

《计算机辅助药物设计》课程思政 教学设计



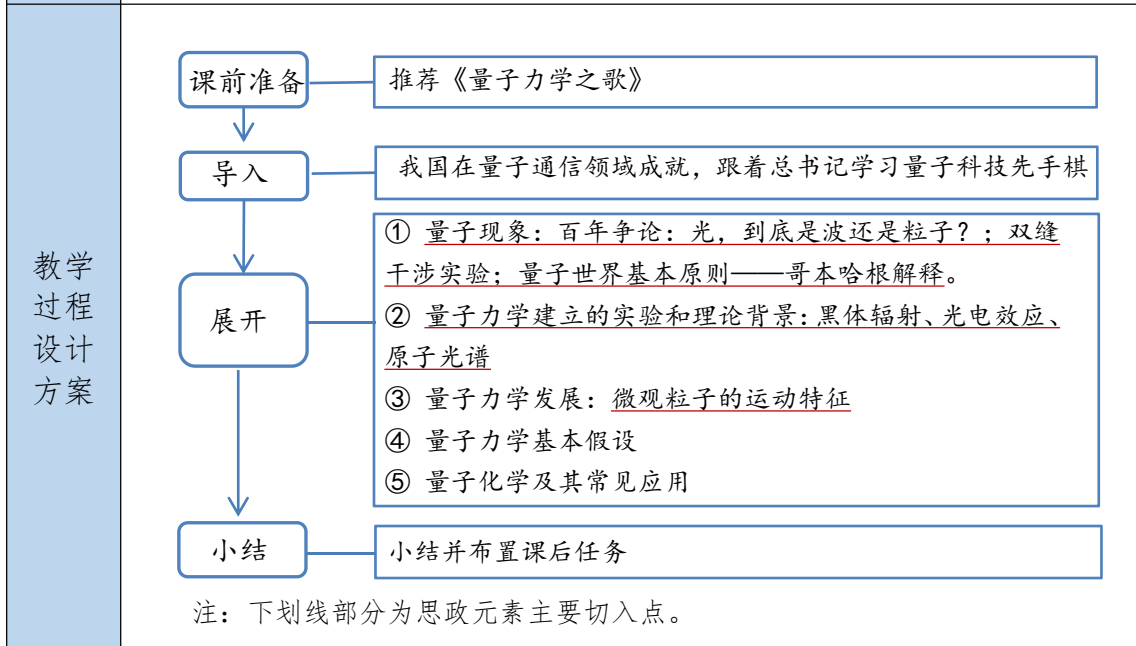
学 校	西北农林科技大学
学 院	化学与药学院
教 研 室	化学信息学教研室
任 课 教 师	李定
面 向 专 业	应用化学、化学生物学、制药

课程说明			
授课题目	药物设计的量子化学计算基础	所属课程	计算机辅助药物设计
课程编码	3274045	课程性质	选修课/理论课
授课对象	应用化学、化学生物学等	授课时长	讲授 3 学时
使用教材	《计算机辅助药物设计基础》，李定、高锦明主编，西北农林科技大学出版社，2018.		
课程简介	<p>从 20 世纪 90 年代以后，随着计算机技术的发展以及药物化学、分子生物学和计算化学的发展，计算机辅助药物分子设计（CADD）已经发展成为一门完善和新兴的研究领域。同时，CADD 的发展和应用，也大大促进了药物设计和新药开发的效率。CADD 已经成为合理药物设计中不可或缺的一环，在药物设计中起着越来越重要的作用。因此，CADD 方法的理论和应用研究具有非常重要的现实意义。本课程是一门化学与生命科学和计算机图形学等相关交叉融合发展而成的交叉学科，以创新新药的研究为导向，主要介绍药物设计的基本原理、策略与方法。通过这门课程的教学，使学生了解新药研究和开发的程序，熟悉新药（先导化合物）发现途径，掌握药物设计与发现的基本原理、策略与方法，了解学科的发展方向，培养创新思维和独立性，成为新药研究与开发的开拓型人才，毕业后能适应 21 世纪我国新药研究开发的需要。</p>		
教学分析			
教学内容分析	<p>量子力学是 20 世纪物理学划时代的里程碑之一，直接推动了核能、激光和半导体等现代技术的创新。2020 年 10 月 16 日，中共中央政治局就量子科技研究和应用前景举行第二十四次集体学习。习近平总书记指出“要充分认识推动量子科技发展的重要性和紧迫性，加强量子科技发展战略谋划和系统布局，把握大趋势，下好先手棋”。培养懂量子科学的人才是下好量子“先手棋”的重要部分。</p> <p>将量子力学的基本原理和方法应用于化学问题的研究逐渐形成了量子化学这一门基础科学，它是计算机辅助药物设计的三大理论基础之一。量子化学计算的本质——求解薛定谔方程，对薛定谔方程求解的不同处理及对近似的不断改善中逐渐发展出了各种量子化学计算方法：主要包括从头算方法，半经验方法和密度</p>		

	<p>泛函方法。本节课以电子双干涉实验—薛定谔的猫—量子力学基本假设为主线，介绍量子力学发展史上众多代表性科学家及其观念，特别是我国“墨子”号首席科学家潘建伟院士团队实现的多光子的薛定谔猫态研究，实现在历史故事和科学发展中培养学生的辩证唯物主义世界观，增强学生逻辑推理、归纳与演绎和实验等科学观，培养学生的责任感和使命感，引导学生献身科学研究事业；介绍量子化学方法及其在计算机辅助药物设计中常见的应用，使学生掌握基本的量子化学计算知识。</p>
学情分析	<p>学生在本节量子化学计算基础学习前，没有系统的学习结构化学或者量子化学知识，仅在有机化学和无机分析化学中断断续续地接触过些许量子化学知识，基础不足。而量子化学作为一门独立学科，内容深奥，涉及众多的理论公式，为学生学习理解量子化学带来了困难。为此，本节从“光，到底是波还是粒子？”这一百年争论及电子双干涉实验出发，从众多科学家的故事中引出课程的学习，对理论公式不做过多的讲解，重点强调理论内涵及理论计算思想，以在有限的课时内使学生对量子化学的基本知识有所了解，提升学生的学习兴趣，增强学生逻辑推理、归纳与演绎和实验等科学观。</p>
教学目标	<p>1. 知识目标</p> <ol style="list-style-type: none">1) 了解：量子力学建立的实验和理论背景；量子力学五大基本假设。2) 理解：量子化学计算的本质——求解薛定谔方程，对薛定谔方程求解的不同处理及对近似的不断改善中逐渐发展出了各种量子化学计算方法。3) 应用：能够运用相关知识，并在查阅相关文献资料的基础上，选择合适的量子化学方法和基组。 <p>2. 能力目标</p> <ol style="list-style-type: none">1) 初步掌握基本的量子化学计算技能。2) 逻辑推理、归纳与演绎和实验等科学思维和能力。 <p>3. 情感目标</p> <ol style="list-style-type: none">1) 增强学生基本的量子科学观和辩证唯物观。2) 培养学生的责任感和使命感，勇于追求真理，为国家的建设事业贡献力量。

<p>教学重点和难点</p>	<p>1.教学重点：</p> <p>1) 量子力学基础。</p> <p>2) 量子化学计算方法。</p> <p>3) 量子化学计算在计算机辅助药物设计中常见的应用。</p> <p>2.教学难点：</p> <p>量子力学常运用数学方法对实验中观测到的微观粒子行为进行描述，是真正的科学。因此，学习量子力学需要一定的数学门槛，同时这些微观粒子的行为也不容易在日常生活中建立直观的经验，这就使得量子力学成为了一门普通人难以掌握的学科。具体到本节教学中会涉及较多的理论数学公式，为了使她能较好的接受基础知识，对理论公式的推导不作讲解，仅强调物理内涵。</p>
<p>教学实施</p>	
<p>教学方法和手段</p>	<p>1.教学方法：</p> <p>采用“问题引导-启发思考—共同分析—构建知识”的教学模式，以问题为导向，通过共同探讨，启发思维，达到教学目标。。</p> <p>2.教学手段：</p> <p>视频+多媒体课件+板书</p>
<p>课程思政元素</p>	<p>(1) 归纳、演绎和实验的科学思维：量子力学的发展史处处闪烁着科学思维的火花。对于黑体辐射、光电效应等，先介绍新发现的实验现象，然后介绍科学家是如何根据实验现象归纳总结出规律；而得布罗意波的介绍，是先给出假说，后面才提到有科学家提供了实验证据。</p> <p>(2) 量子科学和辩证唯物观：自从1900年普朗克发明「Quantum」这个单词至今，量子一直是哲学辩论会的重要题材。唯心主义认为：量子力学的「观测导致塌缩」就是唯心主义的铁证！唯物主义认为：只要微观粒子处于「可能被精确测量」的环境下，它就会自动塌缩，并不需要等待「观察者」就位。归根到底，量子实验仍然是不以主观意志为转移的。在围绕双缝干涉现象的解释中，坚持辩证唯物观，批判唯心主义。</p> <p>(3) 追求真理，使命担当：围绕“光，到底是波还是粒子”的百年争论，许多科学家敢于挑战权威，追求真理，量子力学才不断的发展。而尽管量子力学</p>

发展了 100 多年，如潘建伟院士所说“量子力学为什么会这么奇怪，这个基本问题根本没有解决，我们可能还处于出发点上。”回应习近平总书记下好量子科技先手旗的号召，鼓励学生要学好量子化学基础，勇于追求真理，为国家的建设事业贡献力量。



教学过程的组织

教学环节	教学内容	教学组织
课前准备 (~5 min)	播放《量子力学之歌》	课前向学生推荐《量子力学之歌》，《猫，爱因斯坦，密码学》
课程导入 (3 min)	 <p>2016年8月16日，世界第一颗量子通信卫星「墨子号」从酒泉发射升空。跟着习大大下量子科技“先手棋”</p>	<p>讲述：中国在量子通信领域的研究喜报频传。</p> <p>2020年10月16日，中共中央政治局就量子科技研究和应用前景举行第二十四次集体学习，习近平总书记主持学习。</p> <p>总书记指出“要充分认识推动量子科技发展的重要性和紧迫性，加强量子科技发展战略谋划和系统布局，把握大趋势，下好先手</p>

		<p>棋。”</p> <p>提问：量子 or 量子力学是什么？</p>
<p>内容提要 (1 min)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 百年争论：光，到底是波还是粒子 2. 量子论建立的实验和理论背景 3. 量子力学发展：实物粒子的波粒二象性 4. 量子力学基本假设 5. 量子化学方法 6. 量子化学计算的常见应用 	<p>简要介绍本单元教学内容，强调教学目标。</p>
<p>课程展开 (30 min)</p>	<p>百年争论：光，到底是波还是粒子？</p>  <p>早期研究光的人就可以分为两个阵营</p> <p>波派：惠更斯、托马斯·杨、麦克斯韦、赫兹 粒派：牛顿、爱因斯坦、普朗克</p> <p>观看视频：双缝干涉实验</p>  <p>一个颠覆世界观的实验</p> <p>双缝干涉实验</p> <p>https://haokan.baidu.com/v?pd=wisenatural&vid=15366756159632685651</p>	<p>互动：引导学生证明光是波或者粒子，分享一些著名科学家的观点，鼓励学生不盲从权威，勇于追求真理。</p> <p>观看视频</p> <p>提问：如果光是波或粒子，双缝干涉实验会产生什么实验现象及怎样解释？</p>



玻尔

量子世界的三大基本原则：

态叠加原理：在量子世界，一切事物可以同时处于不同的状态（叠加态），各种可能性并存。

测不准原理：叠加态是不可能精确测量的。



海森堡

观察者原理：虽然一切事物都是多种可能性的叠加，但是只要进行观测，必然看到一个确定无疑的状态，至于到底看到哪个态则是随机的，其概率高低取决于叠加态中哪个态的成分居多。

只要量子处于“可能被精确测量的环境下”量子就会由叠加态变为确定态，即塌缩。

一只猫的拷问——「薛定谔的猫」



多光子的薛定谔猫态——量子纠缠

2004 年，潘建伟团队首次实现了 5 个光子的多光子的薛定谔猫态。



2012 年，该团队实现的 8 光子的多光子的薛定谔猫态。

讲述：「双缝干涉」实验的哥本哈根解释：没装摄像头：光子在未观测的情况下处于「多种可能性并存」的叠加态，以 50% 的概率同时通过了左缝和右缝，形成干涉条纹；装上摄像头：光子被观测后只能处于一个态，不能神奇地同时穿双缝了，所以干涉条纹就消失了。

讲述：薛定谔的猫

讨论：猫引发的唯心、唯物主义的
大辩论

唯心主义：量子力学的「观测导致塌缩」就是唯心主义的铁证！

唯物主义：只要微观粒子处于「可能被精确测量」的环境下，它就会自动塌缩，并不需要等待「观察者」就位。



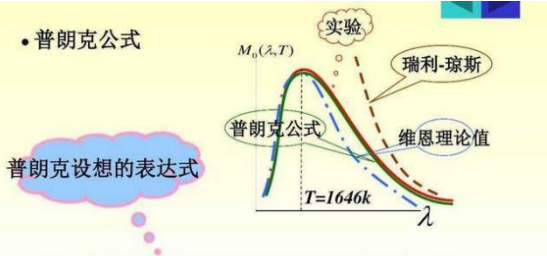
归根到底，量子实验仍然是不以主观意志为转移的。

讲述：潘建伟院士团队实现了多光子叠加态——薛定谔猫态。

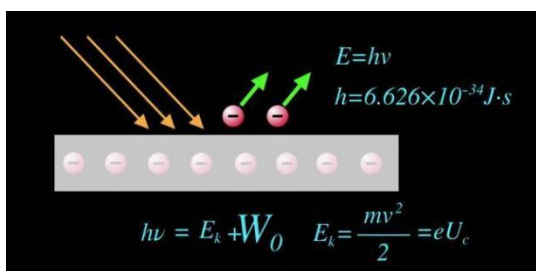
提问：回顾了量子力学的百年争论，你懂什么是量子力学么？

讲述：为何会有量子叠加、量子纠缠这些奇异的现象尚无答案。

100 年前，量子力学的祖师爷玻尔说：如果谁没有被量子力学惊到，那他肯定不懂量子力学。爱

		<p>因斯坦：我思考量子力学的时间百倍于广义相对论，但依然不明白。造出第一颗原子弹的费曼更直接：没有人懂量子力学！</p> <p>“量子力学为什么会这么奇怪，这个基本问题根本没有解决，我们可能还处于出发点上。对我来说，为什么会有量子纠缠，是最深层次的东西，我始终没有忘记。我把实验做下去，将来可能搞明白。”潘建伟说。</p> <p>人类追求真理的脚步从不停息！</p>
<p>课程展开 (10 min)</p>	<p>量子论建立的实验和理论背景</p> <p>☆ 经典物理学遇到了难题 19世纪末，物理学理论（经典物理学）已相当完善：</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆Newton力学 ◆Maxwell电磁场理论 ◆Gibbs热力学 ◆Boltzmann统计物理学 <p>“难题一”：黑体辐射(Black-body radiation)</p> <p>“难题二”：光电效应(The photoelectric effect)</p> <p>“难题三”：原子光谱(Atomic spectra)</p> <p>黑体辐射(Black-body radiation)</p> <p>普朗克(Max Planck)能量量子化假设</p>  <p>• 1900年，Planck假定，黑体中原子或分子辐射能量时作简谐振动，只能发射或吸收频率为ν、能量为$\epsilon=h\nu$的整数倍的不连续的能量，即振动频率为ν的振子，发射的能量只能是$0h\nu, 1h\nu, 2h\nu, \dots, nh\nu$ (n为整数)。</p> <p>• Planck常数, $h = 6.626 \times 10^{-34} \text{J}\cdot\text{s}$</p> <p>• 普朗克公式</p>  <p>普朗克设想的表达式</p> $M_{\lambda}(T) = \frac{2\pi hc^2}{\lambda^5} \left(e^{hc/\lambda kt} - 1 \right)^{-1}$	<p>讲述：经典物理学遇到了难题</p> <p>讲述：普朗克提出的量子化假说成功解释了黑体（钢水）辐射</p> <p>强调：能量量子化，首次提出量子概念</p> <p>强调：归纳在量子力学发展前的应用。</p> <p>（实验）现象—归纳—物理数学公式—解释其他（实验）现象</p>

光电效应(The photoelectric effect)



爱因斯坦(Albert Einstein)光子学说

- 1905年, Einstein在Planck能量量化的启发下, 提出光子说:
- ★光是一束光子流, 每一种频率的光其能量都有一个最小单位, 称为光子, 光子的能量与其频率成正比: $\epsilon = h\nu$
 - ★光子不但有能量, 还有质量 (m), 但光子的静止质量为零。根据相对论的质能联系定律 $\epsilon = mc^2$, 光子的质量为: $m = h\nu/c^2$, 不同频率的光子具有不同的质量。
 - ★光子具有一定的动量: $p = mc = h\nu/c = h/\lambda$ ($c = \lambda\nu$)
 - ★光的强度取决于单位体积内光子的数目 (光子密度)



光的波粒二象性:

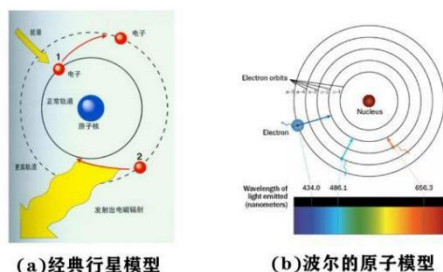
$$\epsilon = h\nu, p = h/\lambda$$

讲述: 爱因斯坦光子学说

强调: 光的波粒二象性

强调: 普朗克的量子化假说和爱因斯坦的光子假说都成为了量子力学的基石

原子光谱(Atomic spectra)



(a) 经典行星模型

(b) 波尔的原子模型

回顾: 玻尔的原子模型解释原子光谱

强调: 旧量子理论成功解释了许多经典物理学无法解释的实验现象, 冲破了经典物理学中能量连续变化的束缚, 但是仍然具有很多局限性, 比如量子化的条件无理论基础, 比较生硬。

量子力学发展: 实物粒子的波粒二象性

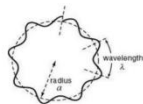
德布罗意物质波



德布罗意

德布罗意物质波

任何物体都伴随以波, 不可能将物体的运动和波的传播分拆开来



动量与波长之间的关系:

$$\lambda = \frac{h}{p}$$

能量与频率之间的关系:

$$E = h\nu$$

课程展开 (5 min)

讲述: 德布罗意物质波。

得布罗意在光有波粒二象性的启示下, 提出微观粒子也具有波粒二象性的假说。

强调: 演绎是由一般到个别。演绎法助人探求“未知”, 指向“知新”。正是演绎法, 让得布罗意取得了成功。

	 <p>几率波与测不准原理</p> <p>波恩 (Born) 认为, 实物微粒波是几率波: 在空间任一点上, 波的强度和粒子出现的几率成正比。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 实物微粒的波性和微粒行为的统计性联系在一起, 没有象机械波 (介质质点的振动) 那样直接的物理意义, 实物微粒波的强度反映粒子出现几率的大小。 • 对实物微粒性的理解也要区别于服从Newton力学的粒子, 实物微粒的运动没有可预测的轨迹。 • 一个粒子不能形成一个波, 但从大量粒子的衍射图像可揭示出粒子运动的波性和这种波的统计性。 • 原子和分子中电子的运动可用波函数描述, 而电子出现的几率密度可用电子云描述。 <p>海森堡</p> <p>测不准原理: 一个粒子不能同时具有确定的坐标和动量。</p> $\Delta x \Delta p \geq \frac{h}{4\pi}$ <p>测不准原理是由微观粒子本身特性决定的物理量间相互关系的原理, 反映的是物质的波性, 并非仪器精度不够。</p>	<p>讲述: 得布罗意假说的正确性。戴维逊和革末的电子衍射实验</p> <p>讲述: 实物微粒波是几率波</p> <p>强调: “概率”</p> <p>讲述: 测不准原理</p>
<p>课程展开 (20 min)</p>	<p>量子理论的释义——量子力学基本假设</p>  <p>量子力学基本假设 I</p> <ul style="list-style-type: none"> • 假设 I : 对于一个微观体系, 它的状态和有关情况可用波函数 $\Psi(x, y, z, t)$ 表示。Ψ是体系的状态函数, 是体系中所有粒子的坐标和时间的函数。 <p>由于空间某点波的强度与波函数绝对值的平方成正比, 在该点附近找到粒子的几率正比于 $\Psi^2 = \Psi^* \Psi$, 用波函数Ψ描述的波为几率波。</p> <p>Ψ必须满足三个条件: 单值, 连续, 平方可积</p> <p>例. 指出下列函数是否符合品优波函数的定义?</p>  <p>答: 均不符合</p>	<p>讲述: 量子力学是描述微观体系遵循的规律的科学。主要内容建立在“五大基本假设”之上。</p> <p>强调: 量子力学基本假设都可以用数学公式表达, 它们建立于: 量子态的描述和统计诠释、运动方程、观测物理量之间的对应规则、测量公设、全同粒子公设等基础上。</p> <p>讲述: 量子力学基本假设I——波函数和微观粒子运动状态的描述</p> <p>提问: 指出下列函数是否符合品优波函数的定义?</p>

量子力学基本假设II

假设II：对一个微观体系的每个可观测的力学量，都对应着一个线性自轭算符。

- 算符：对某一函数进行运算，规定运算操作性质的符号。如： \sin, \log
- 线性算符： $\hat{A}(\psi_1 + \psi_2) = \hat{A}\psi_1 + \hat{A}\psi_2$
- 自轭算符： $\int \psi_1^* \hat{A} \psi_1 d\tau = \int \psi_1 (\hat{A} \psi_1)^* d\tau$
或 $\int \psi_1^* \hat{A} \psi_2 d\tau = \int \psi_2 (\hat{A} \psi_1)^* d\tau$

力学量与算符的对应关系如下表：

力学量	算符	力学量	算符
位置 x	$\hat{X} = X$	势能 V	$\hat{V} = V$
动量的 x 轴分量 p_x	$\hat{p}_x = -\frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\partial}{\partial x}$	动能 $T = p^2/2m$	$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2$
角动量的 z 轴分量 $M_z = xp_y - yp_x$	$\hat{M}_z = -\frac{i\hbar}{2\pi} \left(x \frac{\partial}{\partial y} - y \frac{\partial}{\partial x} \right)$	总能量 $E = T + V$	$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + \hat{V}$

Hamilton算符 Laplace算符

量子力学基本假设III

假设III：若某一力学量 A 的算符 \hat{A} 作用于某一状态函数 ψ 后，等于某一常数 a 乘以 ψ ，即 $\hat{A}\psi = a\psi$ ，那么对 ψ 所描述的这个微观体系的状态，其力学量 A 具有确定的数值 a ， a 称为力学量算符 \hat{A} 的本征值， ψ 称为 \hat{A} 的本征态或本征函数， $\hat{A}\psi = a\psi$ 称为 \hat{A} 的本征方程。

- * 自轭算符的本征值 a 一定为实数；
- * 对于一个微观体系，自轭算符 \hat{A} 给出的本征函数组 $\psi_1, \psi_2, \psi_3, \dots$ 形成一个正交、归一的函数组。
- 归一性：粒子在整个空间出现的几率为1。即 $\int \psi_i^* \psi_i d\tau = 1$
- 正交性： $\int \psi_i^* \psi_j d\tau = 0$ 。

薛定谔 (Schrödinger) 方程

微观粒子的运动状态用波函数 ψ 描述， ψ 满足薛定谔方程

$$\hat{H} \Psi(x, y, z, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t}$$

\hat{H} 为体系Hamiltonian能量算符，包含动能和势能

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V(\mathbf{r})$$

薛定谔 (Schrödinger) 方程

微观粒子的运动状态用波函数 ψ 描述， ψ 满足薛定谔方程

$$\hat{H} \Psi(x, y, z, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t}$$

当体系的势能项 V 中，不含时间变量 t ，体系的势能不随时间变化亦即体系的哈密顿量 H 不随时间变化，这种状态称为定态。此时其本征方程为定态薛定谔方程，其本征值 E 为体系可以测量的能量值，其本征函数 ψ 为与体系的本征值 E 对应的定态波函数。

$$\hat{H}\psi = E\psi, \text{ 即 } \left(-\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + \hat{V} \right) \psi = E\psi$$

讲述：量子力学基本假设II——微观体系的力学量和算符

提示：对于任一力学量 M ，均可用坐标 q 、时间 t 和动量 P 的函数表示 $M=M(q, P, t)$

强调：Hamilton 算符和 Laplace 算符

讲述：量子力学基本假设III——本征态、本征值和本征方程

讲述：薛定谔 (Schrödinger) 方程

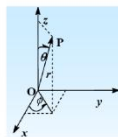
强调：量子力学最核心的问题就是要解决波函数如何随着时间演化，以及在各种具体情况下找出描述体系状态的各种可能的波函数。薛定谔 (Schrödinger) 方程量子力学最重要最基本的方程。

	<p>量子力学基本假设IV</p> <p>假设IV：若$\psi_1, \psi_2 \dots \psi_n$为某一微观体系的可能状态，由它们线性组合</p> $\psi = c_1\psi_1 + c_2\psi_2 + \dots + c_n\psi_n = \sum_i c_i\psi_i, \quad c_1, c_2, \dots, c_n \text{ 为任意常数}$ <p>所得的ψ也是该体系可能的状态。</p> <p>□ 组合系数c_i的大小反映ψ_i贡献的多少。 例如，为适应原子周围势场的变化，原子轨道通过线性组合，所得的杂化轨道（sp, sp², sp³等）也是该原子中电子可能存在的状态。</p> <p>□ 本征态的力学量的平均值 设与$\psi_1, \psi_2 \dots \psi_n$对应的本征值分别为$a_1, a_2, \dots, a_n$，当体系处于状态$\psi$并且$\psi$已归一化时，可由下式计算力学量的平均值$\langle a \rangle$（对应于力学量A的实验测定值）：</p> $\langle a \rangle = \int \psi^* \hat{A} \psi d\tau = \int \left(\sum_i c_i^* \psi_i^* \right) \hat{A} \left(\sum_j c_j \psi_j \right) d\tau = \sum_i c_i ^2 a_i$ <p>□ 非本征态的力学量的平均值 若状态函数ψ不是力学量A的算符\hat{A}的本征态，当体系处于这个状态时，$\hat{A}\psi \neq a\psi$，但这时可用积分计算力学量的平均值：</p> $\langle a \rangle = \int \psi^* \hat{A} \psi d\tau$ <p>量子力学基本假设V</p> <ul style="list-style-type: none"> • 假设V：在同一原子轨道或分子轨道上，至多只能容纳两个自旋相反的电子。或者说，两个自旋相同的电子不能占据相同的轨道。 • 表述二：描述多电子体系轨道运动和自旋运动的全波函数，交换任两个电子的全部坐标（空间坐标和自旋坐标），必然得出反对称的波函数。 <p>两个推论：</p> <ol style="list-style-type: none"> ① Pauli不相容原理：多电子体系中，两自旋相同的电子不能占据同一轨道，即，同一原子中，两电子的量子数不能完全相同； ② Pauli排斥原理：多电子体系中，自旋相同的电子尽可能分开、远离。 <ul style="list-style-type: none"> • 费米子：遵循泡利原理（自旋量子数为半整数）的粒子。如，电子、质子、中子等。 $\psi(q_1, q_2, \dots, q_n) = -\psi(q_2, q_1, \dots, q_n)$ • 玻色子：不遵循泡利原理（自旋量子数为整数）的粒子。如，光子、π介子、氦、α粒子等。 $\psi(q_1, q_2, \dots, q_n) = \psi(q_2, q_1, \dots, q_n)$ 	<p>讲述：量子力学基本假设IV——态叠加原理</p> <p>讲述：量子力学基本假设V——Pauli不相容原理</p>
<p>课程展开 (25 min)</p>	<p>量子化学方法</p> <p>量子化学简介</p> <p>将量子力学的基本原理和方法应用于化学问题的研究逐渐形成了量子化学 (quantum chemistry, 简称QC)</p> <p>量子化学的本质是求解薛定谔 (Schrödinger) 方程</p> $\hat{H} \Psi(x, y, z, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t}$ <p>定态薛定谔方程：$\hat{H}\psi = E\psi$, 即 $\left(-\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + \hat{V} \right) \psi = E\psi$</p>  <p>大部分物理问题和所有化学问题在原理上已经解决，剩下的是求解薛定谔方程——狄拉克</p>	<p>讲述：量子化学的本质是求解薛定谔 (Schrödinger) 方程</p> <p>强调：化学研究所讨论的状态往往是定态，即几率密度分布不随时间而改变状态。</p>

单电子薛定谔方程的求解

有精确解—量子力学原子轨道波函数的来源

$$\left[\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \right] \psi(x, y, z) = E\psi(x, y, z)$$



$$-\frac{\hbar^2}{2m} \left[\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin\theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin\theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2\theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \right] \psi(r, \theta, \phi)$$

$$-\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \psi(r, \theta, \phi) = E\psi(r, \theta, \phi) \quad \text{球极坐标、变量分离可精确求解}$$

$$\psi = \psi(r, \theta, \phi) = R(r)\Theta(\theta)\Phi(\phi)$$

$$\Phi(\phi) : \frac{d^2\Phi}{d\phi^2} = -m^2\Phi$$

由于周期性条件，可“自然而然”地得到轨道磁量子数 m ，取值为 $m = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$

$$\Theta(\theta) : -\frac{1}{\Theta \sin\theta} \frac{d}{d\theta} \left(\sin\theta \frac{d\Theta}{d\theta} \right) + \frac{m^2}{\sin^2\theta} = \beta$$

得到轨道角量子数 l 和 m 的关系为 $l = |m|, |m|+1, |m|+2, \dots$ ，取值为 $l = 0, 1, 2, \dots$

分别对应着 s, p, d, f, ... 等亚壳层轨道

$$R(r) : \frac{1}{R} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dR}{dr} \right) + \frac{8\pi^2 m}{h^2} r^2 (E + \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}) = \beta$$

可得到轨道主量子数 n ，和 l 的关系为 $n = l + 1, l + 2, l + 3, \dots$ 取值为 $n = 1, 2, 3, \dots$

对应着 K, L, M, N, O, P, Q, ... 等主壳层轨道

体系波函数为 $\psi_{nlm} = R_{nl}(r)\Theta_{lm}(\theta)\Phi_m(\phi) = R_{nl}(r)Y_{lm}(\theta, \phi)$ 也称原子轨道，可以绘制各种轨道图。

多电子原子/分子带来的问题

Schrödinger方程无法精确求解—近似解

$$\hat{H} = \hat{K}_e + \hat{K}_n + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}$$

$$= -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla_k^2 - \sum_k \sum_l \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}} + \sum_i \sum_j \frac{e^2 Z_i Z_j}{r_{ij}}$$

零 玻恩—奥本海默近似 常数

$$\hat{H} = \hat{K}_e + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}$$

$$= -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k \sum_l \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}} + \sum_i \sum_j \frac{e^2}{r_{ij}} + V_{NN}$$

无法变量分离，没有精确解析解

对上述求解的不同处理及近似的不断改善中逐渐发展出了各种量子化学计算方法，主要包括**从头算法**、**半经验方法**和**密度泛函方法**。

(1) 从头算法 (ab initio) :

由量子化学的基本近似开始直接求解 Schrödinger 方程，不依赖任何经验参数且对体系不做过多近似的计算方法通常称为从头算 (ab initio) 法。

包括：**Hartree-Fock 自洽场方法**

电子相关方法 = 后自洽场方法

= 单参考态方法 + 多参考态方法

① 多体微扰理论 (简称 MBPT, 如: MP2, MP4) ② 组态相互作用方法 (简称 CI, 如 CISD) ③ 耦合簇方法 (简称 CC, 如: CCSD)	多组态自洽场方法 (简称 MCSCF) 多参考组态相互作用方法 (简称 MRCI) 多参考多体微扰理论方法 (简称 MRPT) 多参考耦合簇方法 (简称 MRCC)
---	---

从头算之 Hartree-Fock 方法

单电子近似将每个电子看作是在其他电子的等效场中运动，也称**独立粒子近似**

$$\hat{H}(1, 2, \dots, n) = \sum_i \hat{h}_i = \sum_i \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \nabla(i) \right]$$

$\nabla(i)$ 是某电子的单电子势能函数，它以原子核势场、其余 $(n-1)$ 个电子产生的瞬时场平均值为基础

总波函数 ψ 写成单电子波函数的乘积:

$$\psi(1, 2, 3, \dots, n) = \varphi_1(1)\varphi_2(2)\varphi_3(3)\dots\varphi_n(n)$$

解单电子 Schrödinger 方程，得到每个电子的能量，进而得到体系总能量、波函数及其他信息。

$$\hat{h}_i \varphi_i = \epsilon_i \varphi_i \quad E = \epsilon_1 + \epsilon_2 + \dots + \epsilon_n$$

讲述：单电子薛定谔方程的求解。

球极坐标形式的薛定谔方程进一步

分离变量可得 $\Phi(\phi)$ ， $\Theta(\theta)$ 和 $R(r)$

函数，分别求解上述函数，可以得到我们熟悉的磁量子数 m ，角量子数 l 和主量子数 n

讲述：多电子体系 Schrödinger 方程

提问：电子相互作用势能项无法变量分离，没有精确解析解，那怎么解 Schrödinger 方程呢？

强调：求解 Schrödinger 方程的不同处理及近似的不断改善中逐渐发展出了各种量子化学计算方法，主要包括**从头算法**、**半经验方法**和**密度泛函方法**。

讲述：介绍从头算法 (ab initio)

讲述：**Hartree-Fock 自洽场方法**

强调：算法思想

自洽场(self-consistent field)方法

先假定一组波函数, $\varphi^0_1(1)\varphi^0_2(2)\varphi^0_3(3)...\varphi^0_n(n)$...根据Schrödinger方程求 $\varphi^1_1(1)\varphi^1_2(2)\varphi^1_3(3)...\varphi^1_n(n)$ 直到自洽。

总波函数 ψ 的单电子波函数乘积形式不满足对称性原理和pauli不相容原理!!!

电子自旋和反对称波函数—Slater行列式

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_N(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \dots & \chi_N(N) \end{vmatrix}$$

分子体系:

线性组合形式原子轨道为分子轨道

Roothaan 提出将分子轨道 用一组原子轨道基函数 ϕ 线性展开表示:

$$\chi_i = \sum_{\mu=1}^K c_{\mu i} \phi_{\mu}$$

可将HF方程转化为容易求解的矩阵方程, 即自洽求解分子轨道转化为自洽求解轨道系数

基组: 原子轨道基函数, 有Slater 函数, Gaussian 函数等形式

HF优点: 计算成本最低,

HF缺点: 忽略了电子相关性, 所得的近似能量永远等于或高于真实能量

(2) 半经验方法

半经验方法是求解HF方程时采用各种近似或者直接使用拟合的经验参数来近似求解自洽场的分子轨道方法。

一般地, 半经验方法不考虑内层电子, 将其归入原子实, 而只处理价电子。一些半经验方法只处理价层电子, 另一些方法虽处理全部价层电子, 但近似处理某些双电子积分。

常见的密度泛函方法: CNDO、INDO、AM1、PM3、PM6

半经验方法虽理论并不严格, 但计算速度远快于从头算(ab initio)方法, 需要的存储量也很小, 可以用于较大体系的计算。

(3) 密度泛函方法

密度泛函采用泛函(以函数为变量的函数)对Schrödinger方程进行求解, 它试图用电子密度 (electron density) 来描述和确定体系的性质而不是求助于体系波函数。

计算速度也快。DFT方法是当今最为常用的量子化学方法之一。它比基于波函数的一些现代方法更简单, 所以可用于大一些分子计算。

常见的密度泛函方法: B3LYP、B2PLYP、XYG3等

对有机分子: B3LYP/6-31G*(or higher)精度相当于MP2

	解离能 (eV)	键长 (Å)	价键函数
1927年海特勒-伦敦	3.14	0.896	
当时实验值:	4.74	0.74	
1968年Kolos与Wolniewicz	4.7467	0.74127	多达100项的变分函数
1970年, G. Herzberg实验	4.7467	0.7412	
MP2/6-31G	4.018	0.7375	
MP2/6-311++G(3df,2pd)	4.4906	0.7370	
MP2/aug-cc-pCVZ	4.4905	0.7374	
MP3(SDQ)/6-311++G(3df,2pd)	4.6434	0.7394	
MP4(SDQ)/6-311++G(3df,2pd)	4.6833	0.7411	
MP4(SDQ)/aug-cc-pvtz	4.6810	0.7416	
CID/ 6-311++G(3df,2pd)	4.696	0.7420	
CID/aug-cc-pvqz	4.7277	0.7415	
QCISD/ 6-311++G(3df,3pd)	4.695	0.7422	
CISD/ 6-311++G(3df,3pd)	4.695	0.7422	
CISD(T)/aug-cc-pv5z	4.7416	0.74127(单点能)	

可见选取合适的方法和函数是可以得到非常精确的结果的。

Method Time Complexities

Method	Scaling	Comments
DFT	N	With linear scaling algorithms (非常大分子)
MM	M ²	
MD	M ² or L ⁵	
Semiempiricals	N ²	对中小分子(limited by integrals)
HF	N ² -N ⁴	取决于对称性和积分精度
Semiempiricals	N ³	非常大分子(limited by matrix inversion)
DFT	N ³	
QMC	N ³	With inverse slater matrix
MP2, CC2	N ⁵	
MP3,MP4(SDQ),CCSD,CISD	N ⁶	
MP4, CC3, CCSD(T)	N ⁷	
MP5, CISDT, CCSDT	N ⁸	
MP6	N ⁹	
MP7, CISDTQ	N ¹⁰	
CASSCF	A!	A is the number of active space orbitals.
Full CI	N!	
QMC	N!	Without inverse slater matrix

提示: 在量子化学计算中, 根据体系的不同, 需要选择不同的基组, 构成基组的函数越多, 基组便越大, 计算的精度也越高, 计算量也随之增大。

讲述: 半经验方法

讲述: 密度泛函方法

提问: 那种量子化学计算方法更好呢?

讲述: 以 H₂ 的解离能和键长计算为例, 比较不同量子化学方法计算的精度

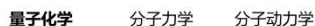
讲述: 量子化学方法计算所耗时机的比较

强调: 针对不同的体系和目的, 选择合适的方法和基组 (没有最好的, 只有最合适的)

课程
展开
(25
min)

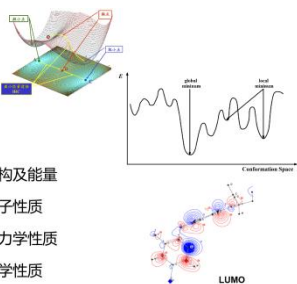
量子化学已经广泛应用于化学的各个分支

- **物理化学:** 计算热力学性质(结合统计力学)、解释分子光谱、确定分子的结构性质、计算化学反应过渡态、估算反应速率常数等
- **有机化学:** 估计分子的相对稳定性、计算反应中间物的性质、分析核磁谱等
- **分析化学:** 光谱的频率和强度
- **无机化学:** 预测解释过渡金属复合物离子的性质(配位场)
- **计算机辅助药物设计:** 量子化学是CADD理论计算的三大基础之一



常见量子化学计算

- 势能面
- 构型优化与构象搜索
- 频率计算
- 性质计算
 - ① 结构及能量
 - ② 电子性质
 - ③ 热力学性质
 - ④ 谱学性质

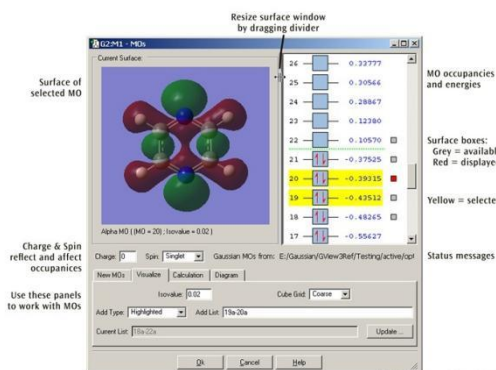
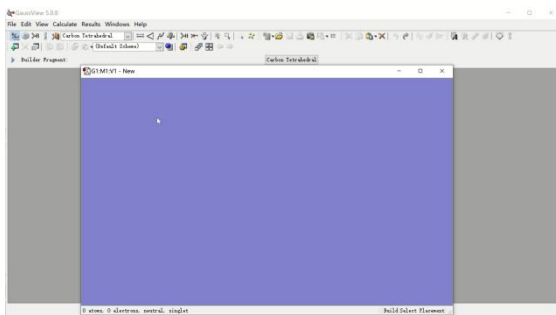


量子化计算方法的应用

<100原子 ab initio/DFT 6-31G*
100~200 半经验
>200 MM MD 可以采用QM/MM模型

解决以下问题:

- 生物分子/药物分子的电子结构与活性关系
- 配体—受体相互作用机理
- 生物化学(酶催化)反应机理
- 生物体系中电子转移、质子转移、和能量传递



讲述: 量子化学在化学各个分子的应用

讲述: 常见的量子化学计算

提问: 电子性质能决定哪些物理化学性质, 举例说明。

讲述: 量子化学计算方法在药物设计中的应用

演示: 利用量子化学软件 Gaussian 获得分子的 HOMO 轨道

<p>小结 (4 min)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1. 量子现象 <ul style="list-style-type: none"> • (1) 百年争论：光，到底是波还是粒子？ • (2) 双缝干涉实验 • (3) 量子世界基本原则——哥本哈根解释 • 2. 量子力学建立的实验和理论背景 <ul style="list-style-type: none"> • (1) 黑体辐射（普朗克能量量子化假设） • (2) 光电效应（爱因斯坦光子学说） • (3) 原子光谱（玻尔(N. Bohr)理论） • 3. 微观粒子的运动特征 <ul style="list-style-type: none"> • (1) 波粒二象性和德布罗意波 • (2) 测不准原理 • 4. 量子力学基本假设 <ul style="list-style-type: none"> • (1) 波函数（品优波函数） • (2) 力学量和算符（线性自厄算符） • (3) 本征态、本征值、本征方程（薛定谔方程） • (4) 态叠加原理 • (5) 泡利 (Pauli) 原理 • 5. 量子化学 <ul style="list-style-type: none"> • (1) 量子化学本质——解薛定谔方程 • (2) 多电子体系薛定谔方程近似解 • (3) 从头算法——HF方法 • (4) 半经验方法 • (5) 密度泛函方法 • 6. 量子化学计算应用 	<p>回顾：本节课主要知识</p> <p>任务：结合课堂演示和计算教程完成苯分子的 HOMO 轨道计算。</p>
-----------------------	---	--

教学反思

通过“光，到底是波还是粒子？”这一百年争论和双缝干涉实验，同学们能感受到量子力学的奇特及魅力；在解释实验现象的辩论中，了解了量子世界的基本原则，坚定唯物主义观；通过课程案例中科学家们，特别是潘建伟院士勇于追求真理的事迹，增强了学生的责任感和使命感，为国家的建设事业贡献力量；通过对闪烁着科学思维之花的黑体辐射、光电效应等与得布罗意波的介绍，增强了学生归纳、演绎和实验的科学思维。

将量子力学学科发展史中重要的量子现象、实验和科学理论与思政教学结合，激发了学生的学习兴趣、活跃了课堂的同时，使学生掌握了基本的理论知识，达到了课堂理论教学和思政教学的目标。不足之处在于，本节教学的前半部分课程易于抓住学生眼球，激发学生思考和兴趣，思政元素能较好的融入课堂教学，但是后半部分由于涉及较多的理论数学公式及数学求解，思政元素还需进一步凝练总结。