



分子热力学: 氢键相互作用的影响

韩林雪^{1,2}, 袁亚飞^{1,2}, 冀晨^{1,2}, 杜明轩^{1,2}, 刘琛阳^{1,2*}

1. 中国科学院工程塑料重点实验室, 北京分子科学国家实验室, 中国科学院化学研究所, 北京 100190

2. 中国科学院大学, 北京 100049

*通讯作者, E-mail: liucy@iccas.ac.cn

收稿日期: 2026-03-09; 接受日期: 2026-04-24; 网络版发表日期: 2026-09-28

国家自然科学基金(编号: 22373110)和国家重点研发计划(编号: 2020YFC1910301)资助项目

摘要 分子间相互作用决定物质凝聚态性质与溶液热力学行为, 正规溶液理论使用Berthelot几何平均组合规则计算交叉相互作用能, 无法处理具有方向性与互补性的氢键等特异性相互作用, 导致其预测在众多极性/氢键体系中失效. 本研究团队从分子间相互作用原则出发, 构建了一套描述氢键相互作用的热力学理论框架, 核心在于: (1) 氢键相互作用的本质是氢键给体单极子(α)与受体单极子(β)间的静电互补作用, 因此分子间氢键作用能正比于两参数的乘积 $\alpha\beta$; (2) 异种分子(A和B)氢键交叉相互作用能为两项的加和 $\alpha_A\beta_B + \alpha_B\beta_A$, 该组合规则明显不同于经典的几何平均规则; (3) 混合焓的氢键贡献正比于 $\Delta\alpha\Delta\beta$, 总混合焓由范德华力贡献和特异性相互作用(氢键)贡献两种模式构成. 这一套分子间氢键作用规则和混合焓的双模式理论完善了现有的分子热力学理论.

关键词 分子间相互作用, 正规溶液理论, 氢键相互作用, 分子热力学

1 引言

分子热力学研究的目标是对化学体系的物理化学性质及相行为提供更深入的理解和更可靠的预测, 从而在化工产品和工业过程的工程设计中发挥关键作用. 分子热力学关注从简单流体、普通溶液、聚合物溶液, 到乳液、胶体分散体、液晶、泡沫、凝胶和膜等各类软物质, 乃至蛋白质和核酸在水溶液或细胞内环境等生物系统中的性质与相行为^[1,2]. 分子热力学传统上应用于优化多组分体系反应和分离过程, 近年来也扩展到新能源材料与器件的发现、设计与制造^[3], 以及药物稳定性提升和靶向药物递送等领域^[4,5]. 大多

数化学反应和化工过程在液相或溶液中进行, 这些领域的进展都依赖于我们对液相中分子间相互作用的深入理解^[5-11].

19世纪末, 由玻尔兹曼、吉布斯等所建立的统计力学提供了宏观(整体)性质与单个粒子(分子)的微观行为之间的定量联系. 之后, 范德华建立了第一个分子热力学理论, 提出了著名的范德华状态方程, 分子间相互作用通过分子排除体积和平均吸引能来描述. 该简单模型经过半经验修正, 能成功预测多种化学体系的气液相图, 特别是由非极性和/或弱极性组分构成的多组分混合物, 对石油炼制和石油化工分离过程的设计与优化提供了重要的理论依据^[12]. 范德华状态方程在

引用格式: Han LX, Yuan YF, Ji C, Du MX, Liu CY. Molecular thermodynamics: effect of hydrogen-bonding interactions. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 3101–3120, doi: 10.1360/SSC-2026-0055

150年以后依然具有很强的实用性,原因在于它反映了流体(气体和液体)热力学状态的物理本质,同时具有简单性和工程应用中的灵活性^[12]。

范德华流体具有不同的平均吸引能和分子排除体积,二者的比与内聚能密度相关,在此基础上van Laar^[13]提出了计算液体混合焓变的理论。由于内聚能密度的平方根是物质的特征值,之后被Hildebrand定义为溶解度参数, van Laar认为混合焓与混合组分的溶解度参数差值的平方相关。这一理论在1930年前后由Hildebrand^[14,15]与Scatchard^[16]分别独立发展并完善,因此称为van Laar-Scatchard-Hildebrand理论,或正规溶液理论(regular solution theory, RST)。至今RST仍是最成功的预测溶解度的理论,仍具有广泛的应用。但RST存在内在缺陷,无法处理含有复杂相互作用的体系。因为根据“正规”溶液的定义,分子缔合或特定溶剂化作用已经被排除在外,因此至少有两个重要问题RST迄今无法解决。首先,溶解度参数差值的平方不能为负值,因此RST无法解释非电解质溶液体系的混合放热行为(混合焓为负值)。其次,实验上发现聚合物可以溶解在非常宽溶解度参数的溶剂中,实质上是聚合物具有不同的溶解机理。在这些含有强极性或非极性分子的体系中,当存在分子缔合或特定溶剂化作用时,某一组分纯物质内部给体-受体相互作用的强度,与各组分之间的给体-受体相互作用强度存在显著差异。该行为也被Barton^[17]称为溶剂的“变色龙效应”,这导致在不同混合环境中,同一物质需要使用不同的溶解度参数,或者引入拟合校正参数,否则RST无法准确预测这些体系的相行为。

假设液态体系中内能具有加和性,可将分子间相互作用粗略分为非特异性(普适性)相互作用(范德华力)与特异性相互作用(如氢键)。现有理论不能有效地处理氢键相互作用对分子热力学的影响,最根本的原因在于现有的所有分子理论均采用范德华方程的策略,即使用单参数描述相互作用能。根据国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)的定义^[18],氢键是一种局部的质子给体-受体相互作用,而氢键给体和氢键受体是两种不同的分子特性,因此描述氢键作用能必须使用两个参数才合理。最近我们提出了双氢键参数模型^[19],在该理论框架下,本篇综述将主要讨论氢键相互作用对分子热力学带来的影响。

2 分子间相互作用与正规溶液理论

2.1 分子间相互作用

分子间相互作用是决定物质凝聚态结构与热力学性质的微观驱动力,对混合物的相平衡、溶解行为及反应动力学具有决定性影响,广泛存在于化学、材料科学及生物学等研究领域。分子间相互作用的分类取决于相互作用物体之间的距离。但需谨记,各种类型的分子间相互作用都具有相同的物理本质,即电磁相互作用,因此真实的相互作用势能包含了所有类型相互作用的贡献。将相互作用能表示为各种分量的总和,能够让我们分离出在特定范围内贡献最大的项。更重要的是,每一项分量都具有清晰的物理意义,与原子或分子的真实物理性质相关联,而且可以通过实验获得。这通常使我们能够在没有复杂定量计算的情况下,对分子间相互作用的强度进行定性或定量估计。

分子间相互作用取决于典型分子间势能中(如二体Lennard-Jones势,图1)分子间的距离 R :短程范围的势能呈排斥性,由于分子电子壳层重叠而产生的电子交换作用占主导;长程范围分子间作用力表现为吸引力;中间存在一个点,对应排斥力与吸引力相互抵消的距离,也就是范德华半径 R_0 。由于中长程吸引力对分子间距的依赖性弱于短程排斥力,因此在较大分子间距范围内,吸引力通常占据主导地位。长程范德华吸引力(表现为负值)由取向力、诱导力与色散力共同构成,其作用强度通常在0.1~10 kJ/mol范围内。各类作用力的本质与特性分述如下。

(1) 取向力。取向力来自两个永久电偶极间的电磁相互作用,两个偶极矩之间作用力可以为排斥力或者吸引力,这依赖于两力矩的相对角度。Reinganum^[6]对偶极-偶极相互作用进行了统计计算,在所有取向等概率的条件下,这种平均会导致相互作用能为零。但在给定能量(温度)的条件下,偶极取向概率符合玻尔兹曼分布,因此平均相互作用表现为吸引力:

$$F_{12} \sim -\frac{1}{k_B T} \frac{\mu_1^2 \mu_2^2}{R^6} \quad (1)$$

其中, μ 为永久偶极矩, k_B 为玻尔兹曼常数, T 为温度,下标1和2代表两个不同分子,二者可以是同种分子,也可以是异种分子。因此,根据式(1)偶极间吸引力随温度升高而减弱,并在高温下趋近于零。这类力被称为Reinganum-Keesom取向力。

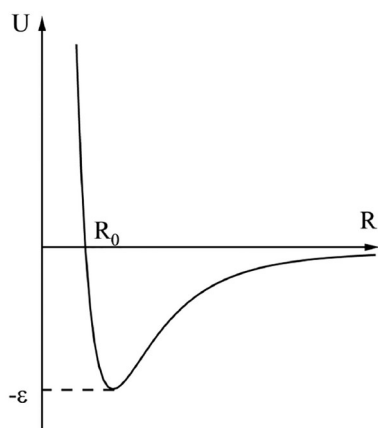


图 1 Lennard-Johns模型势能图^[6]

Figure 1 The Lennard-Johns model potential [6].

(2) 诱导力. 由于分子间作用力在高温下同样存在, 且取向力的存在要求分子具有永久偶极矩, 因此Debye意识到还存在其他分子间作用力, 即诱导力. 极性分子的永久偶极会使其周围分子(包括非极性分子)的电子云发生变形, 产生诱导偶极, 进而与固有偶极之间产生静电吸引. 诱导力广泛存在于极性分子与非极性分子(或弱极性分子)之间, 同时也存在于极性分子之间. 诱导力强度与分子偶极矩 μ 和电子极化率 α_0 的乘积相关, 且异种分子间的诱导力表现出非对称性或不可交换性, 因此诱导力为两项的加和:

$$F_{12} \sim -\frac{\alpha_0 \mu_2^2 + \alpha_0 \mu_1^2}{R^6} \quad (2)$$

这类力被称为Debye-Falkenhagen诱导力.

(3) 色散力. 经典力学能够解释以上两类相互作用, 但完全无法解释稀有气体原子间相互作用的起源. 这些原子分子的电子壳层是球对称的, 既不具有偶极矩, 也不具有其他多极矩, 但这些体系中的吸引力不能忽略, 因为稀有气体在低温下会凝聚转变为液态和固态. 20世纪20年代量子力学发展之后, 才得以构建出系统而正确的分子间作用力理论. 1927年, 王守竞^[20]在哥伦比亚大学攻读博士学位期间, 提出了远距离下两个氢原子之间存在量子力学吸引力, 他指出这种力与 $1/R^6$ 成正比. 1930年, London^[21,22]系统地阐述了色散力的普遍理论. 色散力则是一种纯粹的量子力学现象, 起源于电子密度的量子力学涨落. 即使当永久偶极矩为零时(如非极性分子、稀有气体原子), 电子密度的瞬时再分布也会导致非零的平均偶极矩. 这个

瞬时偶极矩会诱导其他分子产生偶极乃至更高阶的偶极矩. 因此色散力普遍存在于所有分子或原子之间, 色散力强度与相互作用分子的电子极化率乘积相关:

$$F_{12} \sim -\frac{\alpha_{01}\alpha_{02}}{R^6} \quad (3)$$

因此分子变形性越大(通常分子量越大), 色散力越强. 色散力在非极性分子体系中常占据主导地位. 虽然色散力也被称为London力, 但更准确的说法应该是Wang-London色散力, 因为London^[23]在1937年的综述文章中清楚地指出“*This type of force first appeared in a calculation of S. C. Wang, Physik. Z. 1927, 2B, 663*”.

(4) 氢键. 氢键相互作用是一种重要的具有方向性的特殊分子间相互作用, 其本质是由氢原子介导的电荷转移相互作用. 氢键作用强度通常为5~40 kJ/mol, 介于范德华力(0.1~10 kJ/mol)与共价键(100~400 kJ/mol)之间, 从而显著影响诸如沸点、溶解度、相平衡等热力学性质. 非常遗憾, 教科书中迄今不存在像式(1)~(3)那样的氢键相互作用通用表达式, 这将在本文第3节讨论.

2.2 正规溶液理论与组合规则

本节将讨论在分子间相互作用规则基础上建立的正规溶液理论. 溶液是化学、生物工程等众多基础与应用研究领域的核心体系. 鉴于相关过程大多在液相中开展, 深入理解溶液的热力学行为至关重要^[5,6]. 从热力学第二定律可知, 在恒温恒压下, 过程自发进行的判据是吉布斯自由能下降($\Delta G_m < 0$). 对于二元混合过程, 若 $\Delta G_m < 0$, 则混合可自发发生; 若 $\Delta G_m > 0$, 则体系倾向于分相. 因此, 混合吉布斯自由能 ΔG_m 是判断溶液是否均匀稳定和相分离趋势的核心热力学量. 对于二元混合物, 其混合吉布斯自由能(ΔG_m)由混合焓(ΔH_m)及混合熵(ΔS_m)共同决定:

$$\begin{aligned} \Delta G_m &= \Delta H_m - T \Delta S_m \\ &= RT \left(\frac{\phi_A}{N_A} \ln \phi_A + \frac{\phi_B}{N_B} \ln \phi_B + \chi \phi_A \phi_B \right) \end{aligned} \quad (4)$$

通常, 混合熵项($-T \Delta S_m$)是体积分数 ϕ 和分子数 N 的函数, 其值恒为负, 可推动混合过程的发生, 且其数值大小相对恒定且不超过 RT . 例如, 对于规则溶液, $T \Delta S_m < 0.7RT$; 对聚合物溶液, $< 0.4RT$ ($N_A \gg 1$); 对于聚合物混合物, $< 0.1RT$ ($N_A, N_B \gg 1$). 因此, ΔG_m 的符号主

要取决于 ΔH_m 的大小($RT\chi\phi_A\phi_B$). 而定量计算 ΔH_m , 需从分子层面深入理解并表征其背后的热力学相互作用^[8,9].

从分子尺度分析, 二元溶液混合过程(组分A与B)涉及三对相互作用能: 纯组分A与B的自相互作用能(ϵ_{AA} 和 ϵ_{BB}), 以及异种分子间交叉相互作用能(ϵ_{AB}), 具体如图2所示. 需说明的是, 此处分子间相互作用能均为放热为负值, 而从图1势能曲线可知, 当分子从平衡间距移动至无限远处时, 克服分子间吸引力吸热为正. 因此, 知道三对相互作用能, 无量纲二元相互作用参数 χ 可表示为混合态和纯态之间分子间相互作用能的差值^[13], 其表达式为

$$\chi = \frac{1}{2} \frac{1}{k_B T} (2\epsilon_{AB} - \epsilon_{AA} - \epsilon_{BB}) \quad (5)$$

需要注意的是, 每打开一对A-A、B-B相互作用, 会形成两对A-B相互作用. 若混合物中各组分具有更强的自身相互作用, 则满足以下关系:

$$|\epsilon_{AB}| < \left| \frac{\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB}}{2} \right| \quad (6)$$

此时 $\Delta H_m > 0$, 对应吸热混合过程. 若异种组分分子间的相互作用强于各组分的自相互作用, 则满足:

$$|\epsilon_{AB}| > \left| \frac{\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB}}{2} \right| \quad (7)$$

此时, $\Delta H_m < 0$, 对应放热混合过程. 若 ϵ_{AB} 为 ϵ_{AA} 与 ϵ_{BB} 的算术平均值, 则对应理想混合物体系.

纯物质的相互作用能可由其物理性质推导得到, 而交叉相互作用能 ϵ_{AB} 通常无法直接测量, 须借助理论或经验方法得到^[6,7]. 然而, 溶液体系种类极为庞大, 例如, 500种化学物质可形成约 1.25×10^5 种不同的二元溶液, 导致几乎无法完全测量所有的交叉相互作用能. 因此, 基于纯物质参数计算或预测交叉相互作用能是混合过程分子热力学研究的核心挑战之一. 组合规则为确定二元交叉作用能提供了理论依据, 其中经典的Berthelot^[24]组合规则假设异种分子间的相互作用能 ϵ_{AB} 近似为其纯组分相互作用能的几何平均:

$$-\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}} \quad (8)$$

从分子间相互作用规律(式(1)~(3))来看, Berthelot几何平均规则具有一定合理性. 结合前文所述, 范德华力主要由取向力、诱导力与色散力构成, 其中诱导力

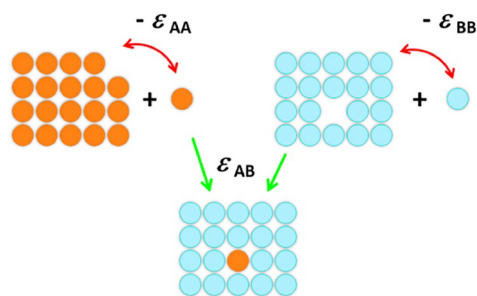


图2 (网络版彩图) 分子A与B混合时涉及的三种成对相互作用能(ϵ_{AA} 、 ϵ_{BB} 和 ϵ_{AB}). 注意, 由于相互作用能本身为负值(ϵ_{AA} 、 $\epsilon_{BB} < 0$), 而蒸发能定义为正, 故式中引入负号. 反之, ϵ_{AB} 则体现了溶质-溶剂间形成有利相互作用时的能量释放

Figure 2 (Color online) Mixing molecules A and B involves three pairwise interaction energies (ϵ_{AA} , ϵ_{BB} and ϵ_{AB}) between adjacent lattice sites occupied by the two species. Note that the minus sign is due to the fact that the interaction energy is negative ϵ_{AA} and $\epsilon_{BB} < 0$, while the energy of vapourization is defined as positive. Conversely, ϵ_{AB} accounts for the release of energy as favorable solute-solvent interactions forming.

所占的能量分数很小, 可忽略. 取向力、色散力的能量表达式均呈现相关物理参数(偶极矩、电子极化率)的乘积形式, 且该乘积形式无论对于同种分子自相互作用还是异种分子交叉相互作用均成立(A-A、B-B或A-B), 意味着范德华力在一定程度上具有可交换性, 这一特性为Berthelot几何平均规则提供了理论支撑.

虽然van Laar^[13]很早就提出混合热与纯组分内部能量密度的差值相关, 但RST理论在1930年前后才由Hildebrand^[14,25]和Scatchard^[16]各自独立发展并完善. 混合热的计算需建立在实验可测的分子间相互作用能基础上, 摩尔汽化能 E 与分子体积 V 之比为内聚能密度(ced), Hildebrand定义内聚能密度的平方根为溶解度参数 δ :

$$\delta^2 = ced = \frac{\Delta E}{V} \quad (9)$$

因此, 纯物质的相互作用可通过以下公式计算:

$$-\frac{\epsilon_{AA}}{2} = v_0 \delta_A^2 \quad \text{或} \quad -\frac{\epsilon_{BB}}{2} = v_0 \delta_B^2 \quad (10)$$

其中, v_0 为每个晶格位点的体积. 基于Berthelot几何平均规则, 交叉相互作用能 ϵ_{AB} 可表示为

$$-\frac{\epsilon_{AB}}{2} = v_0 \delta_A \delta_B \quad (11)$$

进而得到以溶解度参数表达的二元相互作用参数 χ 常见形式:

$$\chi = \frac{v_0}{k_B T} (\delta_A - \delta_B)^2 \quad (12)$$

由式(12)可知, 混合焓与纯组分的溶解度参数差异相关, 这也体现了“相似相溶”的基本模式规律. 但是, 需要注意的是, 式(12)无法得到负的 χ 值, 因为两个数的几何平均值不可能大于其算术平均值(式(6)).

图3a表明, 正规溶液理论适用于非极性溶质体系, 如聚苯乙烯(PS)与各类溶剂及非溶剂体系: 相似者互溶, 不相似者不互溶. 然而, 这一规律对极性聚合物聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)^[26]不再有效(图3b). 在PMMA体系中, 良溶剂与不良溶剂的溶解度参数分布区间高度重叠, 其根本原因在于复杂分子间相互作用导致体系偏离了Berthelot关系式(式(8)), 或者说存在其他相互作用方式或者其他溶解性机理.

根据Hildebrand^[27]的研究, 溶液可依据混合焓大致分为四类(表1). 第一类为 $\Delta H_m \approx 0$ 的无热溶液; 第二类为正规溶液, 其异种分子交叉相互作用能 ε_{AB} 为其纯组分相互作用能的几何平均; 第三类为 $\Delta H_m > 0$ 的单组分缔合溶液, 其 ε_{AB} 小于其纯组分相互作用能的几何平均, 共混吸热; 第四类为 $\Delta H_m < 0$ 的溶剂化溶液, 其 ε_{AB} 大于其纯组分相互作用能的几何平均, 异种分子间存在增强的相互吸引时, 混合过程则会放热. 因此, 混合过程的热效应与分子间相互作用的性质密切相关, 准确计算混合焓关键在于准确预测交叉相互作用能 ε_{AB} .

虽然Berthelot组合是应用最广泛的方法之一, 但该规则无法解释第三、四类溶液的热力学行为, 会导致混合物性质的计算结果存在偏差^[28,29]. 为此, 研究者提出了许多改进方案, 其中最核心的思路是在式(8)中引入校正参数 k_{AB} ^[5-7], 并给予其物理意义:

$$-\varepsilon_{AB} = (1 - k_{AB}) \sqrt{\varepsilon_{AA} \varepsilon_{BB}} \quad (13)$$

因此, 式(12)改写为

$$\chi = \frac{v_0}{k_B T} \left[(\delta_A - \delta_B)^2 + 2k_{AB} \delta_A \delta_B \right] \quad (14)$$

经验化修正后的RST能够较好地重现二元混合物的相平衡行为. 但是校正参数 k_{AB} 需要通过实验数据进行优化拟合^[5,23]. 尽管这类修正方法具备一定实用性, 但又回到了问题的原点^[30], 每一对溶质/溶剂体系需要一个校正参数 k_{AB} . 更关键的是, 这些改进型组合规则仅聚焦于校正参数 k_{AB} , 并未改变纯物质A与B相互作用能的作用规律, 即可交换和几何平均形式, 因此无

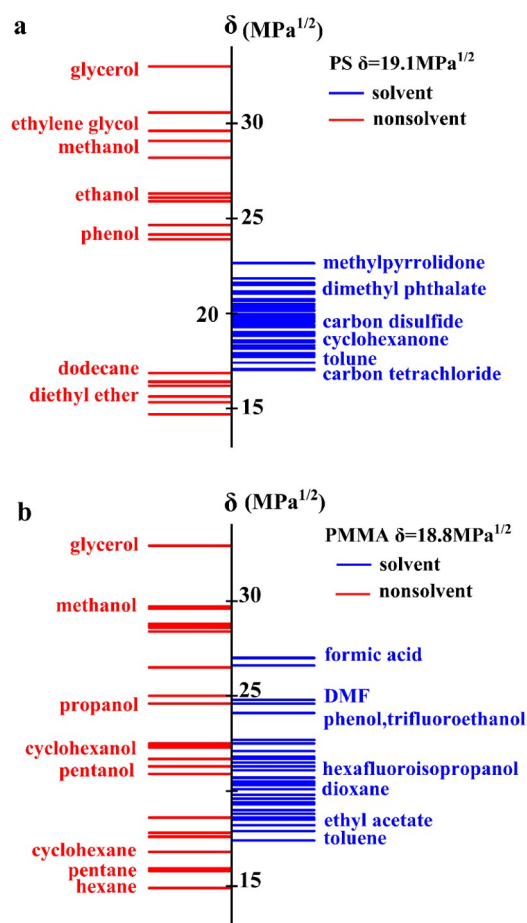


图3 (网络版彩图) (a) 聚苯乙烯与其溶剂(蓝线)或非溶剂(红线)的溶解度参数对比. (b) 聚甲基丙烯酸甲酯与其溶剂(蓝线)或非溶剂(红线)的溶解度参数对比. 数据来源于文献^[26]

Figure 3 (Color online) (a) Comparison of solubility parameters between PS and its solvents (blue lines) or non-solvents (red lines). (b) Comparison of solubility parameters between PMMA and its solvents (blue lines) or non-solvents (red lines). Data are from Ref. ^[26].

法突破其固有的局限性.

RST自提出以来已沿用逾百年, 该领域的发展得益于人们对分子间相互作用认识的不断深化^[8,9]. 通常假设液态体系中能量具有加和性, 可将相互作用粗略分为非特异性(普适性)相互作用(范德华力)与特异性相互作用(如氢键). 然而, 当前理论框架在处理缔合型相互作用时, 仍错误地采用几何平均组合规则. 例如, Hansen^[26]溶解度参数模型即采用与式(14)相同的形式, 计算氢键的贡献:

$$\chi_{HB} = \frac{v_0}{k_B T} (\delta_{HB-A} - \delta_{HB-B})^2 \quad (15)$$

表 1 基于混合焓的溶液分类, 根据Hildebrand^[27]**Table 1** Classification of solutions upon basis of mixing enthalpy, based on Hildebrand [27]

Designation	ΔH_m	Remarks
1. Athermal	0	$\epsilon_{AB} = (\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB}) / 2$
2. Regular	$\sim (\delta_A - \delta_B)^2$	$-\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}}$
3. One component associated	Positive	$-\epsilon_{AB} < \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}}$
4. Solvated	Negative	$-\epsilon_{AB} > \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}}$

其中, δ_{HB} 为Hansen溶解度参数中的氢键分量. 除非引入拟合参数, 否则Hansen模型同样无法得到负的 ΔH_m , 这与交叉氢键体系混合放热的实验结果不符合.

氢键等特异性给体-受体相互作用包含两方面属性: 给体能力与受体能力^[31,32]. 其一, 氢键作用能应表示为两个参数的乘积, 而非单一能量参数(δ)的平方; 其二, 氢键具有方向性, 导致不同分子间的氢键相互作用具有不对称性、不可交换性($A \rightarrow B \neq B \rightarrow A$). 基于以上两点, 几何平均规则不再适用于这类体系, 因此亟需发现新的相互作用规律来解决这一问题.

3 氢键相互作用与新组合规则

根据IUPAC的定义^[18], 氢键是一种局部的质子给体-受体相互作用, 涉及具有高正电荷密度的氢键给体(HBD, 用 α 表征)和含孤对电子的氢键受体(HBA, 用 β 表征). 氢键的通式可表示为 $X-H \cdots Y$ (其中X、Y通常为N、O、F等电负性强、半径小的原子), 这是一类具有方向性、饱和性以及协同效应(如水分子间形成的网状氢键结构)的特殊分子间相互作用, 这些特征使得分子作为整体的相互作用能可能会偏离成对氢键作用能的简单加和. 氢键显著影响诸如沸点、溶解度、相平衡等热力学性质, 这也是氢键在分子热力学研究中备受关注的主要原因.

3.1 氢键相互作用的双参数模型

分子间的氢键相互作用能必须建立在氢键给体参数和氢键受体参数这两个参数之上. 对于复杂分子, 也就是不止一个氢键基团的分子, 该定义将分子视为整体, 这两个参数反映分子的整体性质, 而不是单个氢键基团的行为. 因此, 两分子的氢键相互作用强度正

比于这两个参数的乘积($\alpha\beta$), 这与描述异种电荷间库仑吸引力($F \propto q^+q^-$, 其中 q^+ 和 q^- 为不同电荷值)具有相似性. 其核心物理图像是“异性相吸”, 而非范德华相互作用所遵循的“相似相溶”.

在Hansen溶解度参数模型中^[26], 氢键贡献被简化为单一的作用能相关参数 δ_{HB} . 然而, 由于 α 和 β 代表分子两种独立的能力, 单一参数显然无法捕捉氢键相互作用的本质. 例如, 一个恒定的无量纲氢键强度(如数值36)可能源于氢键参数 α 和 β 的多种互补乘积, 如图4a所示. 而单参数模型仅仅描述的是一种特殊情形: $6 \times 6 = 36$. 另一方面, 零氢键能来自两种可能性: α 和 β 均为零; 或二者任一为零(图4b).

基于这两个氢键描述符的物理图像, 分子可分为三类(图4c): (1) “自缔合型”化合物(Self, S, $\alpha \neq 0$ 且 $\beta \neq 0$), 同时具备氢键供体和受体特性, 如水、醇类、胺类、酸类; (2) “假惰性型”化合物(pseudo-inert, P-I, $\alpha=0$ 或 $\beta=0$), 仅含一个非零参数, 仅具给体能力(如三氟乙醇、氯仿)记为 PI_α 型; 仅具受体能力者(如酮、醚、酯)记为 PI_β 型; (3) “惰性型”化合物(I, $\alpha=0$ 且 $\beta=0$), 完全不具备氢键能力, 如烃类化合物.

因此, 在分子水平上, 一个探针分子A1在纯物质中与其相邻分子发生自缔合会涉及两种能量: 探针分子作为供体的 $\alpha_{A1}\beta_A$ 作用, 以及作为受体的 $\alpha_A\beta_{A1}$ 作用. 在纯物质体系中, 这两种氢键作用项相等(如图5a中对称的两个箭头). 原则上氢键强度应通过两项之和和计算, 但对称性使其可简化为两个参数的乘积形式. 因此分子自缔合产生的氢键成对相互作用能(ϵ_{AA-HB})与 α 和 β 的乘积相关(图5a)^[33-35]:

$$-\frac{\epsilon_{AA-HB}}{2} = \frac{c_{HB}}{N_{Av}} \frac{(\alpha_A\beta_A + \alpha_A\beta_{A1})}{2} = \frac{c_{HB}}{N_{Av}} \alpha_A\beta_A \quad (16)$$

其中, c_{HB} 为氢键相互作用系数(单位: kJ/mol), N_{Av} 为阿

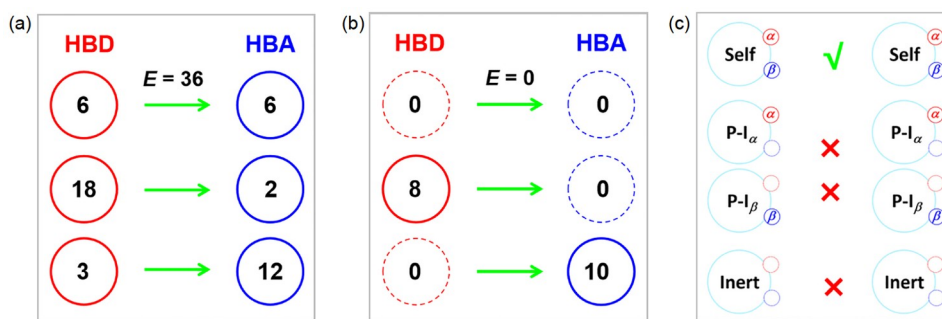


图4 (网络版彩图)氢键相互作用的基本原理. (a) 氢键给体(α)和受体(β)参数代表独立的能力, 因此相同的氢键强度可能源于多种互补的 α 与 β 乘积组合. (b) 氢键给体或受体能力任意为0, 氢键能量为0. (c) 分子根据其氢键能力可分为三类: “自缔合型”(S, self)、“假惰性型”(PI $_{\alpha}$ 或PI $_{\beta}$, pseudo-inert)和“惰性型”(I, inert)

Figure 4 (Color online) Fundamentals of H-bonding interactions. (a) HBD and HBA parameters represent separate abilities, so a constant H-bonding intensity may stem from a variety of complementary products of α and β . (b) Three combinations of HBD and HBA abilities have a zero H-bonding interaction energy. (c) Generally, compounds fall into three categories: “self-associating” (S), “pseudo-inert” (PI $_{\alpha}$ or PI $_{\beta}$), and “inert” (I).

伏伽德罗常数.

对于“自缔合型”化合物, 其自缔合氢键能为负值(吸引). 而对于“假惰性型”或“惰性型”化合物, 由于 α 或/和 β 为零, 其自缔合氢键能 ε_{AA_HB} 为零, 无法在纯态下形成分子间氢键. 但是当“假惰性型”分子在混合物中遇到氢键作用互补的分子时, 其氢键能力会被激活. 单一参数模型^[6,7,26]无法区分“假惰性型”与“惰性型”分子, 因此也无法描述氢键能力的这种“再激活”现象, 而这一问题对混合物热力学性质具有至关重要的影响^[6].

3.2 异种分子间氢键相互作用与新组合规则

同理, 不同分子A与B之间交叉缔合产生的氢键成对相互作用能(记为 ε_{AB_HB})类似于自氢键相互作用能(式(16)), 可通过图5b推导得出.

$$-\frac{\varepsilon_{AB_HB}}{2} = \frac{c_{HB}}{N_{Av}} \frac{(\alpha_A \beta_B + \alpha_B \beta_A)}{2} \quad (17)$$

由于氢键的方向性, 交叉缔合能由 $\alpha_A \beta_B$ 和 $\alpha_B \beta_A$ 两个不等价的交叉项组成, 由于异种分子A和B分别具有不同的 α 和 β 能力. 从纯物质(图5a)到异种分子A与B混合物(图5b), 氢键相互作用存在一定程度的对称性破缺. 图5a中显示自氢键为两个对称箭头, 而图5b中交叉氢键为两个非对称箭头.

式(17)是本模型的核心, 其“两项加和”的独特形式揭示了异种分子间氢键相互作用的本质特征: 对称性破缺, 因此4个氢键参数将共同决定交叉氢键作用能.

显然, 用于计算交叉相互作用能的式(17)即为氢

键相互作用的新组合规则. 该式为4个参数构成的两项乘积之和, 与Berthelot关系中两个参数的几何平均形式(式(8))存在本质区别.

根据这一新规则, 图5c展示了四类氢键化合物(自缔合型S、假惰性型PI $_{\alpha}$ 和PI $_{\beta}$ 、惰性型I)之间可能形成的16种相互作用组合. 只要 $\alpha_A \beta_B$ 或 $\alpha_B \beta_A$ 中任一交叉项非零(即分子间存在互补的给体-受体对), 就会产生吸引性的氢键相互作用. 这正是“假惰性型”化合物氢键能力在混合物中被“激活”的直观体现. 例如, PI $_{\beta}$ 型化合物丙酮($\alpha=0$, $\beta \neq 0$)无法自缔合, 但其受体能力可与自缔合型水或PI $_{\alpha}$ 型氯仿的给体能力结合, 形成强烈的交叉氢键. 相比之下, 基于几何平均规则的模型无法解释此“再激活”效应^[6], 因为只要任意纯组分的氢键参数为零, 其几何平均值恒为零.

将纯物质与交叉氢键的成对相互作用能(式(16)和(17))代入式(5), 能计算氢键相互作用产生的二元相互作用参数 χ_{HB} ($\sim \Delta H_{HB}$)^[19]:

$$\begin{aligned} \chi_{HB} &= \frac{c_{HB}}{RT} [(\alpha_A \beta_A + \alpha_B \beta_B) - (\alpha_A \beta_B + \alpha_B \beta_A)] \\ &= \frac{c_{HB}}{RT} (\alpha_A - \alpha_B)(\beta_A - \beta_B) \end{aligned} \quad (18)$$

或简化为

$$\chi_{HB} = \frac{c_{HB}}{RT} \Delta\alpha \Delta\beta \quad (19)$$

其中, $\Delta\alpha$ 为溶质A与溶剂B的氢键给体参数之差, $\Delta\beta$ 为氢键受体参数之差. 乘积 $\Delta\alpha \Delta\beta$ 的符号可正可负, 这决定了 χ_{HB} 的符号. 正如Hildebrand^[27]所指出的, 氢键相互

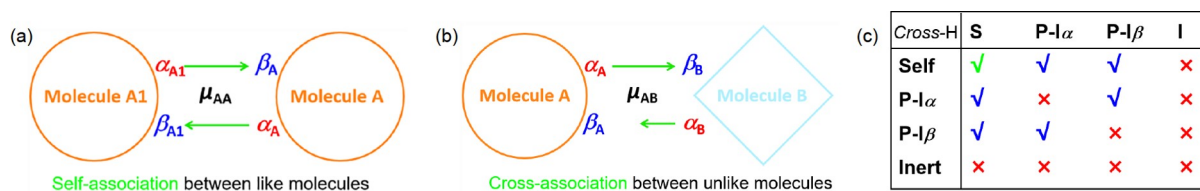


图 5 (网络版彩图)氢键相互作用. (a) 纯物质A的氢键成对相互作用能 $\epsilon_{AA, HB}$ 源于其自缔合作用. 氢键给体和受体分别以红色和蓝色表示, 氢键的方向性由从给体指向受体的绿色箭头标示. 在纯物质中, 由于所有分子相同, 两个方向的箭头是等价的^[19]. (b) A分子与B分子间的氢键成对相互作用能($\epsilon_{AB, HB}$)源于跨物种缔合. 两个不等长的箭头反映了对称性破缺^[19]. (c) 四类不同分子间形成交叉氢键的可能性. 假惰性型化合物的氢键能力在混合物中可被激活(以蓝色✓/标记).

Figure 5 (Color online) Interactions of H-bonding. (a) The H-bonding pairwise interaction energy for the pure A, $\epsilon_{AA, HB}$, accounts for its self-association. H-bond donors and acceptors are depicted with red and blue fronts, respectively. The directionality of H-bonding is marked by a green arrow from the donor to the acceptor. Two arrows are equal in the pure state since all molecules are identical ^[19]. (b) The H-bonding pairwise interaction energy between A and B molecules, denoted as $\epsilon_{AB, HB}$ accounts for the cross-species association. Two unequal arrows reflect symmetry breaking ^[19]. (c) Likelihoods of creating cross-associating H-bondings among four distinct molecular types. H-bonding ability of pseudo-inert compounds can be reactivated in the mixture, which are marked as blue ✓.

作用会从两个相反方向影响混合热力学行为. 若共混体系中某一组分通过氢键发生强烈自缔合(同时具有较高的 α 和 β 值), 则其被另一组分稀释时会伴随吸热过程($\chi_{HB} > 0$, 对应表1中第三类溶液). 而在另一类情形中, 两组分间存在显著增强的相互吸引(一组分以酸性 α 为主, 另一组分以碱性 β 为主), 则混合过程会放热($\chi_{HB} < 0$, 对应表1中第四类溶液). 如图6所示, 在以 $\Delta\beta$ 为横坐标、 $\Delta\alpha$ 为纵坐标的图中, 混合焓为负的区域应出现在第二、四象限($\Delta\alpha\Delta\beta < 0$, 可溶区), 而第一、三象限($\Delta\alpha\Delta\beta > 0$)则为不可溶区. 该理论框架已在大量实验体系中得到定性验证^[36-38], 具体细节将在下文详细介绍.

氢键相互作用能必须建立在氢键给体和氢键受体这两个参数之上, 式(16)~(19)第一次给出了氢键相互作用能的通用表达式以及混合焓的计算公式, 对正规溶液理论进行了补充, 完善了分子热力学理论. 下一节将介绍实验可测的氢键参数.

4 氢键相互作用能的实验测量

在上一节中介绍的双参数模型(式(16)~(19))中, 我们使用的是无量纲氢键给体参数和氢键受体参数. 首先, 这些参数需要对应实验可测的物理量. 其次, 对应给定实验体系, 需要通过特定的系数 c_{HB} 才能计算真实的相互作用能. 本节将针对紫外-可见光谱测量得到的氢键参数, 使用可靠的氢键相互作用能数据, 标定关键系数, 建立可使用的新模型.

氢键的形成可通过多种物理性质进行表征, 尤其

是红外(IR)、紫外-可见(UV-visible)、荧光、核磁共振(NMR)及电子自旋共振(ESR)等光谱数据^[18,39]. 因此对纯态或混合态分子进行光谱分析结果, 可用于测量氢键实验参数 α 和 β . 首先需要说明这类参数是无量纲的, 原因在于他们是模型依赖性的. 相对于模型独立的具有物理量纲的物理量, 所谓“模型依赖型”标度是建立在相似性原理基础之上^[39]. 例如, 溶剂的氢键标度通常需要考察环境对某一分子探针的某一物理性质造成的相对影响, 并人为选择标准物进行归一化. 总之, 探针分子的响应反映了有效的“相对”分子间势场的信息.

目前应用最广泛的氢键参数体系是Kamlet与Taft提出的溶剂化显色法^[33,34]. Kamlet-Taft参数 α_{KT} 和 β_{KT} 通过多种溶剂化显色探针的紫外-可见吸收光谱变化来确定. 例如, 给定溶剂的氢键受体标度 β_{KT} 可通过对比强氢键给体探针(如4-硝基苯胺)与弱氢键酸性探针(如4-硝基-N,N-二甲基苯胺)在该溶剂中最长波长吸收峰的位移变化来确定^[39-41]. 第二种探针在结构上与前者高度相似(同形物), 但不具备氢键给体(HBD)能力, 因此通过两种探针信号的差值可扣除“一般性”(非特异性)溶剂效应, 从而单独识别探针(溶质)-溶剂间的氢键作用. 同理, 氢键给体参数 α_{KT} 采用一对氢键受体探针确定, 其中一个为强受体、另一个为弱受体. 显然, 氢键标度的实验测定基于给体-受体(D-A)相互作用的互补原理. Marcus^[42]在综述中系统汇编了Kamlet-Taft参数 α_{KT} 和 β_{KT} . 这些溶剂化显色参数已广泛应用于各类溶剂效应相关领域^[39-41], 尤其在色谱与分离科学

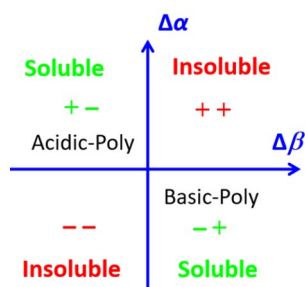


图 6 (网络版彩图)通过绘制 $\Delta\alpha$ 对 $\Delta\beta$ 关系图进行氢键双参数模型分析. 预测在第二象限和第四象限中具有良好的溶解性

Figure 6 (Color online) Two-parameter H-bonding model analysis by a plot of $\Delta\alpha$ vs. $\Delta\beta$. Good solubility predicted in the second and fourth quadrants.

中^[43,44].

基于本研究提出的自缔合能(式(16))与交叉缔合能(式(17))的预测模型, 我们实现了关键系数 c_{HB} 的估算^[19]. 我们选取了四组可靠的氢键相互作用能实验数据进行拟合: 两组自缔合能数据^[45,46], 两组交叉缔合能数据^[47].

首先, Barton^[45]汇编了包含氢键分量 δ_{HB} 在内的小分子Hansen溶解度参数数据. 该分量假设液态体系能量具有加和性, 用于表征纯物质中自缔合氢键对内聚能的贡献. 据此, 由氢键贡献的摩尔内聚能 ΔE_{HB} 可按下式计算:

$$\Delta E_{HB} = V\delta_{HB}^2 \quad (20)$$

式中, V 为分子体积. 另一方面, 氢键摩尔能量 ΔE_{HB} (式(16))可通过下面公式计算:

$$\Delta E_{HB} = -N_{Av} \frac{\epsilon_{AA, HB}}{2} = c_{HB} \alpha_{KT} \beta_{KT} \quad (21)$$

因此, 可通过 $V\delta_{HB}^2$ 对 $\alpha_{KT}\beta_{KT}$ 作图所得直线的斜率, 确定系数 c_{HB} , 具体如图7a所示. 数据表明, ΔE_{HB} 的数值介于2~25 kJ/mol之间; 尽管实验数据存在一定的离散性, 但由 $V\delta_{HB}^2$ 计算得到的 ΔE_{HB} 与 $\alpha_{KT}\beta_{KT}$ 乘积仍呈现良好的比例关系. 鉴于两篇综述文献^[42,45]所报道的数据来源不同, 该关联效果已较为理想. 由图7a拟合得到的系数 c_{HB} 约为31 kJ/mol. 同样, 我们收集了复杂氢键体系(药物)氢键分量 δ_{HB} 溶解度参数数据^[46], 并计算了由药物 $V\delta_{HB}^2$ 与 $\alpha_{KT}\beta_{KT}$, 绘制在图7b, 所得到的拟合系数 c_{HB} 为30 kJ/mol.

其次, Solomonov课题组^[47]从实验可测的溶液焓

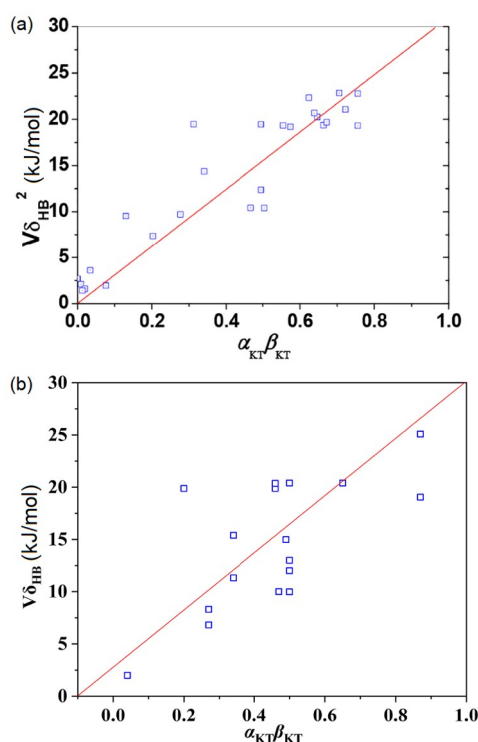


图 7 (网络版彩图)氢键系数 c_{HB} 的评估. 由 (a) Hansen 氢键溶解度参数 δ_{HB} ^[45]计算得到的小分子氢键贡献摩尔内聚能 ΔE_{HB} 和 (b) 药物分子氢键溶解度参数 δ_{HB} ^[46]计算得到的氢键贡献摩尔内聚能 ΔE_{HB} 随Kamlet-Taft氢键参数乘积 $\alpha_{KT}\beta_{KT}$ 的变化关系. 过原点的直线为目视拟合绘制^[19]

Figure 7 (Color online) Evaluations of the H-bonding coefficient c_{HB} . The mole cohesive energy of H-bonding contribution ΔE_{HB} estimated from (a) the Hansen hydrogen bonding δ_{HB} [45] and (b) the drug hydrogen bonding solubility parameter δ_{HB} , as a function of the product of Kamlet-Taft H-bonding parameters $\alpha_{KT}\beta_{KT}$. The straight line cross zero-point is drawn by eye [19].

中提取出特异性相互作用焓 ΔH_{sp} , 由于 ΔH_{sp} 主要来源于氢键相互作用的贡献, 因此他们提供了100对溶质-溶剂体系的交叉氢键缔合能数据. 同时由式(17)可计算摩尔A-B氢键作用能 $\Delta E_{AB, HB}$ ($=\Delta H_{sp}$):

$$\begin{aligned} \Delta E_{AB, HB} &= -2N_{Av} \frac{\epsilon_{AB, HB}}{2} \\ &= c_{HB} (\alpha_{KT, A} \beta_{KT, B} + \alpha_{KT, B} \beta_{KT, A}) \end{aligned} \quad (22)$$

使用实验数据 ΔH_{sp} 对理论计算结果 $\alpha_{KT, A} \beta_{KT, B} + \alpha_{KT, B} \beta_{KT, A}$ 作图(图8a)可估算 c_{HB} . 由该组混合物数据得到的系数 c_{HB} 约为25 kJ/mol. 最后, Solomonov课题组^[47]还收集了文献中报道的1:1溶质-溶剂复合物的摩尔络合焓 ΔH_{COM} 数据. 基于55对溶质-溶剂体系数据作图得到图8b, 结果同样呈现出良好的线性比例关系, 计

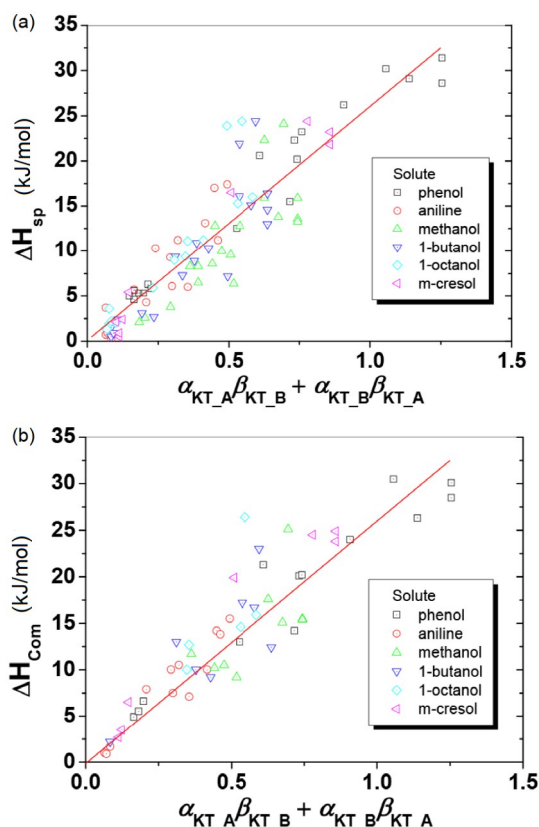


图 8 (网络版彩图) 氢键系数 c_{HB} 的评估. 新组合规则预测的无量纲交叉缔合氢键强度与 (a) 特定相互作用焓 ΔH_{sp} 与 (b) 络合焓 ΔH_{com} 变化关系. 过零点的直线为目视绘制^[19]

Figure 8 (Color online) Evaluations of the H-bonding coefficient c_{HB} . The specific interaction enthalpy ΔH_{sp} (a) and the complexation enthalpy ΔH_{com} (b) as a function of the dimensionless cross-association H-bonding strength predicted by the new combining rule. The straight line cross zero-point is drawn by eye ^[19].

算的系数 c_{HB} 约为25 kJ/mol.

图7和8中的分析存在部分离散点偏离对角线关系. 误差来源有两类: (1) Y方向氢键相互作用能的测量存在较大误差, 而氢键作用能是公认难以准确测定的物理量. (2) X方向Kamlet-Taft氢键参数依赖紫外-可见光吸收峰的准确测量, 复杂分子具有多氢键基团, 也会导致测量的不确定性. 虽然图7和8中的数据呈现一定离散程度, 但4个图中的斜率在25~31 kJ/mol范围变化, 因此该系数揭示了氢键作用能的本质.

由纯物质自缔合能数据得到的 c_{HB} 系数约为31 kJ/mol^[45], 而由混合物交叉缔合能数据得到的数值为25 kJ/mol^[47]. 两类方程, 自氢键公式(式(16))和交叉氢键公式(式(17))得到的结果基本一致. 该一致性也为

式(17)所表示的新组合规则提供了坚实的理论支撑. 将 c_{HB} 平均值(28 kJ/mol)代入式(19), 由于常温下热能 RT 约为2.5 kJ/mol, 因此无量纲相互作用参数可近似表示为: $\chi_{HB} \approx 11\Delta\alpha_{KT}\Delta\beta_{KT}$.

$c_{HB}=28$ kJ/mol的确定, 为利用Kamlet-Taft参数差值的乘积(式(18))定量评估氢键相互作用对混合热力学的影响提供了可能. 以两种含氢键化合物的共混体系为例: *N*-甲基吡咯烷酮($\alpha_{KT}=0$, $\beta_{KT}=0.77$)与甲酸($\alpha_{KT}=1.23$, $\beta_{KT}=0.38$)^[42], 其 $\Delta\alpha_{KT}\Delta\beta_{KT}$ 乘积约为-0.5, 对应的吸引能超过-14 kJ/mol, 即 $\chi_{HB} < -5.5$, 为体系混合提供了极强的驱动力. 该实例有效阐明了氢键再缔合过程对混合热力学的重要影响.

Hildebrand^[48]曾讨论偶极吸引与氢键形成对溶解度的影响, 发现仅依靠偶极矩无法解释若干体系表现出的显著异常溶解行为, 这些案例充分体现了氢键相互作用对溶液热力学的影响. 本文基于新型组合规则(式(17)), 采用式(19)对二元相互作用参数 χ_{HB} 进行了定量分析. Hildebrand^[48]给出了多种有机液体在水中的溶解度数据及相应偶极矩(见文献[48]中表3). 正如Hildebrand所观察到的, 在前四种液体中, 溶解度与偶极矩之间并无明显关联. 后两组液体中, 卤代乙烷、卤代丙烷与醇类的偶极矩与水接近, 但卤代烃溶解度极差, 而醇可与水以任意比例互溶.

Hildebrand推测, 在RST框架下, 氢键的形成是导致上述异常溶解行为的唯一原因. 利用液体的Kamlet-Taft参数 α_{KT} 和 β_{KT} , 可计算成对氢键作用能 ϵ_{AA_HB} 、 ϵ_{BB_HB} 和 ϵ_{AB_HB} , 再通过式(16)~(19)求得 c_{HB} . 图9表明, 这些液体在水中的溶解度(百分数取对数)与氢键相互作用参数 c_{HB} 之间存在显著的相关性: 苯胺、苯酚以及两种醇类等水溶性化合物与水之间的 c_{HB} 为负值, 混合的驱动力来自数值较大的交叉缔合作用 ϵ_{AA_HB} . 其余五种“惰性”化合物与水混合时 c_{HB} 显著为正(>2), 原因是水分子间强烈的自缔合作用($\epsilon_{BB_HB}=-30.8$ kJ/mol)阻碍了混合. 这一结果进一步证实了“疏水效应”^[49]具有焓起源: 水分子间的氢键作用远强于色散相互作用, 表现为式(18)中 $\alpha_B\beta_B$ 项数值极大.

最后值得注意的是, 以上方法建立在紫外-可见光谱测试的Kamlet-Taft溶剂化显色参数 α_{KT} 和 β_{KT} 基础之上. 若采用其他实验方法(如核磁共振NMR)能够建立一套新的氢键参数测量体系, 则需为该实验体系重新标定对应的 c_{HB} 系数.

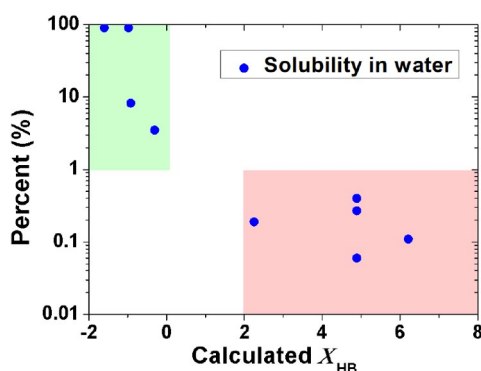


图 9 (网络版彩图)溶解度和氢键相互作用之间的相关性(式(18)). c_{HB} 的负值表示交叉缔合氢键的形成(绿色区域); 而正值来自强的水-水-氢键相互作用(红色区域)^[19]

Figure 9 (Color online) Correlation between the solubility and H-bond interactions (Eq. 18). Negative values of c_{HB} indicate the cross-association H-bond formation (green region); whereas positive values come from the strong water-water H-bonding interactions (red region) [19].

5 共混焓的双模式理论

综上所述, 氢键被视为分子中氢键给体(HBD)与氢键受体(HBA)基团之间发生的特异性给体-受体转

移相互作用. 在分子层面, 氢键化合物可看作由两个电荷相反的单极子(正电性氢给体、负电性氢受体, 图10a)构成的整体, 而非单一偶极子(图10b). 氢键吸引作用的原理与描述异种电荷相互作用的库仑定律相似. 在纯物质中, 相同分子间的氢键作用具有对称性; 而在混合物中, 由分子A指向B的给体-受体作用与B指向A的作用并不等价, 从而表现出对称性破缺. 两个单极子代表一个分子(图10a)与单个偶极子代表一个分子(图10b)导致了不同组合规则, 因此异种分子间遵循不同作用规律: “异种电荷相吸”, 或者是“相似相溶”.

上述分析建立了氢键相互作用的新组合规则, 并由此得到由氢键贡献的二元相互作用参数 c_{HB} (式(19)). 在以 $\Delta\beta$ 为横坐标、 $\Delta\alpha$ 为纵坐标的图中, 混合焓为负的区域出现在第二、四象限($\Delta\alpha\Delta\beta < 0$), 即坐标符号相反的区域(图10a); 与之相对, 第一、三象限($\Delta\alpha\Delta\beta > 0$)为不溶或不相容区. 这一规律体现了“异种电荷相吸”的基本特征.

正规溶液理论描述了源于瞬时或永久偶极-偶极作用的范德华相互作用的影响. 基于范德华作用可交

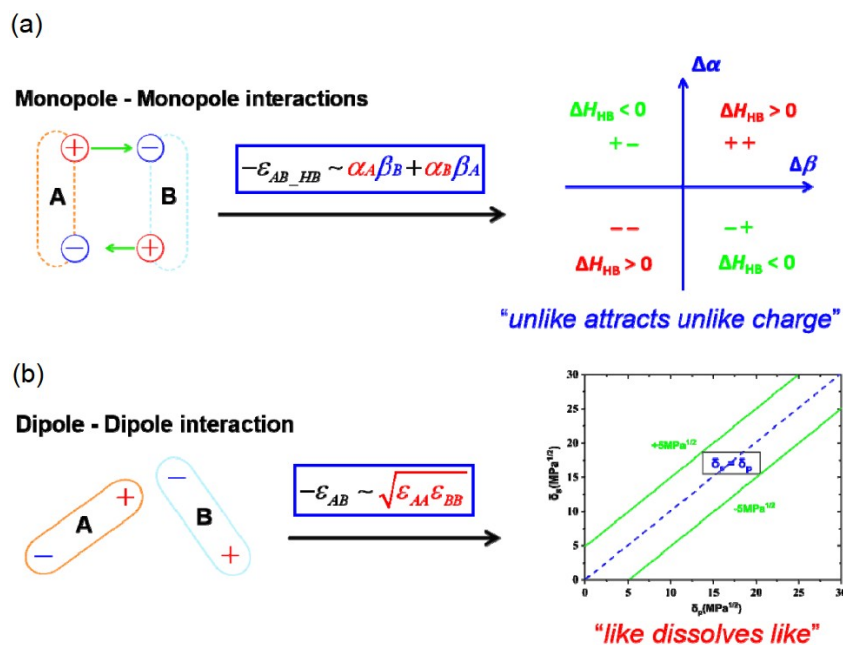


图 10 (网络版彩图)不同组合规则的分子起源及其影响: 本质上, 分子层面的氢键交叉相互作用由两种不同的电单极子-单极子相互作用组成 (a), 而非特异性相互作用则表现为永久或瞬时偶极子-偶极子相互作用 (b). 不同组合规则导致异种分子间遵循不同的作用原理, 如“异性相吸”或“相似相溶”^[19]

Figure 10 (Color online) Different combining rules: molecular origins and their impacts. In nature, H-bonding cross-interactions at the molecular lever consist of two distinct electric monopole-monopole interactions (a), whereas non-specific interactions are seen as either permanent or instantaneous dipole-dipole (b). Different principles, e.g. “unlike attracts unlike” or “like dissolves like”, apply to interactions between heterogeneous molecules, as results of different combining rules [19].

换性的Berthelot几何平均组合规则, 可用于计算范德华力贡献的二元相互作用参数 $\chi_{\text{non-sp}}$ (式(13)). 该参数与溶解度参数差值成正比, 体现“相似相溶”规律(图10b).

正规溶液理论与双参数模型的对比列于表2. 在正规溶液理论中, 纯物质的相互作用能由单一参数描述; 而氢键相互作用包含两种属性(HBD与HBA), 因此需要两个参数表征. 实际上, 单参数模型是双参数模型的特例: 特殊情况下当 $\alpha \approx \beta$ 时, 表2右侧的双参数氢键模型可退化为单参数模型. 反之, 只有双参数模型能够描述氢键相互作用的互补本质——其本质为静电(或电荷转移)相互作用, 通常成对出现且电子结构互补. 需要注意的是, 仅使用单一参数(如纯物质的氢键强度)无法反映其在混合物中作为HBD或HBA的实际能力. 本理论框架可合理解释氢键体系中的“变色龙效应”.

据此, 混合焓 ΔH_m 可分解为两部分(图11): 非特异性(范德华)贡献 $\Delta H_{\text{non-sp}}$ 与特异性贡献 ΔH_{sp} . 正规溶液理论可计算普适性部分 $\Delta H_{\text{non-sp}}$, 其与体积分数 ϕ 相关; 第二部分 ΔH_{sp} 主要来源于氢键作用(ΔH_{HB}), 可通过与摩尔分数 x 相关的 χ_{HB} 计算:

$$\begin{aligned} \Delta H_m &= \Delta H_{\text{non-sp}} + \Delta H_{\text{HB}} \\ &= \phi_A \phi_B \chi_{\text{non-sp}} RT + x_A x_B \chi_{\text{HB}} RT \end{aligned} \quad (23)$$

将其应用于199种聚合物-溶剂体系(15种聚合物、46种溶剂)混合焓 ΔH_m 的计算^[50], 明确了聚合物溶液相平衡的真实驱动力, 聚合物溶解性由混合吉布斯自由能中范德华焓贡献、氢键焓贡献与混合熵贡献三者的相对大小共同决定:

$$\Delta G_m = \Delta H_{\text{non-sp}} + \Delta H_{\text{HB}} - T \Delta S_m \quad (24)$$

通过对双参数模型对氢键能量的精准计算, 建立了聚合物溶液混合焓的定量预测方法. 更重要的是, 该模型实现了对聚合物-溶剂体系溶解/不溶机制的系

统分类(表3). 根据范德华作用、氢键作用与熵效应三者的相对强弱, 聚合物溶解行为可归纳为四种截然不同的热力学驱动力机制.

(1) 机制1: 体系以熵驱动为主, 范德华焓项 ΔH_v 为较小正值, 对应传统“相似相溶”行为;

(2) 机制2: 体系由异种分子有利的氢键交叉缔合作用稳定($\Delta H_{\text{HB}} < 0$), 体现“异性相吸”的氢键特征;

(3) 机制3: 体系因组分间溶解度参数差异过大而不相容($\Delta H_v > 0$), 对应“不相似不相容”;

(4) 机制4: 体系因同种分子组分内部存在强烈的自缔合氢键而导致相分离($\Delta H_{\text{HB}} \gg 0$).

图3b显示RST无法准确预测PMMA的溶解性, 而双模式理论可合理解释PMMA-溶剂体系的行为. 如图12a所示, 溶剂(绿线)与PMMA(黑线)具有相近的 δ_v 值, 因此产生较小的 ΔH_v , 形成熵驱动的溶解过程(机制1). 与之相反, 非溶剂(红线)与PMMA的 δ_v 值差异较大, 导致 ΔH_v 为较大正值, 最终表现为不相容(机制3). 在这些体系中, 氢键作用的影响可忽略不计或较为微弱. 图12b展示了氢键相关的作用机制. PMMA含有氢键受体(即酯基, $\alpha=0.00$, $\beta=0.38$), 通过绘制 $\Delta\alpha$ - $\Delta\beta$ 关系图可进行分析. 机制2涉及 α 主导型溶剂与PMMA之间有利的氢键交叉缔合作用, 因此 $\Delta H_{\text{HB}} \approx \Delta\alpha\Delta\beta < 0$, 其中 $\Delta\alpha = (\alpha_p - \alpha_s) < 0$, $\Delta\beta = (\beta_p - \beta_s) > 0$, 对应图中第四象限, 体现“异种电荷相吸”原理. 与之相对, 机制4涉及溶剂分子自身强氢键缔合作用($\Delta H_{\text{HB}} > 0$), 对应图中第三象限($\Delta\alpha < 0$ 且 $\Delta\beta < 0$). 此外, 这种机理分类也为绿色溶剂的设计和替代提供了实践指导. $\Delta\alpha$ - $\Delta\beta$ 准则可用于筛选环境友好的溶剂, 如离子液体和深共晶溶剂(DES)^[51,52], 通过匹配其氢键参数(α 和 β)以满足 $\Delta\alpha\Delta\beta < 0$ 的条件^[53~55]. 例如, 基于百里香酚-香芹酚的DES已被证实可溶解聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET), 实现45.6%的质量回收率^[55]. 这种方法可以用绿色溶剂合理地替代有害溶剂.

表2 正规溶液理论和氢键双参数模型对比^[19]

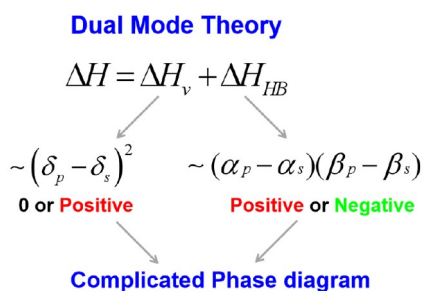
Table 2 Comparison of RST and the two-parameter H-bonding model [19]

Designation	RST based on Berthelot rule	H-bonding model based on two parameters
ϵ_{AA} or ϵ_{BB}	$\sim \delta_A^2$ or $\sim \delta_B^2$	$\sim \alpha_A \beta_A$ or $\sim \alpha_B \beta_B$
ϵ_{AB} (combing rule)	$\sim \delta_A \delta_B$	$\sim (\alpha_A \beta_B + \alpha_B \beta_A) / 2$
χ or $\Delta H_{m,HB}$	$\sim (\delta_A - \delta_B)^2$	$\sim (\alpha_A - \alpha_B)(\beta_A - \beta_B)$

表 3 双模式理论中聚合物溶解性的驱动机理分类

Table 3 Driving forces for polymer solubility in the dual-mode theory

Experiment	This study	Dominate factor
Mechanism 1	Exp $\checkmark$	$-T\Delta S$ (-)
Mechanism 2	Exp $\checkmark$	ΔH_{HB} (-)
Mechanism 3	Exp $\times$	ΔH_v (+)
Mechanism 4	Exp $\times$	ΔH_{HB} (+)

图 11 (网络版彩图)混合焓 ΔH_m 的双模式分解示意图Figure 11 (Color online) Schematic diagram of dual mode decomposition of mixing enthalpy ΔH_m .

因此, 该模型的应用, 将显著深化我们在化学工程、材料科学及生物医药等领域对相关过程的热力学理解与调控能力^[1,4-9,12].

6 双模式理论在多类复杂体系中的应用与拓展

基于氢键交叉组合规则及混合焓的双模式理论, 本研究系统阐释了氢键在调控热力学行为中的核心作用, 在以下几类典型体系中取得了关键进展^[19,36-38,50].

6.1 离子液体中聚合物溶解的氢键主导机制验证

传统正规溶液理论在预测聚合物-离子液体溶解性时屡屡失效^[56,57]. 例如, 聚甲基丙烯酸甲酯在几种溶解度参数相近的离子液体中表现出截然不同的溶解行为^[58]. 本课题组研究^[36]表明, 离子液体的氢键给体/受体能力与聚合物氢键特性的互补性是决定溶解性的关键因素, 溶解行为严格遵循“氢键酸性离子液体溶解氢键碱性聚合物, 碱性离子液体溶解酸性聚合物”的规律.

具体而言, 对PVP、PVAc和PS等氢键碱性聚合物

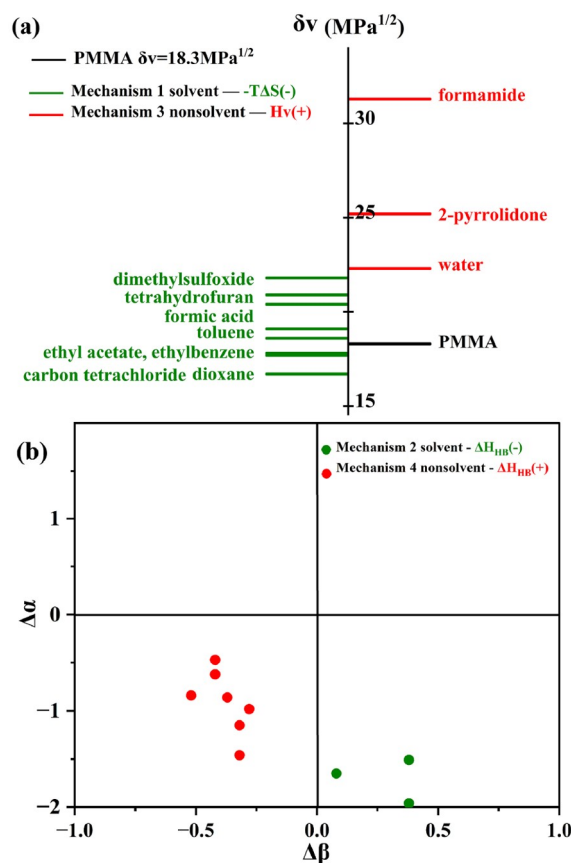


图 12 (网络版彩图) PMMA良溶剂与非溶剂的作用机制区分(数据来源于文献[26]). (a) PMMA与其良溶剂(机制1, 绿线)或非溶剂(机制3, 红线)的 δ_v 值比较. (b) PMMA与其良溶剂(机制2, 绿色实心点)或非溶剂(机制4, 红色实心点)的 $\Delta\alpha$ - $\Delta\beta$ 图. $\Delta\alpha=(\alpha_p-\alpha_s)$, $\Delta\beta=(\beta_p-\beta_s)$. 图片来自文献[50]

Figure 12 (Color online) Mechanistic distinction between solvent and nonsolvent for PMMA (data from Ref. [26]). (a) Comparisons of δ_v between PMMA and its solvents (Mechanism 1, green lines) or nonsolvents (Mechanism 3, red lines). (b) $\Delta\alpha$ - $\Delta\beta$ analysis for PMMA and its solvents (Mechanism 2, green solids) or nonsolvents (Mechanism 4, red solids). $\Delta\alpha=(\alpha_p-\alpha_s)$, $\Delta\beta=(\beta_p-\beta_s)$. Pictures from literature [50].

在离子液体中的溶解度分析表明(图13a), 其溶解区域明确出现在 $\Delta\alpha\Delta\beta<0$ 的第四象限, 且溶解度顺序与聚合物的氢键受体能力完全一致: PVP ($\beta_p=0.93$)>PVAc ($\beta_p=0.40$)>PS ($\beta_p=0.06$). 相应地, 氢键酸性聚合物的溶解区域则出现在第二象限(图13b). 通过对19种聚合物(11种酸性、8种碱性)与11种离子液体(7种酸性、4种碱性)组成的209个体系的系统验证(图13c), 充分证实了溶解区域集中于第二、四象限($\Delta\alpha\Delta\beta<0$), 而不溶区域则位于第一、三象限($\Delta\alpha\Delta\beta>0$)的规律.

我们进一步从分子层面验证氢键互补机制的微观

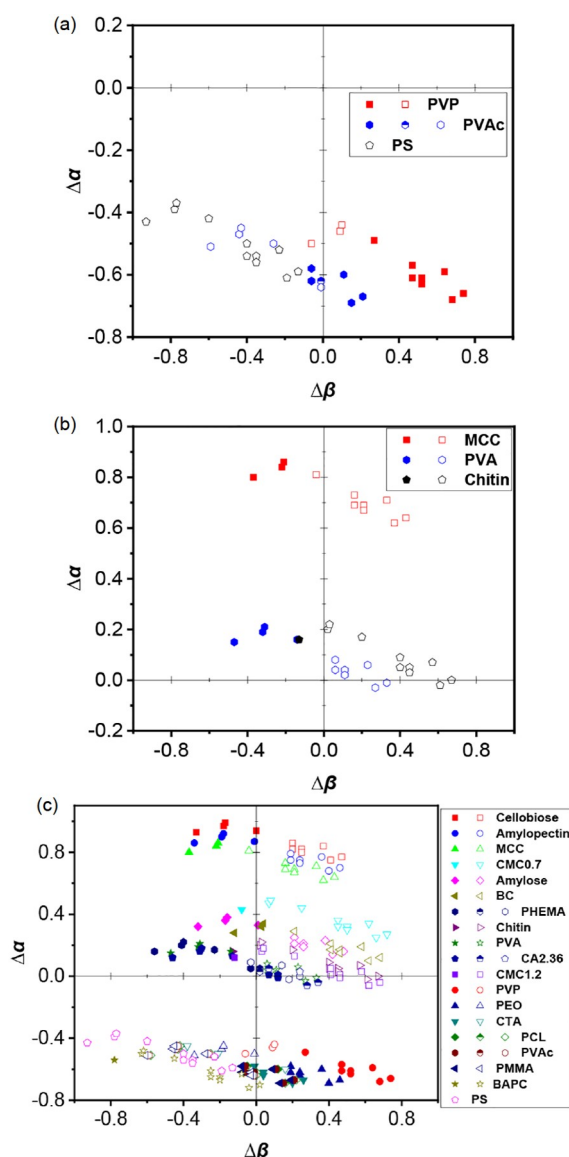


图 13 (网络版彩图)代表性聚合物双参数模型分析: (a) 氢键碱性聚合物; (b) 氢键酸性聚合物; (c) 本研究中所有测试聚合物. 实心符号: 可溶; 半填充符号: 仅高温下可溶; 空心符号: 不可溶. 图片来源于文献[36]

Figure 13 (Color online) Two-parameter H-bonding model analysis of representative H-bond basicity polymers (a), H-bond acidity polymers (b), and all polymers tested in this study (c). Solid symbols: solubilization; half-filled symbols: solubilization at high temperatures only; open symbols: insolubilization. Pictures from Ref. [36].

本质, 采用核磁共振氢谱(^1H NMR)对离子液体-聚合物体系的分子间相互作用进行了系统研究^[59,60]. 发现离子液体中咪唑环阳离子的C2-H质子化学位移对氢键相互作用高度敏感: 当碱性聚合物(如PVP)加入酸性离子液体时, C2-H质子信号向高场移动, 表明聚合物

与离子液体间形成了互补性氢键; 而当碱性聚合物加入碱性离子液体时, C2-H质子信号无明显变化或向低场移动, 与 $\Delta\alpha\Delta\beta>0$ 的预测一致. 这些核磁实验结果与宏观溶解行为及双参数氢键模型分析高度吻合, 为氢键主导的溶解机制提供了直接的分子水平支撑. 这些研究提供了聚合物在离子液体中溶解度的有效预筛选工具.

6.2 聚合物——有机溶剂体系溶解度机制解析与预测

正规溶液理论认为当聚合物与溶剂的Hildebrand溶解度参数差 $\Delta\delta$ 超过 $5\text{ MPa}^{1/2}$ 时^[61], 体系难以互溶. 然而, 大量极性聚合物-溶剂体系表现出明显的例外, 其溶解行为无法通过RST进行合理解释^[62,63]. 本课题系统探讨了这类“反常溶解”现象^[37], 并基于氢键双参数模型提出了氢键驱动的溶解性判据, 揭示了氢键互补性在调控溶解过程中的核心作用.

研究选取12种具有不同氢键特性的聚合物(包括 α 型、 β 型及 $\alpha\beta$ 型)与27种有机溶剂, 构建了159组满足 $\Delta\delta>5\text{ MPa}^{1/2}$ 条件的聚合物-溶剂对. 通过定量氢键分析发现, 其中102对在实验中表现出良好的溶解性. 进一步分析表明, 79组可溶体系均满足 $\Delta\alpha\Delta\beta<0$ 的条件, 即其双参数模型分析点位于 $\Delta\alpha$ - $\Delta\beta$ 参数平面的第二或第四象限(图14d). 例如, β 型聚合物PVP ($\alpha_p\approx 0$, $\beta_p=0.93$)与强 α 型溶剂(如水、六氟异丙醇)形成的体系位于第四象限(图14a), 其溶解驱动力主要来源于 $-\alpha_s\beta_p$ 型交叉氢键作用; 而 α 型聚合物PVPh ($\alpha_p=1.64$, $\beta_p=0.35$)与 β 型溶剂的体系则位于第二象限(图14b), 溶解由 $-\alpha_p\beta_s$ 型氢键主导. 对于 $\alpha\beta$ 型聚合物PHEMA, 其在不同类型溶剂中表现出角色转换能力: 在 α 型溶剂中作为 β 型组分, 在 β 型溶剂中作为 α 型组分(图14c), 进一步体现了氢键互补性的动态竞争机制. 48组体系 $\Delta\alpha\Delta\beta>0$, 分子自缔合氢键为溶解阻碍, 实验和双参数模型预测表现为一致性.

该研究实现了氢键主导型聚合物溶液溶解度的精准预测, 预测准确率达127/159, 为极性聚合物溶剂筛选提供了定性工具.

6.3 共非溶剂现象的氢键机制阐释

共非溶剂(conosolvency)是三元聚合物溶液中一个备受关注的现象^[58,64~70], 表现为聚合物在两种单独

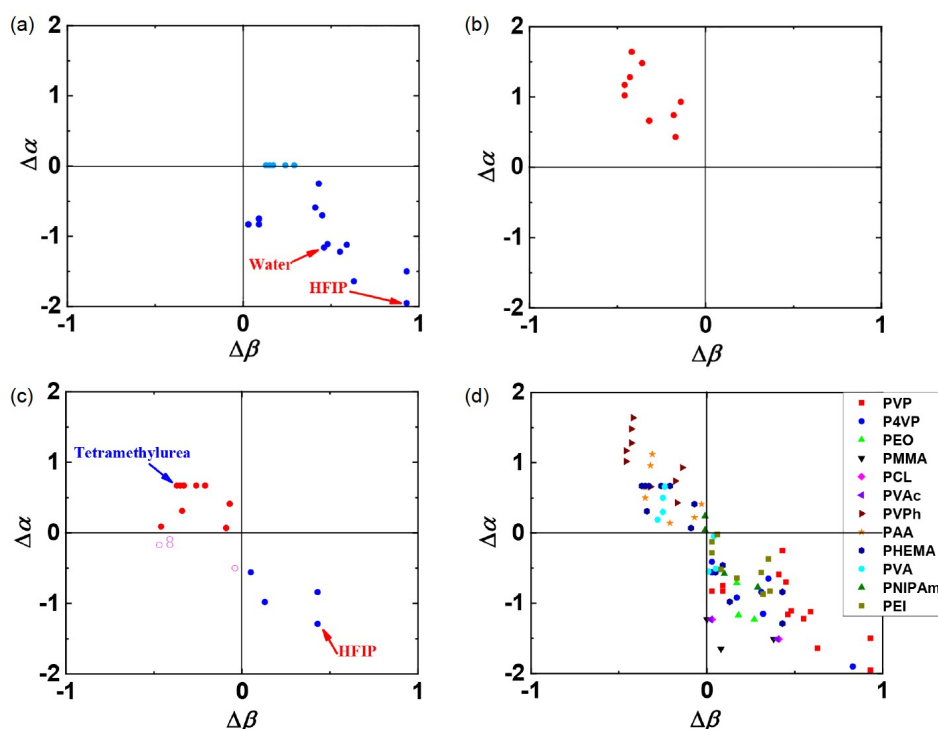


图 14 (网络版彩图)聚合物-溶剂的双参数模型分析: (a) β 型聚合物PVP; (b) α 型聚合物PVPh; (c) $\alpha\beta$ 型聚合物PHEMA (4对PHEMA非溶剂); (d) 79种可溶性聚合物-溶剂. 实心符号: 溶解; 空心符号: 不可溶解. 图片来源于文献[37]

Figure 14 (Color online) Two-parameter H-bonding model analysis for (a) β -type polymer PVP, (b) α -type polymer PVPh, (c) $\alpha\beta$ -type polymer PHEMA (PHEMA/solvent pairs are insoluble), and (d) 79 soluble polymer-solvent tested in this study. Solid symbols: solubilization; open symbols: insolubilization. Pictures from Ref. [37].

均为良溶剂的混合溶剂中溶解度下降甚至析出. 该现象无法通过常用于预测聚合物溶解行为的Hildebrand溶解度参数理论进行解释. 研究中发现^[38], $\alpha\beta$ 型聚合物(同时具有氢键酸性和氢键碱性基团)可以在强氢键酸性(α_A)溶剂A和强氢键碱性(β_B)溶剂B中溶解, 但在A/B混合溶剂中沉淀. 这是因为, α 型聚合物(如PHEMA、CA 2.36、PVA)在单一强 α 型溶剂(如TFE、HFIP)或强 β 型溶剂(如DMF、NMP)中, 通过聚合物与溶剂间的交叉氢键作用满足($\Delta\alpha\Delta\beta < 0$)的可溶条件; 而在混合溶剂中, 溶剂间形成的强交叉氢键导致 ΔH_{HB} 呈现显著负贡献($-6 \sim -9$ kJ/mol), 竞争消耗了聚合物与溶剂的氢键结合位点, 使 $\Delta\alpha\Delta\beta$ 由负转正, 引发聚合物沉淀, 如图15所示.

基于KT参数, 通过双参数模型成功预测了三种 $\alpha\beta$ 型聚合物的16个不同溶剂组合下的共非溶剂现象. 这些系统具有相同的特性: 溶剂A是强氢键酸性(α_A), 溶剂B是强氢键碱性(β_B), 且A/B混合溶剂表现出高混合焓($-6 \sim -9$ kJ/mol). 溶解度实验结果与双参数模型预

测($\alpha_A\beta_B < 0$)的一致性表明, 共非溶剂现象主要源于溶剂A与B之间的强氢键相互作用($\alpha_A\beta_B$). 准确预测共非溶剂行为不仅深化了对二元溶剂混合物中高分子行为的基础理解, 也为聚合物选择性沉淀与纯化提供了理论支持.

从更广泛的分子体系来看, 共非溶剂现象所揭示的氢键竞争机制亦可推广至生物大分子体系. 已有研究表明, 蛋白质折叠与变性本质上受溶剂-蛋白质与分子内氢键竞争调控, 且溶剂环境可显著影响其热力学稳定性与动力学行为^[71~73]. 这一机制与共非溶剂体系中溶剂-溶剂与聚合物-溶剂氢键竞争具有内在一致性. 因此, 双参数模型及 $\Delta\alpha\Delta\beta$ 判据有望为描述溶剂环境对蛋白质氢键网络及构象稳定性的调控提供定性热力学依据.

6.4 无定形药物制剂设计

同时, 我们还基于双参数模型, 建立了药物-聚合物无定形固体分散体系(ASD)相容性与稳定性的精准

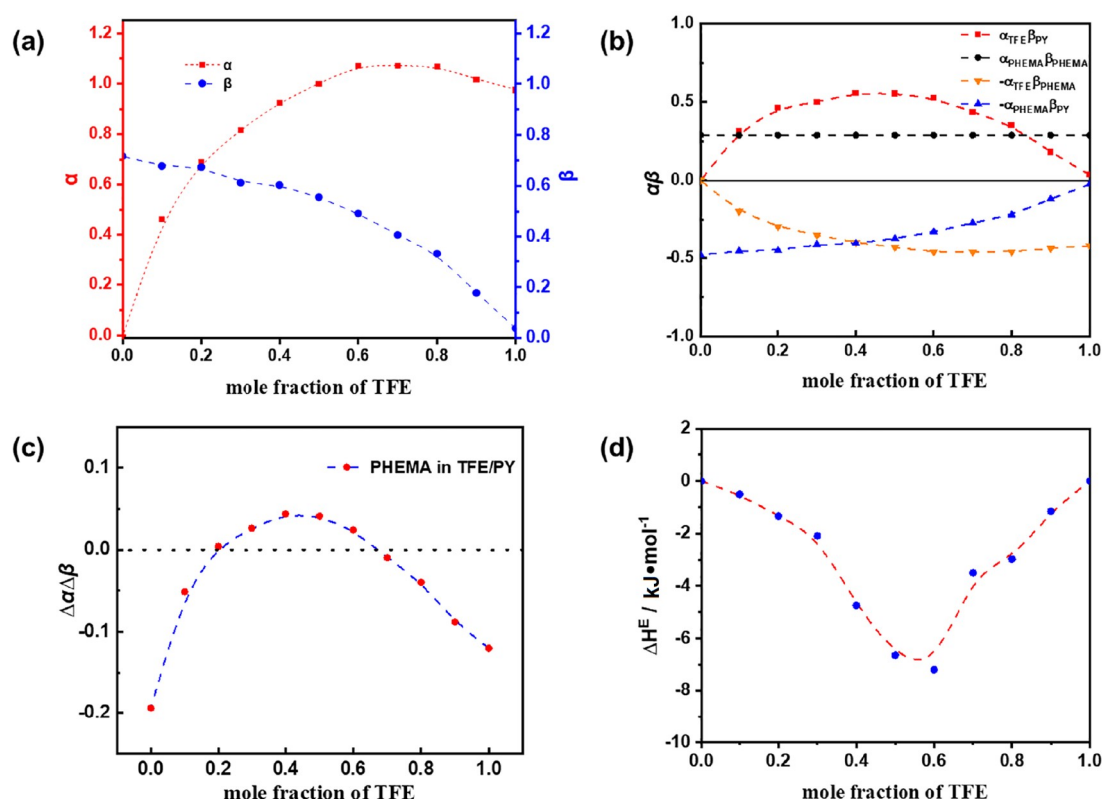


图 15 (网络版彩图) (a) TFE/PY混合溶剂体系的KT参数(α_M , 红色方块; β_M , 蓝色方块). (b) PHEMA/TFE/PY 三元体系中的四种成对氢键相互作用. 注: 负的自缔合氢键相互作用($\alpha_M\beta_{PHEMA}$ 和 $\alpha_{PHEMA}\beta_M$)促进溶解, 而正的交叉缔合氢键相互作用($\alpha_M\beta_M$ 和 $\alpha_{PHEMA}\beta_{PHEMA}$)阻碍溶解. (c) PHEMA在TFE/PY混合溶剂中双参数模型分析结果, 共溶剂不溶现象发生在 $\Delta\alpha\Delta\beta>0$ 的区域. (d) TFE/PY 混合溶剂的超额摩尔混合焓(ΔH_E), 在 $x_{TFE}=0.6$ 处出现峰值, 归因于TFE与PY之间的强氢键相互作用. 图片来源于文献[38]

Figure 15 (Color online) (a) KT parameters of TFE/PY mixed solvent mixtures (α_M , red square and β_M , blue square). (b) Four pairwise H-bond interactions in the PHEMA/TFE/PY ternary system. Note that the negative self-association H-bond interactions $\alpha_M\beta_{PHEMA}$ and $\alpha_{PHEMA}\beta_M$ would promote dissolution while the positive cross-association H-bond interactions $\alpha_M\beta_M$ and $\alpha_{PHEMA}\beta_{PHEMA}$ would hinder dissolution. (c) Two-parameter model analysis results for PHEMA in TFE/PY. The cononsolvency of PHEMA would occur in the region $\Delta\alpha\Delta\beta>0$. (d) Excess molar enthalpy of mixing (ΔH_E) for the TFE/PY mixture. A peak appears at $x_{TFE}=0.6$, which is attributed to the strong H-bond interaction between TFE and PY. Pictures from Ref. [38].

预测方法, 破解了传统RST理论无法适配氢键主导体系的理论瓶颈^[74~77], 为药物制剂的高效开发提供了热力学指导. 通过对多组ASD体系的实验验证与文献数据分析^[78~97]表明, 稳定性优异的ASD体系均满足药物与聚合物的氢键参数差值($\Delta\alpha\Delta\beta$)较低, 且集中于参数平面第二、四象限远离原点区域; 而不稳定体系则呈现 $\Delta\alpha\Delta\beta\geq 0$. 理论预测与实验现象高度吻合, 所得结论与图12c中聚合物在离子液体中的溶解规律高度符合, 证实氢键相互作用是决定药物-聚合物无定形稳定性的关键因素. 该方法为制剂辅料筛选、ASD配方优化及稳定性评估提供了热力学指导, 推动药物制剂从经验化开发向精准化设计转型.

7 总结与展望

分子热力学旨在从分子层面理解并预测化学体系的宏观行为, 其核心挑战在于如何准确描述分子间相互作用的本质. 近百年来, 以几何平均规则为核心的正规溶液理论(RST)成功描述了范德华相互作用主导的体系, 深刻阐释了“相似相溶”的普适规律. 然而, 该理论无法解释非电解质溶液体系的混合放热行为(混合焓为负值), 也无法解释溶剂的“变色龙”效应. 这是因为其在处理氢键特异性相互作用时存在的固有局限: 单参数模型无法表征氢键给体与受体的双重属性, 几何平均规则无法体现其方向性与互补性.

针对这一基础科学问题, 本文系统梳理了分子间相互作用的理论框架, 并在此基础上提出了一套全新的氢键热力学理论体系. 核心进展包括: (1) 揭示了氢键相互作用的双参数物理本质, 将其明确定义为氢键给体(α)与受体(β)单极子间的静电互补作用, 作用能正比于两参数的乘积, 其作用规律明显不同于偶极相互作用; (2) 推导出异种分子(A和B)氢键交叉相互作用的新型组合规则($\epsilon_{AB_HB} \propto \alpha_A \beta_B + \alpha_B \beta_A$), 明显不同于经典的几何平均规则, 并由此定量导出了氢键对混合焓的贡献项正比于 $\Delta\alpha\Delta\beta$; (3) 在此基础上建立了混合焓的双模式理论, 即总混合焓为非特异性(范德华)贡献与特异性(氢键)贡献两种模式的加和, 实现了对复杂体系热力学行为的精准解构与预测.

该理论框架在多个典型体系中得到了系统验证. 在聚合物-溶剂体系中, 成功将溶解性预测准确率提升至约90%, 并阐释了四类溶解/分相机理, 包括传统“相似相溶”机制与新型氢键主导机制. 在离子液体

体系中, 揭示了“酸性离子液体溶解碱性聚合物、碱性离子液体溶解酸性聚合物”的氢键互补规律. 在三元体系中, 阐明了“共非溶剂”现象的氢键竞争机制. 在药物制剂领域, 为无定形固体分散体的稳定性预测与辅料筛选提供了热力学判据. 通过对水溶液中溶解行为的定量分析, 证实了疏水效应的熵起源——水分子间的强自缔合氢键是疏水作用的根本驱动力.

从更广阔的视角看, 分子热力学的发展始终与对分子间相互作用认识的深化相伴. 范德华理论奠定了非特异性相互作用的基础, 正规溶液理论将“相似相溶”原则量化, 而氢键双参数模型的建立则标志着对特异性相互作用的理解迈出了关键一步. 这一进展将分子热力学的适用范围从非极性体系拓展至氢键主导的复杂体系, 从“相似相溶”深化至“异性相吸”, 为化学、材料、生物医药等领域中涉及分子识别、自组装、相行为调控等问题的研究提供了新的理论工具.

参考文献

- 1 Wu J, Prausnitz JM. *Ind Eng Chem Res*, 2019, 58: 9707–9708
- 2 Prausnitz JM, Lichtenthaler RN, de Azevedo EG. *Molecular Thermodynamics of Fluid Phase Equilibria*. 3rd ed. Prentice Hall PTR: Upper Saddle River, 1999
- 3 Xu YC, Zhou YY, Ding L, Gao YM, Zhang XY, Yao ZF, Wang JY, Zhang WB, Pei J. *Adv Mater*, 2026, e21831
- 4 Mathias PM. *Ind Eng Chem Res*, 2019, 58: 12465–12477
- 5 Wilhelm E. *J Solution Chem*, 2018, 47: 1626–1709
- 6 Kontogeorgis GM, Folas GK. *Thermodynamic Models for Industrial Applications: From Classical and Advanced Mixing Rules to Association Theories*. Chichester: John Wiley & Sons, 2010
- 7 Goodwin ARH, Sandler SI. Mixing and combining rules. In: Goodwin ARH, Sengers JV, Peters CJE, Eds. *Applied Thermodynamics of Fluids*. Cambridge: Royal Society of Chemistry/IUPAC & IACT, 2010
- 8 Stone AJ. *Science*, 2008, 321: 787–789
- 9 Jacob NI. *Intermolecular and Surface Forces*. 3rd ed. New York: Academic Press, 2011
- 10 Stone AJ. *The Theory of Intermolecular Forces*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2013
- 11 Hao Y, Chen CC. *Ind Eng Chem Res*, 2019, 58: 12773–12786
- 12 Kontogeorgis GM, Privat R, Jaubert JN. *J Chem Eng Data*, 2019, 64: 4619–4637
- 13 Laar JJ. *Z für Physikalische Chem*, 1910, 72U: 723–751
- 14 Hildebrand JH. *J Am Chem Soc*, 1929, 51: 66–80
- 15 Hildebrand JH. *J Am Chem Soc*, 1915, 37: 970–978
- 16 Scatchard G. *Chem Rev*, 1931, 8: 321–333
- 17 Barton AFM. *Pure Appl Chem*, 1985, 57: 905–912
- 18 Arunan E, Desiraju GR, Klein RA, Sadlej J, Scheiner S, Alkorta I, Clary DC, Crabtree RH, Dannenberg JJ, Hobza P, Kjaergaard HG, Legon AC, Mennucci B, Nesbitt DJ. *Pure Appl Chem*, 2011, 83: 1637–1641
- 19 Liu CY, Han LX, Yuan YF. *J Phys Chem*, 2026, doi: 10.1021/acs.jpcc.6c03060

- 20 Wang SC. *Phys Z*, 1927, 30: 3228–3235
- 21 London F. *Zeitschrift für Physik*, 1930, 60: 491–527
- 22 London F. *Zeitschrift für Physik*, 1930, 63: 245–279
- 23 London F. *Trans Faraday Soc*, 1937, 33: 8b
- 24 Berthelot D. *C R Acad Sci Paris*, 1898, 126: 1703–1706
- 25 Hildebrand JH. *J Am Chem Soc*, 1916, 38: 1452–1473
- 26 Hansen CM. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2007
- 27 Hildebrand JH. *Chem Rev*, 1949, 44: 37–45
- 28 Ungerer P, Wender A, Demoulin G, Bourasseau É, Mougin P. *Mol Simul*, 2004, 30: 631–648
- 29 Delhommelle J, Millié P. *Mol Phys*, 2001, 99: 619–625
- 30 Haslam AJ, Galindo A, Jackson G. *Fluid Phase Equilib*, 2008, 266: 105–128
- 31 Grabowski SJ. *Hydrogen Bonding: New Insights*. Dordrecht: Springer Dordrecht, 2006
- 32 Gilli G, Gilli P. *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. Oxford: Oxford University Press, 2009
- 33 Kamlet MJ, Taft RW. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 377–383
- 34 Taft RW, Kamlet MJ. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 2886–2894
- 35 Lamarche O, Platts JA. *Phys Chem Chem Phys*, 2003, 5: 677–684
- 36 Yuan YF, Zhang JM, Zhang BQ, Liu JJ, Zhou Y, Du MX, Han LX, Xu KJ, Qiao X, Liu CY. *Phys Chem Chem Phys*, 2021, 23: 21893–21900
- 37 Du MX, Yuan YF, Zhang JM, Liu CY. *Macromolecules*, 2022, 55: 4578–4588
- 38 Du MX, Xu KJ, Han LX, Wang SR, Zhu WR, Liu CY. *Macromolecules*, 2025, 58: 11076–11087
- 39 Abboud JLM, Notari R. *Pure Appl Chem*, 1999, 71: 645–718
- 40 Reichardt C. *Chem Rev*, 1994, 94: 2319–2358
- 41 Kamlet MJ, Abboud JLM, Abraham MH, Taft RW. *J Org Chem*, 1983, 48: 2877–2887
- 42 Marcus Y. *Chem Soc Rev*, 1993, 22: 409–416
- 43 Abraham MH, Ibrahim A, Zissimos AM. *J Chromatogr A*, 2004, 1037: 29–47
- 44 Vitha M, Carr PW. *J Chromatogr A*, 2006, 1126: 143–194
- 45 Barton AFM. *Handbook of Polymer-Liquid Interaction Parameters and Solubility Parameters*. New York: CRC Press, 1991
- 46 Thakral S, Thakral NK. *J Pharm Sci*, 2013, 102: 2254–2263
- 47 Solomonov BN, Novikov VB, Varfolomeev MA, Mileshko NM. *J Phys Org Chem*, 2005, 18: 49–61
- 48 Hildebrand JH. *Science*, 1936, 83: 21–24
- 49 Hildebrand JH. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 194
- 50 Han LX, Du MX, Liu CY. *Polymer*, 2026, 362: 130494
- 51 Zhang Y, Ying L, Wang Z, Wang Y, Xu Q, Li C. *Polymer*, 2021, 234: 124246
- 52 Jessop PG, Jessop DA, Fu D, Phan L. *Green Chem*, 2012, 14: 1245–1259
- 53 Mainkar P, Ray A, Chandrasekhar S. *ACS Omega*, 2024, 9: 7271–7276
- 54 Winterton N. *Clean Techn Environ Policy*, 2021, 23: 2499–2522
- 55 Pestana SC, Machado JN, Pinto RD, Ribeiro BD, Marrucho IM. *Green Chem*, 2021, 23: 9460–9464
- 56 Winterton N. *J Mater Chem*, 2006, 16: 4281–4293
- 57 Ueki T, Watanabe M. *Bull Chem Soc Jpn*, 2012, 85: 33–50
- 58 Ueno K, Fukai T, Nagatsuka T, Yasuda T, Watanabe M. *Langmuir*, 2014, 30: 3228–3235
- 59 Du MX, Yuan YF, Zhang JM, Liu JJ, Liu CY. *Phys Chem Chem Phys*, 2024, 26: 16942–16946
- 60 Du MX, Han LX, Wang SR, Xu KJ, Zhu WR, Qiao X, Liu CY. *ChemPhysChem*, 2023, 24: e202300292
- 61 Van Krevelen DW. *Properties of Polymers*. 4th ed. Elsevier, 2009
- 62 Smith GD, Bedrov D. *J Phys Chem B*, 2003, 107: 3095–3097
- 63 Schwager F, Marand E, Davis RM. *Macromolecules*, 1997, 30: 1449–1456
- 64 Schild HG, Muthukumar M, Tirrell DA. *Macromolecules*, 1991, 24: 948–952
- 65 Amiya T, Hirokawa Y, Hirose Y, Li Y, Tanaka T. *J Chem Phys*, 1987, 86: 2375–2379

- 66 Mukherji D, Marques CM, Kremer K. *Annu Rev Condens Matter Phys*, 2020, 11: 271–299
- 67 Mukherji D, Wagner M, Watson MD, Winzen S, de Oliveira TE, Marques CM, Kremer K. *Soft Matter*, 2016, 12: 7995–8003
- 68 Mukherji D, Marques CM, Stuehn T, Kremer K. *J Chem Phys*, 2015, 142: 114903
- 69 Mukherji D, Marques CM, Kremer K. *Nat Commun*, 2014, 5: 4882
- 70 Mukherji D, Kremer K. *Macromolecules*, 2013, 46: 9158–9163
- 71 Bolen DW, Rose GD. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 339–362
- 72 Dill KA, MacCallum JL. *Science*, 2012, 338: 1042–1046
- 73 Canchi DR, García AE. *Annu Rev Phys Chem*, 2013, 64: 273–293
- 74 Greenhalgh DJ, Williams AC, Timmins P, York P. *J Pharm Sci*, 1999, 88: 1182–1190
- 75 Mohammad MA, Alhalaweh A, Velaga SP. *Int J Pharm*, 2011, 407: 63–71
- 76 Just S, Sievert F, Thommes M, Breitzkreutz J. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85: 1191–1199
- 77 Forster A, Hempenstall J, Tucker I, Rades T. *Int J Pharm*, 2001, 226: 147–161
- 78 Jallouli Y, Willart JF, Siepmann F, Descamps M, Danede F, Siepmann J. *J Drug Deliver Sci Tech*, 2015, 30: 397–407
- 79 Livecchi L, McAuley WJ, Kerai-Varsani L. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 169: 125–133
- 80 Ueda K, Okada H, Zhao Z, Higashi K, Moribe K. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119300
- 81 Kestur US, Taylor LS. *CrystEngComm*, 2010, 12: 2390–2397
- 82 Senta-Loys Z, Bourgeois S, Pailler-Mattei C, Agusti G, Briançon S, Fessi H. *J Pharmacy Pharmacol*, 2017, 69: 582–592
- 83 Mistry P, Amponsah-Efah KK, Suryanarayanan R. *Cryst Growth Des*, 2017, 17: 2478–2485
- 84 Mistry P, Suryanarayanan R. *Cryst Growth Des*, 2016, 16: 5141–5149
- 85 Amponsah-Efah KK, Mistry P, Eisenhart R, Suryanarayanan R. *Mol Pharm*, 2021, 18: 174–186
- 86 van Eerdenbrugh B, Taylor LS. *CrystEngComm*, 2011, 13: 6171
- 87 Wegiel LA, Mauer LJ, Edgar KJ, Taylor LS. *J Pharmacy Pharmacol*, 2014, 66: 244–255
- 88 Trasi NS, Taylor LS. *CrystEngComm*, 2012, 14: 5188–5197
- 89 van Eerdenbrugh B, Taylor LS. *Mol Pharm*, 2010, 7: 1328–1337
- 90 Aso Y, Yoshioka S, Miyazaki T, Kawanishi T. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 61–64
- 91 Xiang TX, Anderson BD. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 178–186
- 92 Ousset A, Chavez PF, Meeus J, Robin F, Schubert M, Somville P, Dodou K. *Pharmaceutics*, 2018, 10: 29–54
- 93 Warren DB, Bergström CAS, Benameur H, Porter CJH, Pouton CW. *Mol Pharm*, 2013, 10: 2823–2848
- 94 Dedroog S, Huygens C, Van den Mooter G. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 135: 1–12
- 95 Trivino A, Gumireddy A, Meng F, Prasad D, Chauhan H. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45: 1277–1291
- 96 Trasi NS, Taylor LS. *Cryst Growth Des*, 2012, 12: 3221–3230
- 97 Djuris J, Milovanovic S, Medarevic D, Dobricic V, Dapčević A, Ibric S. *Int J Pharm*, 2019, 554: 190–200

Molecular thermodynamics: effect of hydrogen-bonding interactions

Lin-Xue Han^{1,2}, Ya-Fei Yuan^{1,2}, Chen Ji^{1,2}, Ming-Xuan Du^{1,2}, Chen-Yang Liu^{1,2*}

¹ CAS Key Laboratory of Engineering Plastics, Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

*Corresponding author (email: liucy@iccas.ac.cn)

Abstract: Intermolecular interactions determine the condensed-phase properties of substances and the thermodynamic behavior of solutions. In the regular solution theory, the cross-interaction energy is calculated using the Berthelot geometric-mean combining rule. However, this approach is unable to describe specific interactions such as hydrogen bonding (H-bonding) interactions, which have features of directionality and complementarity, and therefore its predictions fail for many polar or H-bonding molecular systems. In the present work, a thermodynamic theoretical framework for H-bonding interactions is established according to new principles of H-bonding intermolecular interactions. The core concepts are: (1) The H-bonding is the electrostatic complementary interaction between the donor monopole (α) and the acceptor monopole (β). H-bonding interaction energy is proportional to the product of two parameters $\alpha\beta$. (2) For two dissimilar molecules (A and B), the H-bonding cross-interaction energy is expressed as the sum of two terms, $\alpha_A\beta_B + \alpha_B\beta_A$. This new combining rule is evidently different from the classical geometric-mean rule. (3) The H-bonding contribution to the enthalpy of mixing is proportional to $\Delta\alpha\Delta\beta$. Finally, the total enthalpy of mixing consists of two modes: the van der Waals contribution and the specific interaction contribution. These intermolecular H-bonding interaction rules and the dual-mode theory of the enthalpy of mixing provide significant corrections to the theoretical framework of molecular thermodynamics.

Keywords: intermolecular interactions, regular solution theory, hydrogen bonding, solution thermodynamics

doi: [10.1360/SSC-2026-0055](https://doi.org/10.1360/SSC-2026-0055)