

Beckmann重排反应的综合性实验设计与教学应用

周建钟, 郭明*, 陶厚璜, 郑泽涛

浙江农林大学化学与材料工程学院, 杭州 311300

摘要: Beckmann反应是含有羰基的醛、酮与羟胺反应生成有机肟, 在催化剂作用下发生重排, 在有机合成中具有重要意义。针对实验教学中有机肟Beckmann重排反应的实验原理直观性不足、反应机理佐证性欠缺等问题, 通过二苯甲酮与盐酸羟胺反应生成二苯甲酮肟, 多聚磷酸催化分子重排反应生成苯甲酰基苯胺为案例, 交叉运用无机化学、分析化学、仪器分析的知识和实验技能, 测定阶段产物和终产物的熔点、红外光谱、核磁共振谱并表征其结构, 将宏观理化性质与微观结构相结合, 解析和验证反应机理, 达到Beckmann重排反应实验原理直观、反应机理佐证完善的结果, 实验的综合设计与交叉创新提升了Beckmann重排实验的教学效果, 并激发学生的创新意识。本文既可为肟类Beckmann重排反应的综合性、设计性实验提供借鉴, 也可为教材及实验的改进提供有价值的参考。

关键词: Beckmann重排; 实验教学; 二苯甲酮肟; 反应机理

中图分类号: G64; O6

Comprehensive Experimental Design and Teaching Application of Beckmann Rearrangement Reaction

Jianzhong Zhou, Ming Guo*, Houhuang Tao, Zetao Zheng

School of Chemical and Material Engineering, Zhejiang A&F University, Hangzhou 311300, China.

Abstract: The Beckmann rearrangement, a pivotal reaction wherein carbonyl-rich aldehydes and ketones engage with hydroxylamines to forge organoximes, undergoes a rearrangement in the catalyst's presence and holds significant importance in organic synthesis. Addressing the perceptual gaps in understanding the experimental principles and the insufficient verification of reaction mechanisms during the instruction of Beckmann rearrangement of organoximes, this study utilizes the reaction between benzophenone and hydroxylamine hydrochloride. This reaction results in benzophenone oxime, which undergoes molecular rearrangement catalyzed by polyphosphoric acid to produce benzoyl aniline. This exercise adeptly interweaves elements from inorganic, analytical, and instrumental analysis chemistry, augmenting holistic design and innovative capabilities of students. Employing tools like melting point assessment, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance, this study elucidates the nuanced structures of both intermediate and final products. By juxtaposing macroscopic physicochemical attributes with their microscopic counterparts, it robustly deciphers and authenticates the underlying reaction mechanism, enhancing the pedagogical efficacy of the Beckmann rearrangement and kindling innovative sense. This paper can serve as a reference for comprehensive and design-focused experiments on oxime-type Beckmann rearrangements, and also provide valuable insights for the enhancement of teaching materials and experimental procedures.

Key Words: Beckmann rearrangement; Laboratory teaching; Benzophenone oxime; Reaction mechanisms

收稿: 2023-06-13; 录用: 2023-08-15; 网络发表: 2023-09-01

*通讯作者, Email: guoming@zafu.edu.cn

基金资助: 2022 浙江农林大学教改项目(SZJY21003)

脂肪酮和芳香酮都可以与羟胺作用生成肟，肟在酸性催化剂如硫酸、五氯化磷或多聚磷酸作用下发生分子重排生成酰胺的反应称为Beckmann重排。反应通过缺电子的氮原子进行，反应过程如图1所示，首先酸活化肟中的羟基使其形成易离去基，接着，处于羟基反侧的烷基带着一对电子迁移到氮原子上，得到亚胺碳正离子(和酰基氮正离子为共振式)，水进攻碳正离子再互变异构得到酰胺。在这个重排反应中，R的迁移与离去基团的脱离是协同进行的，重排结果是：羟基和它处于反位的基团对调位置(反式位移)^[1,2]。Beckmann重排不仅可以用来测定酮的结构，而且在有机合成，上也有实用价值。例如，环己酮肟经Beckmann重排生成己内酰胺，己内酰胺开环聚合可得到聚己内酰胺树脂(尼龙6)，是一种性能优良的高分子材料^[1-4]。

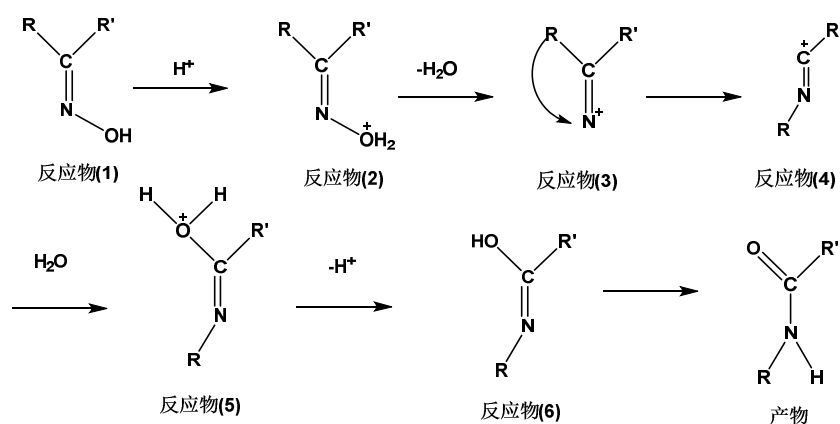


图1 Beckmann重排反应机理

Beckmann重排反应是有机化学的典型实验，查阅有关文献^[4-7]以及国内外实验教程，其不足之处一是综合性不够；二是实验细节因条件不同而产生不同产物；三是实验过程中气味大。通过设计改进，减少合成反应中气味大的缺点的同时，综合应用了有机物表征分析手段，甄别产物结构与特性，达到Beckmann重排反应实验原理直观、机理佐证完善的结果。本综合实验设计与实施对学生理解Beckmann重排反应理论知识和提升创新思维能力具有重要促进作用，显著提高了实验教学效果。

1 方案设计与实验

1.1 主要试剂和仪器

采用二苯甲酮与盐酸羟胺反应生产二苯甲酮肟；二苯甲酮肟在多聚磷酸催化作用下发生分子重排，生成苯甲酰基苯胺^[4]。所用化学试剂见表1。

表1 Beckmann重排反应化学试剂

编号	试剂名称	纯度	厂家
1	二苯甲酮	99%	上海阿拉丁试剂(上海)有限公司
2	盐酸羟胺	AR	国药集团化学试剂有限公司
3	无水乙醇	AR	安徽安特生物化学有限公司
4	氢氧化钠	AR	杭州萧山化学试剂厂
5	盐酸	AR	永华化学股份有限公司
6	多聚磷酸	P ₂ O ₅ >85%	上海麦克林生化科技有限公司

为比对原料二苯甲酮、产品二苯甲酮肟与重排产物苯甲酰基苯胺结构区别，对原料与产品进行表征，使用仪器见表2。

表2 实验与表征仪器一览

编号	仪器名称	型号	厂家
1	傅里叶红外分光光度计	Nicolet6700	美国Nicolet公司
2	核磁共振波谱 ¹ H NMR	Bruker 400M	德国Bruker公司
3	熔点测定仪	XSP-18B	北京市科仪电光仪器厂
4	循环水真空泵	SHZ-D	河南巩义予华仪器设备有限公司

1.2 二苯甲酮肟Beckmann重排，理化性能与结构表征

利用乙醇为溶媒，二苯甲酮与盐酸羟胺作用生成二苯甲酮肟；二苯甲酮肟在多聚磷酸(PPA)催化作用下发生分子重排，生成苯甲酰基苯胺^[1-4]，化学反应方程式如图2所示。

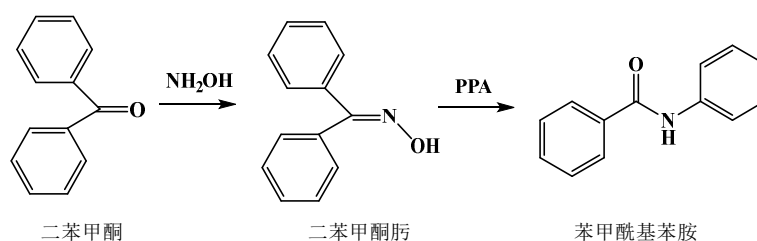


图2 二苯甲酮肟与苯甲酰基苯胺的重排反应方程式

在该重排反应中，二苯甲酮肟在多聚磷酸催化作用下苯基迁移到缺电子的氮原子上，形成缺电子的 $-N=C^+$ ，与水缔合，失去氢质子，形成苯甲酰基苯胺。

1.3 原料与产品制备

二苯甲酮肟的制备^[4]：在125 mL锥形瓶中，将2.5 g二苯甲酮及1.5 g羟胺盐酸盐溶解在5 mL乙醇和1 mL水中，剧烈振荡下加入2.0 g固体氢氧化钠，继续震荡5 min后，回流15 min，此时尚有少许氢氧化钠固体存在。稍冷后，转入一个事先装有8 mL浓盐酸和50 mL水的烧杯中，二苯甲酮肟即以白色粉状结晶析出。冷却后抽滤，用少量冷水(或冰水)洗涤，并用约20 mL乙醇重结晶。抽滤，并在滤纸上压干，测定熔点，其余产品供下一步重排反应应用。

二苯甲酮肟的重排：在100 mL烧杯中放入25 mL PPA和余下的二苯甲酮肟(可用未经干燥的产品)，装上回流装置，在油浴中加热，慢慢升温到100 °C，重排按预期发生(小心加热)。回流20 min后，充分搅拌下升温至125–130 °C，保持温度继续回流10 min后，将黏稠液小心倒入350 mL左右冰水中，不断搅拌，立即析出大量白色固体，抽滤，用少量冷水洗涤，并用约20 mL乙醇重结晶。所得苯甲酰基苯胺为白色针状结晶。

2 结果与讨论

采用熔点测定仪测定原料二苯甲酮、产品二苯甲酮肟、重排产物苯甲酰基苯胺的熔点，用Nicolet6700傅里叶红外分光光度计测红外光谱，Bruker 400M核磁共振波谱¹H NMR测定核磁共振谱图，将红外光谱和核磁谱图数据导入Origin软件绘制谱图，并对光谱进行解析^[1,5,6]。

2.1 二苯甲酮、二苯甲酮肟、苯甲酰基苯胺产品形状与熔点

二苯甲酮、二苯甲酮肟、苯甲酰基苯胺产品性状与熔点见表3。

由表3可见，二苯甲酮、产品二苯甲酮肟、重排产物苯甲酰基苯胺熔点有明显差异。

2.2 二苯甲酮、二苯甲酮肟、苯甲酰基苯胺红外吸收光谱表征

二苯甲酮、二苯甲酮肟的红外光谱见图3、图4。观察到在3252.99、1749.32、1440.52 cm^{-1} 处归结为二苯甲酮芳香环内C-H、C=O、C=C伸缩振动峰，而1618.26 cm^{-1} 出现新的峰归结于二苯甲酮肟C=N伸缩振动峰，同时1749.32 cm^{-1} 的峰消失，综上所述，可以证明二苯甲酮肟复合成功。

表3 原料与产品物理性状一览

名称	颜色	气味	产率/%	熔点/ $^{\circ}\text{C}$
二苯甲酮	淡黄色晶体	玫瑰香味	-	48.5
盐酸羟胺	无色结晶	刺激性	-	152
二苯甲酮肟	白色针状结晶	刺激性	92.0	142-143
苯甲酰基苯胺	白色针状结晶	刺激性	75.0	163-164

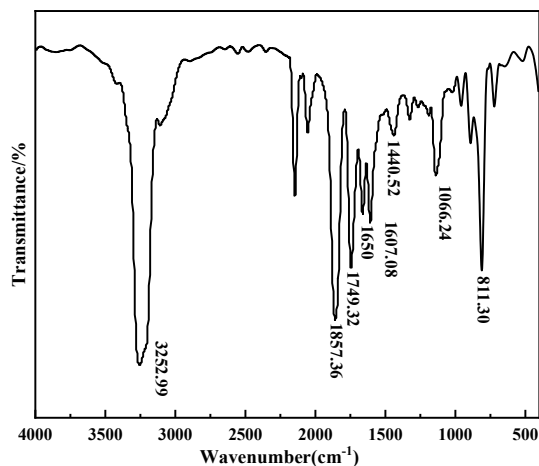


图3 二苯甲酮的红外光谱图

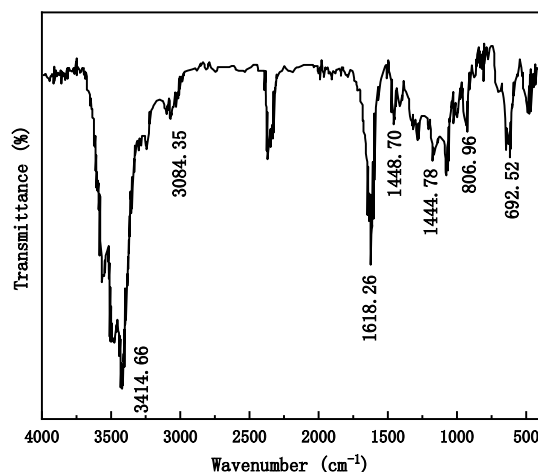


图4 二苯甲酮肟的红外光谱图

二苯甲酮肟Beckmann重排成苯甲酰基苯胺, 红外光谱见图5。3410.43、1487.83、1453.91 cm^{-1} 分别是芳香环内C-H、C=C、C-N伸缩振动峰, 在3189.57 cm^{-1} 处出现新的峰归因于-NH伸缩振动, 同时1618.26 cm^{-1} 处的C=N-特征峰消失, 3233.04 cm^{-1} 出现新的特征峰归结于二苯甲酮肟在多聚磷酸(PPA)催化作用下发生分子重排产生C=O伸缩振动。综上所述, 可以证明苯甲基酰胺复合成功。此外, 峰的吸收频率与基团振动形式见表4。

由表4可知, -NH、-C=N-、C=O等为特征基团, 这些基团均与二苯甲酮肟和苯甲酰基苯胺的结构相对应。通过吸收频率与化合物基团振动的关系, 对比文献推定结构, 培养学生判断推理能力, 以培养学生的科学实践能力。

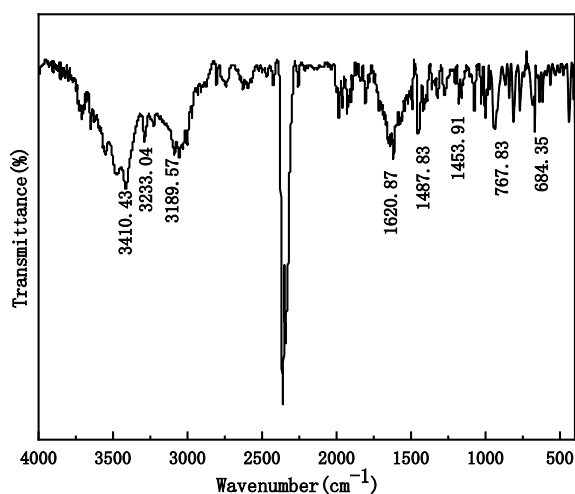


图5 苯甲酰基苯胺红外光谱

表4 产物结构不同红外峰值变化

峰号	吸收频率/cm ⁻¹			基团及振动形式
	二苯甲酮	二苯甲酮肟	苯甲酰基苯胺	
1	—	—	3189.57	—NH伸缩振动
2	3252.99	3414.66	3410.43	苯环中的C—H伸缩振动
3	—	1618.26	—	>C=N—伸缩振动
4	1440.52	1448.70	1487.83	苯环中的C=C伸缩振动
5	—	1444.78	1453.91	C—N的伸缩振动
6	1066.24	806.96	767.83	C—H面外弯曲振动
7	1749.32	—	3233.04	>C=O伸缩振动

2.3 二苯甲酮、二苯甲酮肟、苯甲酰基苯胺的核磁共振谱表征

Bruker 400 M核磁共振波谱¹H NMR测定二苯甲酮的核磁共振谱图，结果见图6。

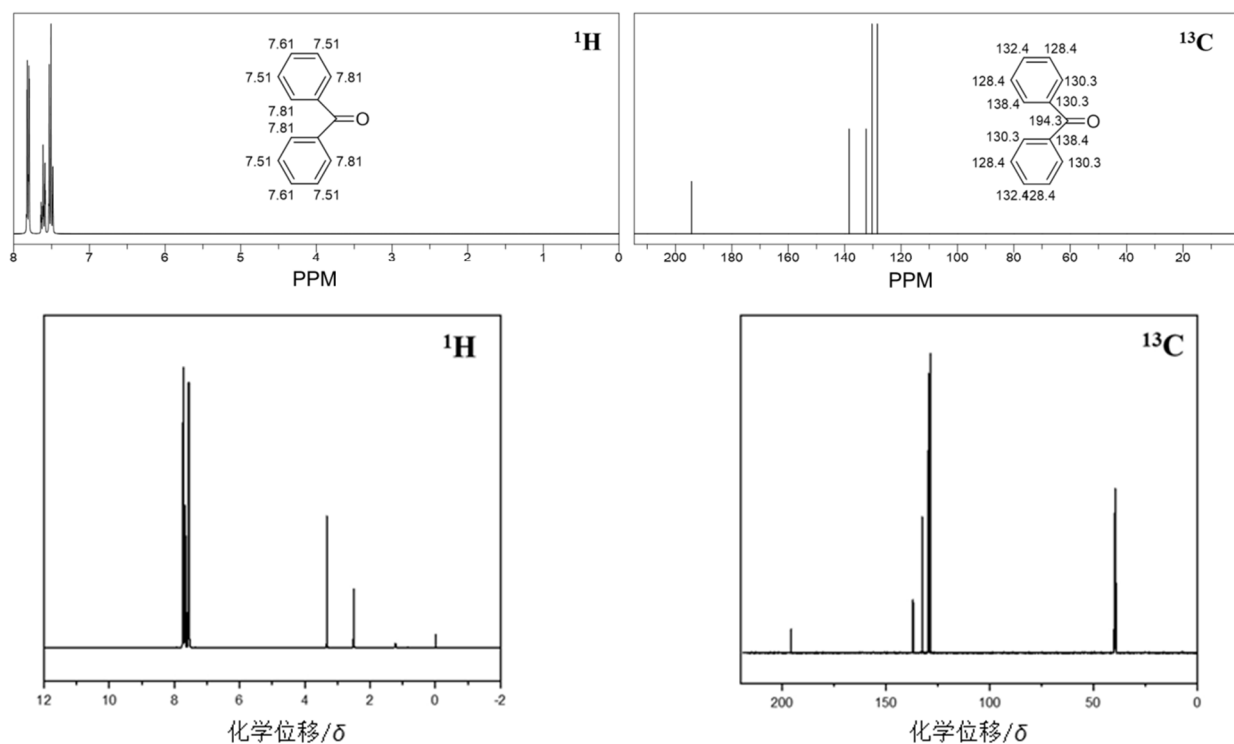


图6 二苯甲酮chemdraw模拟谱图与实验合成的氢谱和碳谱图

二苯甲酮肟的¹H NMR和¹³C NMR见图7。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78–7.71 (m, 2H)，化学位移在7.78–7.71范围，可以推断为相邻的芳香环上的氢原子。而7.71–7.65 (m, 1H)，7.61–7.53 (m, 2H)；为芳香环上的氢原子；此外根据¹³C NMR (101 MHz, DMSO)，δ: 195.74 (s)，表明δ 195.74可能是酮基的碳原子。136.98 (s)，132.59 (s)，129.59–129.41 (m)，128.55–128.44 (m)为芳香环上的碳原子，因此可以推断成功合成二苯甲酮肟。

苯甲酰基苯胺的¹H NMR和¹³C NMR见图8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76–7.71 (m, 2H)，表明在化学位移7.76出现新的峰，可以归为苯甲酰基苯胺上的单氢原子。苯甲酰基苯胺碳谱¹³C NMR (101 MHz, DMSO)，δ: 195.73 (s)，136.98 (s)，132.58 (s)，129.50 (s)，128.48 (d, *J* = 12.8 Hz)表明碳谱

中酮基的碳原子的化学位移为195.73，与二苯甲酮 δ 195.74十分相近，表明苯甲酰基苯胺和二苯甲酮在结构上存在差异，因此证实成功合成苯甲酰基苯胺。

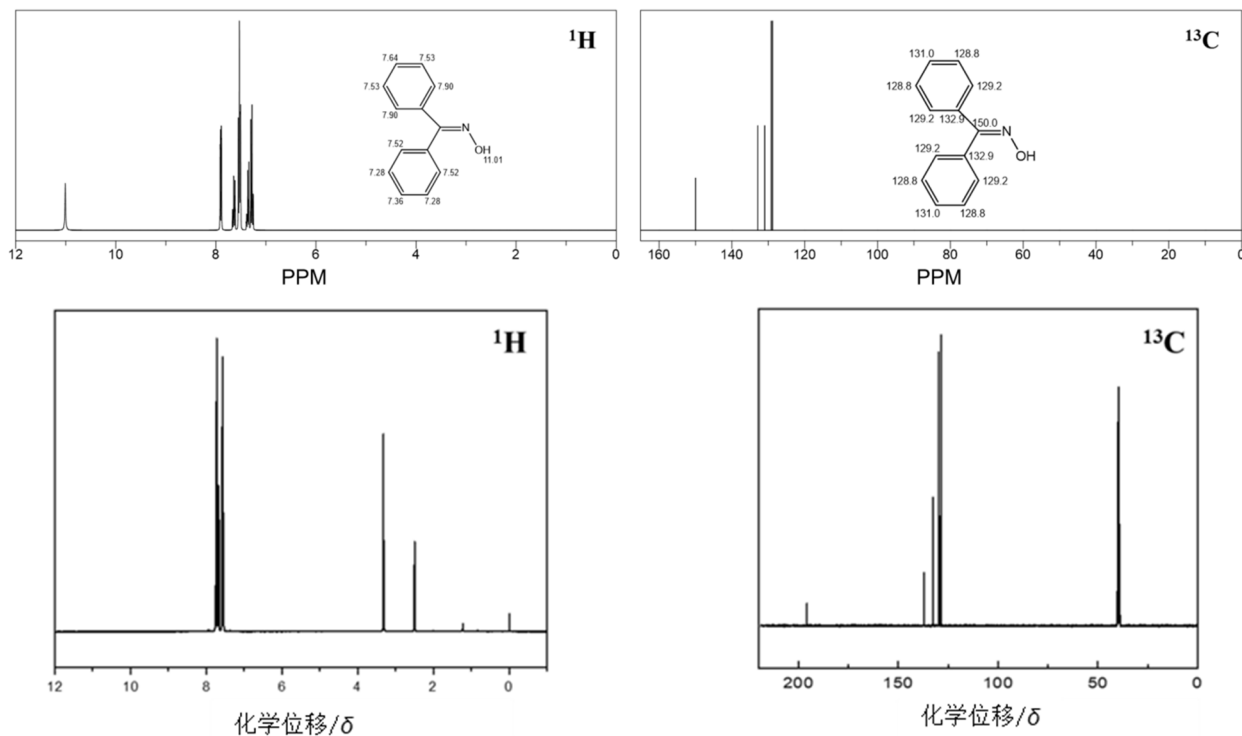


图7 二苯甲酮chemdraw模拟谱图与实验合成的氢谱和碳谱图

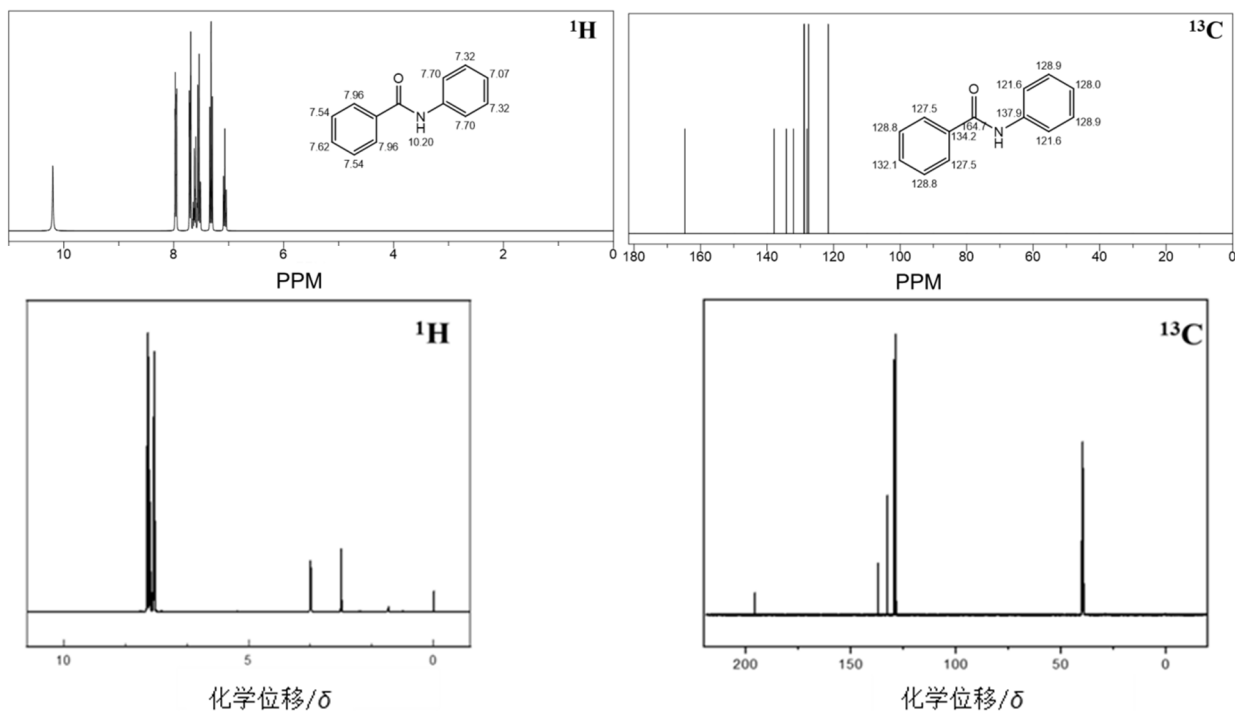


图8 苯甲酰基苯胺chemdraw模拟谱图与实验合成的氢谱和碳谱图

3 教学探讨与实践

3.1 Beckmann重排的课堂教学设计

在教学中，实验室提供十余种催化剂，供学生在实验设计中选择，学生设计的方案通过PPT演示，在教师主导下班级同学相互进行评审、修改，然后实施实验方案，我们在教学中收集实验数据，汇总于表5。

表5 二苯甲酮肟Beckmann重排催化剂选择与反应条件

方案	催化剂	催化剂用量	二苯甲酮肟/g	溶剂/mL	反应温度/°C	时间/min	收率/%
1	70%硫酸溶液	20–30mL	1	水	100	20–30	55–65
2	PPA	8–12 mL	1	乙醇	100	20–30	76–85
3	SnCl ₂ ·H ₂ O	0.03–0.06g	1	乙腈	81	90–120	62–71
4	对苯甲酰氯+ZnCl ₂	0.05 g	1	乙腈	82	90–120	61–70
5	三聚氰胺+MnCl ₂ ·H ₂ O	0.02 g	1	乙腈	60	90–120	68–72

采用乙腈做溶剂的方案，反应完成后，用乙酸乙酯萃取3次，合并有机层，加入饱和氯化钠溶液洗涤，分液后，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液放入旋转蒸发器蒸馏回收溶剂，产品晾干称重，计算得率。

3.2 实验指导中的几个关键因素

采用不同催化剂，会使用不同溶剂，产物分离、结晶手段不同。用水或乙醇做溶剂，采用结晶的方法析出，如果溶液没有达到过饱和状态，产率会下降很多，或者得不到结晶，可采用浓缩后结晶或加入氯化钠盐析结晶的方式。无机催化剂采用乙腈做溶剂，反应完成后通过乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥，通过减压蒸馏装置或旋转蒸发器蒸馏溶剂^[2,5]，得到产物，这时要重点关注压力与蒸馏温度。

3.3 鼓励前沿路线设计合成

除了二苯甲酮肟与苯甲酰苯胺间的重排，也可以根据重排反应的机理，布置学生在查阅文献的基础上设计其它的Beckmann重排反应，为不同年级段本科生、研究生提出合适的教学课题。

案例1: 环己酮肟与己内酰胺的重排，重排反应方程式见图9，通过不同的Beckmann重排反应^[3,7]，以达到熟练掌握Beckmann重排反应机理，提高产品设计能力。

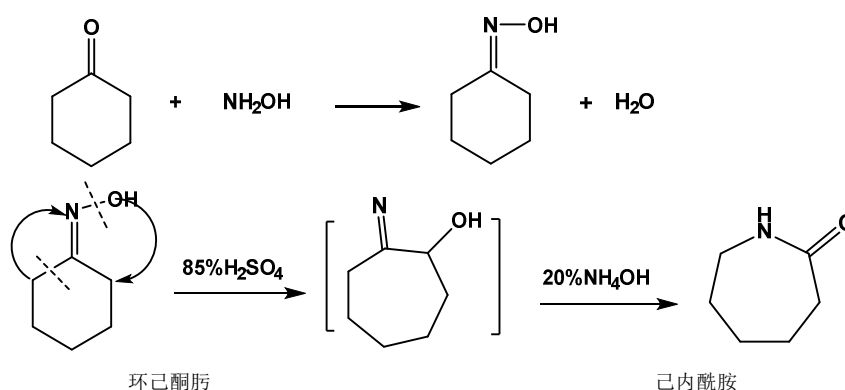


图9 环己酮肟与己内酰胺的Beckmann重排

案例2: 阿奇霉素是由红霉素肟经贝克曼重排反应、还原反应和甲基化反应得到。红霉素肟的贝克曼重排反应是阿奇霉素合成的标志性反应，通过此反应，将红霉素的十四元环扩大为十五元环。

红霉素肟有*E*、*Z*两种构型，它们之间可以相互转化而达到平衡，*E*肟和*Z*肟Beckmann重排反应方程式见图10，所用的肟都是*E*肟与*Z*肟的混合物。由于在贝克曼重排过程中，构型不会发生变化，因此，反应后*E*肟重排产物和*Z*肟重排产物的质量分数应当分别与原料中*E*肟和*Z*肟的质量分数保持一致^[7-9]。

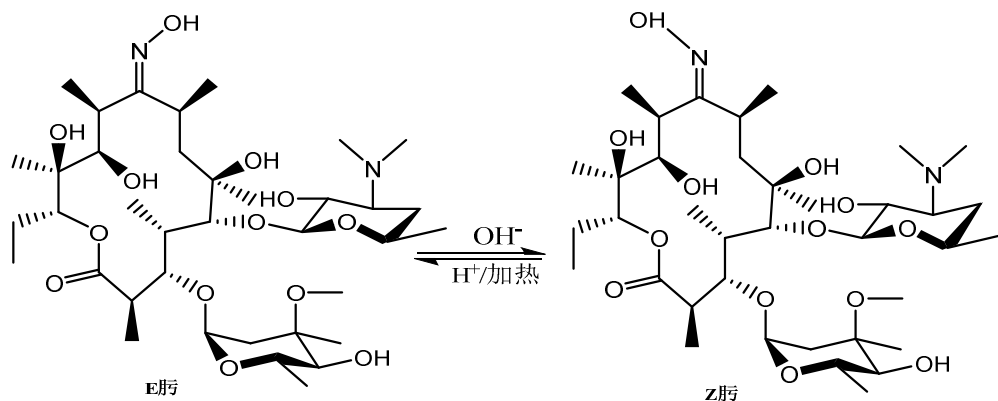


图10 *E*肟和*Z*肟Beckmann重排

案例3: 通过文献查阅，指导本科毕业生、鼓励研究生设计新型的Beckmann重排反应新路线^[7,8]，前沿Beckmann重排路线见表6。

表6 Beckmann重排反应前沿路线

合成产物	建议可选路线	催化剂	用途
噁唑	用三氟甲磺酸酐作活化剂，1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)作碱合成了类似的5-亚氨基噁唑啉衍生物。反应经历了串联的贝克曼重排/分子内环化的过程，在室温条件下即可完成。反应可能的途径是酐首先活化肟的羟基，接着贝克曼重排生成酰胺，最后分子内的环化得到目标产物	三氟甲磺酸酐	抗菌 抗感染
噁二唑	以氯代肟、羟胺和异脲为原料首先合成氨基二肟，然后将该中间体在偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)和三苯基膦(TPP)的作用下经串联光延反应/贝克曼重排得到1,2,4-恶二唑骨架。中间体氨基二肟的立体构型通过X单晶衍射确定为无色结晶	偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)和三苯基膦(TPP)	抗菌 抗感染
异槲皮素	用过硫酸铵和二甲基亚砷介导的中性条件下的贝克曼重排作为关键反应，经Pd催化的分子内偶联反应，成功完成了抗疟疾天然产物异槲皮素全合成	Pd催化	抗疟疾天然产物
吡啶乙酰胺衍生物	利用二氯亚砷促进的贝克曼重排合成了带有7元环内酰胺结构的鬼臼毒素类似物，产物结构经单晶确定。卤原子的引入对活性影响很大，C-2'带有氯或溴原子取代的产物，显示出比川楝素更好的杀黏虫活性。利用三氟乙酸促进的贝克曼重排/三氟乙酰化反应，合成了新型的吡啶乙酰胺衍生物。该类结构显示出很好的杀疟原虫活性	二氯亚砷 三氟乙酸	杀疟原虫

案例1中己内酰胺是尼龙66的主要成分，作为本科综合设计性实验，为适应社会现实需要而提出；案例2阿奇霉素医学上用于敏感细菌所引起的感染，通过红霉素肟的分子重排反应取得药物分子；案例3包含多种杂环分子重排，本科毕业生或研究生选择其中某一点热点问题进行研究，通过选题，设计路线，开展实验研究，找出创新性点和应用价值，撰写毕业论文或创新性论文。

不同专业不同层次的学生，在查阅文献基础上，设计合成路线，形成实验方案，在教师的审核

后开展综合性创新性实验，视学生合成与表征的情况，指导学生写成论文报告，其中优质的论文指导发表。

参 考 文 献

- [1] 郭明, 陈红军, 况焱, 周建钟, 胡莹露, 杨雪娟. 有机化学实验教程. 北京: 科学出版社, 2006: 192–194.
- [2] 孙京国, 蔡乐, 刘家伟, 孙晓兵, 郭永岩, 吴紫罗, 史莹莹, 冯玉玲. 化学教育, **2020**, *41* (22), 62.
- [3] 程庆彦, 姬亚宁, 王延吉. 石油学报(石油加工), **2011**, *27* (3), 393.
- [4] 王珍妮, 赵莹, 程祥铤, 傅威, 刘俊华, 胡鸿雨. 浙江化工, **2018**, *49* (1), 1.
- [5] 郭明, 胡润淮, 吴荣晖, 周建钟, 周慧, 赵俊伟, 陈红军, 李铭慧. 实用仪器分析教程. 杭州: 浙江大学出版社, 2021: 59–95.
- [6] 周建钟, 郭明, 文先红, 王瑞. 大学化学, **2022**, *37* (1), 2103063.
- [7] Kallury, R.; Rao, E. *J. Mass Spectrom.* **2010**, *12* (8), 390.
- [8] 张健, 刘园园, 冯维春, 武玉民. 有机化学, **2019**, *39* (3), 961.
- [9] 孟涛, 马敏, 姚国伟. 精细化工, **2007**, *24* (4), 376.