供体的活性, 从而顺利形成氢键. 在有关几何构型的讨论中已经提到, 在形成 PHB 结构后, F-C2 键长都明显增大, 这一变化也可以从 C2 与 F 成键时的杂化原子轨道的组成得到解释. 表 4 显示, 与单体 2-F-四氢呋喃分子中的 F-C2 键轨道中的原子杂化方式相比, PHB 结构里 F-C2 键轨道中的 F 和 C2 的杂化原子轨道的 s 成分均减小, 而较小 s 成分的杂化原子轨道间形成的共价键较弱, 相应键长就较大.

表4 PHB 结构中的氢键供体 C1-H1 键轨道中 C1 原子和受体 F 及 C2 原子的杂化方式

单体或复合物	键轨道	C1 原子的杂化方式	C2 原子的杂化方式	F 原子的杂化方式
Iminazole	C1-H1	s(34.9%)p ^{1.87} (65.1%)	-	-
Pyrimidine	C1-H1	s(30.9%)p ^{2.23} (69.1%)	-	-
Adenine	C1-H1	s(34.4%)p ^{1.91} (65.6%)	-	-
Guanine	C1-H1	s(34.8%)p ^{1.88} (65.2%)	-	-
2-F-Tetrahydrofuran	C2-F	-	s(18.0%)p ^{4.53} (81.6%)	s(26.5%)p ^{2.78} (73.5%)
Iminazole...F	C1-H1, C2-F	s(35.5%)p ^{1.82} (64.5%)	s(17.2%)p ^{4.80} (82.5%)	s(26.1%)p ^{2.83} (73.8%)
Pyrimidine...F	C1-H1, C2-F	s(31.5%)p ^{2.17} (68.44%)	s(17.3%)p ^{4.74} (82.3%)	s(26.2%)p ^{2.82} (73.8%)
Adenine...F	C1-H1, C2-F	s(35.1%)p ^{1.85} (64.9%)	s(17.5%)p ^{4.69} (82.1%)	s(26.2%)p ^{2.82} (73.8%)
Guanine...F	C1-H1, C2-F	s(35.4%)p ^{1.83} (64.6%)	s(17.3%)p ^{4.78} (82.4%)	s(26.1%)p ^{2.83} (73.8%)

2.4 电子密度拓扑分析

膺氢键 PHB 的电子结构可以进一步通过其键临界点处的数量场电子密度 $\rho(r)$ 拓扑学性质加以描述, $\rho(r)$ 的拓扑学性质又可以利用临界点的数目以及种类来表征, 临界点是空间中电子密度 $\rho(r)$ 的一次微分为零的位置. 若要分清临界点以何种形式存在, 则必须对电子密度 $\rho(r)$ 作二次微分, 得到该临界点的曲率. 电子密度 $\rho(r)$ 在三维空间的 3 个方向上的 9 个二阶微分项构成了电子密度的 Hessian 矩阵, 经过对角化算子的操作之后可得到 3 个本征值 λ , 这 3 个本征值之和等于拉普拉斯量 $\nabla^2\rho(r)$ ($\nabla^2\rho(r)=\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3$). Hessian 矩阵的 3 个本征值为一正两负, 记做(3, -1)点, 称为键鞍点(BCP), 表明两原子间成键.

根据 Bader^[24,27]提出的电子密度拓扑分析理论, 一个分子中电子密度分布的拓扑性质取决于电子密度的梯度矢量场 $\nabla\rho(r)$ 和 Laplacian 量 $\nabla^2\rho(r)$. 一般来说, 键鞍点处电子密度 $\rho(r_c)$ 的大小与化学键的强弱有关, 如果 $\rho(r_c)$ 越大, 说明该化学键的强度越大; 反之, 如果 $\rho(r_c)$ 越小, 说明该化学键的强度越小. 键鞍点处的 Laplacian 量 $\nabla^2\rho(r_c)$ 反映了化学键的性质, 若 $\nabla^2\rho(r_c)<0$, r_c 点的电荷浓集, 并且该值越负, 化学键的共价性增加, 而离子性减弱; $\nabla^2\rho(r_c)>0$, r_c 点的电荷发散, 并且该值越正, 化学键的离子性增强, 而共价性减弱.

表 5 列出了复合物中 C-F...H-C 膺氢键和 N...H-C 常规氢键鞍点处的电子密度拓扑性质. 从表中可以看出, 复合物中 F...H1 和 N...H2 的电子密度的 Hessian 矩阵本征值都为一正两负, 因此可以认为 F...H1 及 N...H2 间的鞍点都属于键鞍点, 而且它们的 $\rho(r)$ 都较小, 说明复合物中的 C-F...H-C 膺氢键和 N...H-C 常

规氢键均较弱, 这与前文有关相互作用能的分析一致. 另外, 各键鞍点处的 Laplacian 量 $\nabla^2\rho(r)$ 均为较小的正值, 说明这种相互作用偏于以静电作用为主. 比较四种复合物中的 F...H1 膺氢键和 N...H2 常规氢键的 $\nabla^2\rho(r)$, 发现二者的大小接近, 这说明 C-F...H-C 膺氢键的共价性及离子性均与常规氢键相当. 另外, 在 AIM 理论中, ε 被定义为椭圆率, 其大小为 λ_1/λ_2-1 . ε 越小, σ 键特性越强, 表中的 ε 都比较小, 且 4 个 C-F...H-C 膺氢键的 ε 总是小于 N...H2 常规氢键的 ε , 这说明 C-F...H-C 膺氢键具有更强的 σ 键特性, 即更高的轨道“键轴”对称性.

3 结论

采用密度泛函 B3LYP(Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr)和 HF(Hartree Fock)方法, 从理论上探讨了 2-F-四氢咪喃与几种常见而重要的生物小分子咪唑、嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤等分子间的弱相互作用, 发现分子间同时存在 N...H 常规氢键和 C-F...H-C 膺氢键(PHB)结构. 对 PHB 结构与性质的分析发现它有以下几点不同于常规氢键的特征: (1) 在空间几何上, 即是 C-H 基团直接参与了膺氢键结构, 但其键长参数却不会发生变化; (2) 在 C-F...H-C 膺氢键结构中, 与电子的直接供体 F 密切相关的共价键 C-F 键长增大, 伸缩振动的频率红移, 而在常规氢键中, 发生键长增大, 伸缩振动的频率红移的却是电子受体; (3) 作为电子受体的 BD*(C-H)轨道上的电子布居基本保持不变, 2-F-四氢咪喃中的 F 原子的能够活化 C-H 作为电子受体的活性; (4) C-F...H-C 膺氢键的共价性及离子性均与常规氢键相当, 但具有较高的轨道“键轴”对称性.

表 5 C-F...H-C 膺氢键和 N...H-C 常规氢键鞍点处的电子密度拓扑性质

复合物	原子对	$\rho(r_c)$ (a.u.)	λ_1	λ_2	λ_3	$\nabla^2\rho(r_c)$ (a.u.)	ε
Iminazole...F	F...H1	0.0083	-0.00852	-0.00824	0.04799	0.03123	0.03295
	N...H2	0.0106	-0.01014	-0.00958	0.05081	0.03110	0.05885
Pyrimidine...F	F...H1	0.0072	-0.00734	-0.00703	0.04096	0.02659	0.04481
	N...H2	0.0090	-0.00836	-0.00792	0.04132	0.02504	0.05508
Adenine...F	F...H1	0.0100	-0.01088	-0.01042	0.05840	0.03710	0.04440
	N...H2	0.0082	-0.00720	-0.00679	0.03734	0.02335	0.06096
Guanine...F	F...H1	0.0080	-0.00799	-0.00779	0.04611	0.03033	0.02502
	N...H2	0.0109	-0.01072	-0.01008	0.05384	0.03305	0.06364

参考文献

- 1 Jiao T F, Liu M H. Supramolecular assemblies and molecular recognition of amphiphilic schiff bases with barbituric acid in organized mMolecular films. *J Phys Chem B*, 2005, 109: 2532–2539
- 2 Jesus V, Surya K D, Chen L H, et al. Development of paramagnetic probes for molecular recognition studies in protein kinases. *J Med Chem*, 2008, 51: 3460–3465
- 3 Xi L, Peng Y H, Ren J S, et al. Carboxyl-modified single-walled carbon nanotubes selectively induce human telomeric i-motif formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 19658–19663
- 4 Dastidar P. Supramolecular gelling agents: Can they be designed? *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 2699–2715
- 5 Lehmann S B C, Spickermann C, Kirchner B. Quantum cluster equilibrium theory applied in hydrogen bond number studies of water. 1. Assessment of the quantum cluster equilibrium model for liquid water. *J Chem Theory Comput*, 2009, 5: 1640–1649
- 6 Nguyen T N V, Hughes S R, Peshlherbe G H. Microsolvation of the sodium and iodide ions and their ion pair in acetonitrile clusters: A theoretical study. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 621–635
- 7 Mohammed G S, Bojan D, Lee J S, et al. Thermodynamics of halogen bonding in solution: Substituent, structural, and solvent effects. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1646–1653
- 8 Mu Z C, Shu L J, Fuchs H, et al. Two dimensional chiral networks emerging from the aryl-F \cdots H hydrogen-bond-driven self-assembly of partially fluorinated rigid molecular structures. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 10840–10841
- 9 吕凤珍, 彭增辉, 张伶俐, 等. 一种新型的氢键自组装液晶光控取向膜. *物理化学学报*, 2009, 25: 273–277
- 10 Howard J A K, Hoy V J, OHagan D, et al. How good is fluorine as a hydrogen bond acceptor? *Tetrahedron*, 1996, 52: 12613–12622
- 11 Dunitz J D. Organic fluorine: Odd man out. *ChemBioChem*, 2004, 5: 614–621
- 12 Pallan P S, Egli M. Pairing geometry of the hydrophobic thymine analogue 2,4-difluorotoluene in duplex DNA as analyzed by X-ray crystallography. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 12548–12549
- 13 Bats J W, Parsch J, Engels J W. 1-Deoxy-1-(4-fluorophenyl)-beta-D-ribofuranose, its hemihydrate, and 1-deoxy-1-(2,4-difluorophenyl)-beta-D-ribofuranose: Structural evidence for intermolecular C–H \cdots F–C interactions. *Acta Crystallogr Sect C-Cryst Struct Commun*, 2000, 56: 201–205
- 14 Parsch J, Engels J W. C–F \cdots H–C hydrogen bonds in ribonucleic acids. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 5664–5672
- 15 Frey J A, Leist R, Leutwyler S. Hydrogen bonding of the nucleobase mimic 2-pyridone to fluorobenzenes: An *ab initio* investigation. *J Phys Chem A*, 2006, 110: 4188–4195
- 16 Sun Z, McLaughlin L W. Probing the nature of three-centered hydrogen bonds in ligand-DNA interactions in the minor groove. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 12531–12536
- 17 Koller A N, Bozilovic J, Engels J W, et al. Aromatic N versus aromatic F: Bioisosterism discovered in RNA base pairing interactions leads to a novel class of universal base analogs. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 3133–3146
- 18 Bergstrom D E, Swartling D J, Wisor A, et al. Evaluation of thymidine, dideoxythymidine and fluorine substituted deoxyribonucleoside geometry by the Mindo/3 technique: The effect of fluorine substitution on nucleoside geometry and biological activity. *Nucleosides Nucleotides*, 1991, 10: 693–697
- 19 Watts J K, Martin-Pintado N, Gomez-Pinto I, et al. Differential stability of 2'F-ANA*RNA and ANA*RNA hybrid duplexes: Roles of structure, pseudohydrogen bonding, hydration, ion uptake and flexibility. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 2498–2511
- 20 Anzahae M Y, Watts J K, Alla N R, et al. Energetically important C–H \cdots F–C pseudohydrogen bonding in water: Evidence and application to rational design of oligonucleotides with high binding affinity. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 728–731
- 21 Boys S F, Bernardi F. Calculation of small molecular interactions by differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol Phy*, 1970, 19: 553–556
- 22 King B F, Weinhold F. Structure and spectroscopy of (HCN) $_n$ clusters: Cooperative and electronic delocalization effects in C–H \cdots N hydrogen bonding. *J Chem Phys*, 1995, 103: 333–347
- 23 Reed A E, Curtiss L A, Weinhold F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev*, 1988, 88: 899–926
- 24 Bader R F W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. New York: Clarendon Press, 1990
- 25 Glendening E D, Badenhoop J K, Reed A E, et al. *Natural bond orbital program*. Version 5.0. Madison, WI: Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, 2001
- 26 Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. *Gaussian 03 E. 01*, Pittsburgh PA: Gaussian Inc, 2004
- 27 Bader R F W. *A quantum theory of molecular structure and its applications*. *Chem Rev*, 1991, 91: 893–928