

酸催化羧酸与醇酯化反应的计算化学研究

冯爱利^{1,†}, 陆鑫^{1,†}, 刘鹏^{2,*}, 张冬菊^{1,*}

¹ 山东大学化学与化工学院, 济南 250100

² 曲阜师范大学化学与化工学院, 山东 曲阜 273165

摘要: 酯化反应是一类重要的化学反应类型, 通常指醇与羧酸在酸催化下脱水生成酯的反应。本文以几个典型的酯化反应为例, 通过量子化学计算, 在分子层次上深入探讨了加成-消除、碳正离子和酰基正离子等三种常见的酯化反应机理, 分析了反应的热力学和动力学性质。计算结果为理解有机化学教材中关于酯化反应的定性描述, 如“酯化反应机理与羧酸和醇的类型有关”“酯化反应中酸脱羟基醇脱氢”“酯化反应速度较慢且为可逆反应”等, 提供了直观物理图像和定量支持, 有助于学生更深入全面地理解酯化反应。本文可作为引导本科生学习计算化学的教学案例, 突出计算化学在解析物质结构与性能关系方面的重要作用。

关键词: 酯化反应; 羧酸; 醇; 反应机理; 量子化学计算

中图分类号: G64; O6

Computational Chemistry Study of Acid-Catalyzed Esterification Reactions between Carboxylic Acids and Alcohols

Aili Feng^{1,†}, Xin Lu^{1,†}, Peng Liu^{2,*}, Dongju Zhang^{1,*}

¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China.

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Qufu Normal University, Qufu 273165, Shandong Province, China.

Abstract: Esterification reactions are an important class of chemical reactions, typically involving the reaction between alcohols and carboxylic acids under acid catalysis to form esters via dehydration. This paper uses several typical esterification reactions as examples and explore three common esterification mechanisms at the molecular level: addition-elimination, carbocation, and acyl cation mechanisms. Both the thermodynamic and kinetic properties of the reactions are examined. The calculated results provide intuitive physical images and quantitative support for understanding qualitative descriptions of esterification reactions found in organic chemistry textbooks, such as “The mechanism of esterification reaction depends on the types of carboxylic acids and alcohols”, “The acid eliminates the hydroxyl group, and the alcohol loses a hydrogen atom in esterification reaction”, and “Esterification reactions are slow and reversible”. These findings offer students a deeper, more comprehensive understanding of esterification reactions. This paper can serve as a teaching case to guide undergraduates in learning computational chemistry, emphasizing the important role of computational chemistry in elucidating the relationship between molecular structures and properties.

Key Words: Esterification reaction; Carboxylic acid; Alcohol; Reaction mechanism; Quantum chemical calculations

收稿: 2024-05-07; 录用: 2024-09-27; 网络发表: 2025-01-13

[†]共同第一作者, 对本工作有同等贡献

^{*}通讯作者, Emails: liupeng@qfnu.edu.cn (刘鹏); zhangdj@sdu.edu.cn (张冬菊)

基金资助: 国家自然科学基金(22273051); 山东省高等教育本科教学改革研究项目(Z2022024, Z2022169); 山东大学教育教学改革研究项目(2024Z07, 2023Y061, 2023Y102); 济南市科技局“新高校20条”项目

酯类化合物是一类含有酯键的有机化合物, 通式为 $R-C(=O)-OR'$, 一般为无色或浅黄色液体, 具有芳香气味, 难溶于水, 易溶于乙醇和乙醚等有机溶剂^[1]。酯类化合物在化学化工、材料、食品、医药等领域有广泛应用^[2]。酯化反应是一类重要的有机反应类型, 通过此反应, 羧酸和醇在酸催化下脱水形成羧酸酯^[3], 这是实验室和工业生产中合成酯类化合物的最常用方法^[4-7]。

图1给出了三种典型的酯化反应机理, 通常认为, 伯醇与脂肪族羧酸的酯化反应遵循加成-消除机理(图1a)^[8], 叔醇的酯化反应涉及碳正离子机理(图1b)^[9], 而芳香族羧酸的酯化反应则通过酰基正离子机理进行(图1c)^[10]。酯化反应通常是可逆的, 这些机理也可为理解其逆反应(酯的水解)机理提供参考^[11-16]。

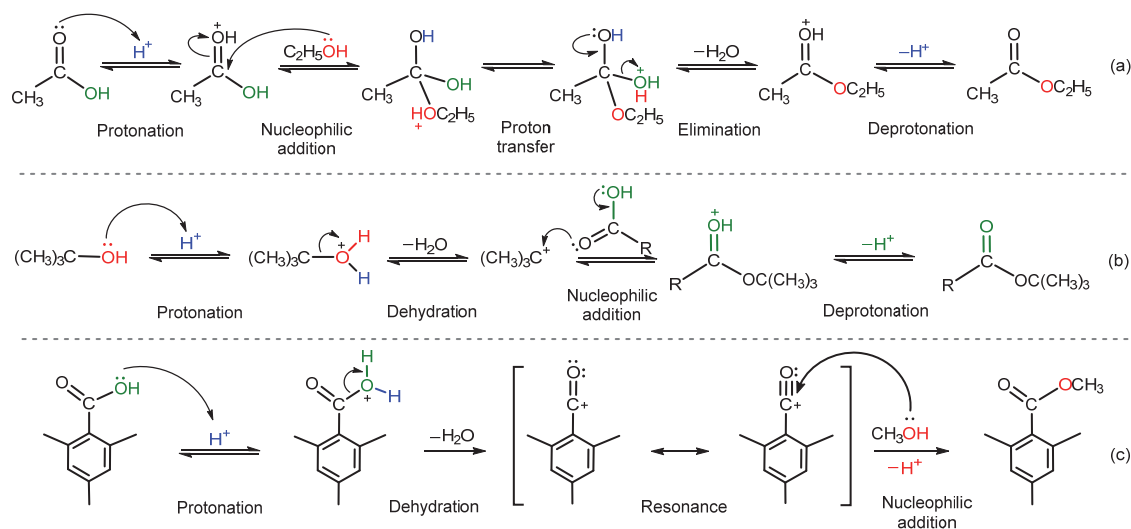


图1 酯化反应机理

(a) 加成-消除机理, (b) 碳正离子机理, (c) 酰基正离子机理

电子版为彩图, 下同

这些典型的酯化反应在有机化学教材^[5,6]中虽有详细介绍, 但一般是定性描述。例如, 一般认为“酯化反应速度较慢且为可逆反应”“酯化反应中酸脱羟基醇脱氢”等, 缺乏分子水平上的结构信息、反应机理详情以及反应的热力学、动力学性质等定量信息。另外, 比较图1中的酯化反应机理, 可以看出, 三类机理的本质区别在于底物(羧酸与醇)初始质子化的位置不同。对于加成-消除机理, 羧酸中羰基发生质子化(图1a); 在碳正离子机理中, 叔醇的羟基优先发生质子化(图1b); 而在酰基正离子机理中, 则是芳基羧酸的羟基质子化(图1c)。深入理解羧酸、醇分子中羰基和羟基质子化的相对能力, 是理解这些反应机理的关键。

本文以图1所示的三个酯化反应为例, 用计算化学方法研究其分子机理, 计算反应的热力学性质和动力学性质。基于计算结果, 合理解释酯化反应机理随羧酸、醇的类型不同而变化, 证明“酯化反应中酸脱羟基醇脱氢”“酯化反应速度较慢且为可逆反应”等实验结果。

1 计算方法

分子建模与量子化学计算分别采用GaussView 6.0^[17]和Gaussian 16^[18]程序完成。全部计算使用M06-2X泛函^[19]和def2-TZVP基组^[20]完成, 并用SMD (Solvation Model based on Density)隐含溶剂化模型^[21]考虑了溶剂化效应。已有研究表明, M06-2X/def2-TZVP理论方法可以准确描述有机小分子体系, 精确地给出体系的Gibbs自由能变化^[22]。本文计算任务包括分子和分子间络合物的几何构型优化、过渡态结构搜索、势能面上稳定点的振动频率分析、最低能量路径追踪等类型。计算的全部稳定结构

均无虚频或只有一个虚频, 分别对应反应路径上的局域最小点和过渡态(一级鞍点)结构。对于过渡态结构的搜索, 使用了Gaussian 16程序^[18]默认的Berny算法^[23]。对全部过渡态结构均通过内禀反应坐标(Intrinsic Reaction Coordinate, IRC)^[24]计算验证了过渡态所连接的反应物和产物。文中给出的所有热力学数据均为标准状态下(298.15 K、1 atm)的Gibbs自由能。自然键轨道(NBO)分析使用Gaussian 16程序包^[18]中的NBO 3.1版本完成^[25]。

2 乙酸与乙醇的酯化反应

利用乙酸和乙醇的酯化反应制备乙酸乙酯是大学有机化学实验^[26]中的一个重要合成实验, 通常使用浓硫酸做催化剂。本文对于该反应的计算, 使用的隐含溶剂为乙醇。通过计算化学研究, 主要阐明如下三个问题:

- (1) 反应为什么遵循加成-消除机理, 而不是碳正离子机理或酰基正离子机理;
- (2) 反应为什么需要在加热条件下进行(实验条件: 120–125 °C);
- (3) 反应过程中为什么需要通过蒸馏方法将产物和水不断从反应体系移出;

2.1 加成-消除机理

根据图1a所示的加成-消除机理, 反应涉及乙醇与乙酸分子的加成和水分子消除等两个主要过程。图2概括了计算的主要结果, 其中TS1和TS2_{a/b/c}分别对应加成和消除过程的过渡态。反应从乙醇中羟基与浓硫酸中的氢原子形成氢键络合物开始, 经历醇中的羟基亲核进攻乙酸中的羰基碳原子过渡态TS1, 形成“质子化的醇-酸加合物”(IM1、IM2)。对于之后的脱水过程, 本文考虑了3条可能反应路径, 其过渡态分别表示为TS2_a、TS2_b和TS2_c, 对应直接脱水过程、H₂O分子协助的脱水过程和H₂SO₄分子协助的脱水过程。结果表明, 通过TS2_c即H₂SO₄分子协助的脱水过程是能量最有利的路径, 如图2中黑色路径所示。该路径中, H₂SO₄分子协助的脱水过程是反应的速控步骤, 其能垒为20.9 kcal·mol⁻¹。

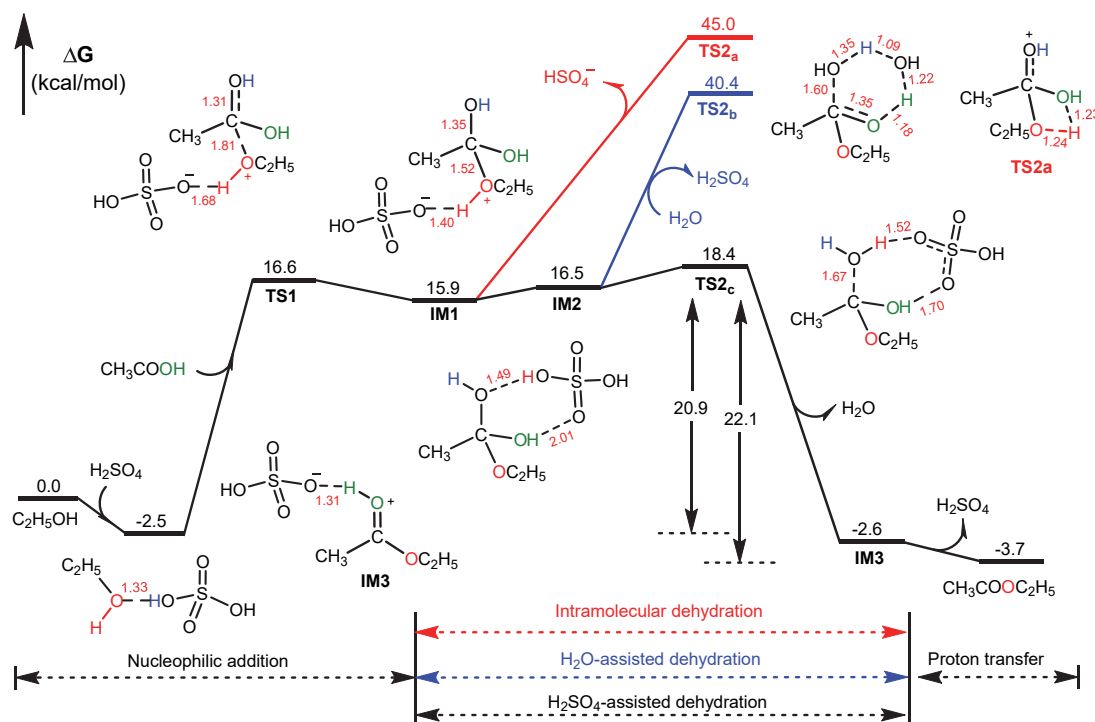


图2 乙酸与乙醇酯化反应的加成-消除机理

键长: Å

2.2 碳正离子机理和硫酸酯机理

根据图1b, 碳正离子机理从乙醇质子化开始, 乙基正离子($C_2H_5^+$)的形成是一个高吸热过程, 如图3中红色虚线所示。这与通常认知一致, 一级碳正离子难以形成。因此, 应排除碳正离子机理。

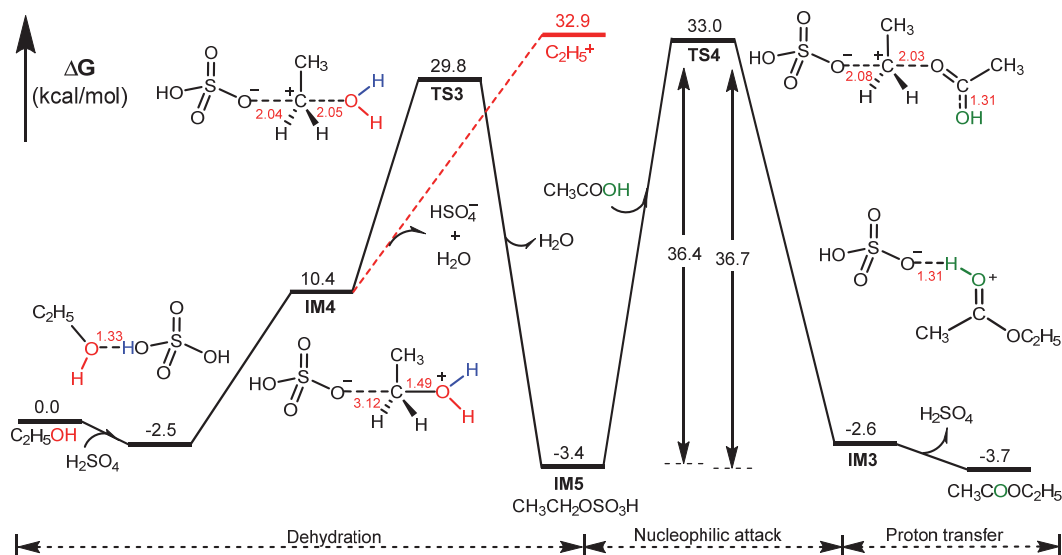


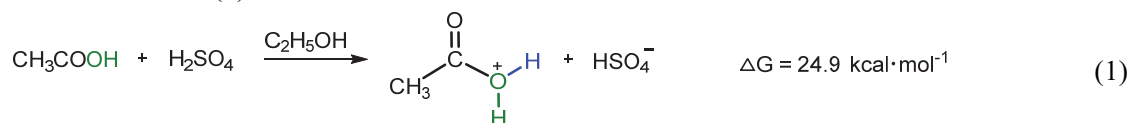
图3 乙酸与乙醇酯化反应的碳正离子机理(红色路径)和硫酸酯机理(黑色路径)

键长: Å

本文考虑了另一种从乙醇质子化开始的路径, 称为硫酸酯机理。如图3中黑色路径所示, 反应先形成乙醇硫酸酯中间体IM5, 随后乙酸从IM5背面进攻, 发生亲核取代形成乙酸乙酯。按此机理, 计算的反应总能为 $36.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 明显高于加成-消除机理的能垒($20.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)。因此, 硫酸酯机理也应予以排除。

2.3 酰基正离子机理

根据图1c, 酰基正离子机理从羧基中羟基的质子化开始, 因此, 本文首先计算了在乙醇溶液中该过程的自由能变化, 如(1)式所示。



结果表明, 乙酸的羟基质子化过程在能量上是非常不利的, 形成的质子化乙酸的相对自由能为 $24.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 分别比羰基质子化和乙醇羟基质子化所需能量高 14.9 和 $16.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 形成的质子化乙酸的相对能量甚至超过了加成-消除机理中(图2) TS2c的能量。因此, 酰基正离子机理也应予以排除, 不再进一步计算。

以上计算结果可以合理解释上面提到的几个问题。乙酸与乙醇的在酸催化作用下发生酯化反应, 加成-消除机理是最有利的反应路径, 能垒最低, 如图2中黑线所示路径, 其自由能为 $20.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。这是一个中等高度的能垒, 虽在温和条件下也可被克服, 但在实验室具体操作时, 通常使反应在加热条件下进行。这可以从两个方面予以解释: 一方面, 与本文结果一致, 乙醇与乙酸的酯化反应为可逆反应(图2); 另一方面, 反应使用浓硫酸做催化剂, 体系中氢离子浓度较低。因此, 为提高反应速率, 缩短达到平衡的时间, 使反应在有限时间内完成, 通常将反应体系加热到 $120\text{--}125 \text{ }^\circ\text{C}$ [13,27]。另外, 为了避免逆反应的发生, 实验中通常需要及时将产物和水不断蒸馏出来, 促使平衡向产物方向移动, 有利于产物的形成。

2.4 反应的化学选择性

明确了酯化反应机理，本文进一步研究了反应的化学选择性。除酯化反应外，可能的副反应是乙醇的脱水反应，即乙醇的分子间脱水和分子内脱水反应，在实验室中分别用于制备乙醚(140 °C)和乙烯(170 °C)^[28]。计算表明，两个脱水反应均通过乙醇硫酸酯中间体IM5进行，结果示于图4。可以看出，对于乙醇的分子间脱水反应，乙醇硫酸酯的形成为速控步，其能垒为32.3 kcal·mol⁻¹；而对于分子内脱水，乙醇硫酸酯的分子内消除为速控步，计算的能垒高达34.0 kcal·mol⁻¹。显然，两个脱水反应的能垒均明显高于图2中酯化反应的能垒(20.9 kcal·mol⁻¹)。因此，乙醇的脱水反应需要更高的反应温度，不能与酯化反应竞争。因此，在酯化反应的实验条件下(120–125 °C)，可以排除乙醇的两个副反应。乙醇的酯化和脱水反应是温度调控反应选择性的典型例子。

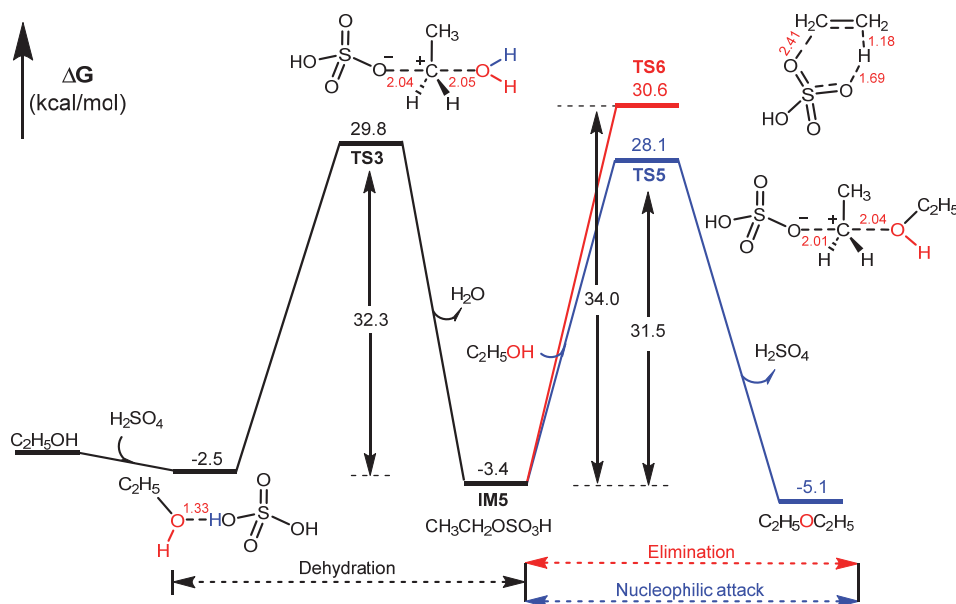


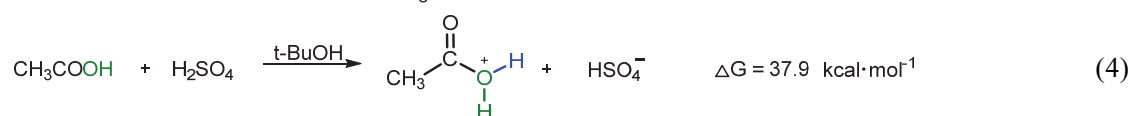
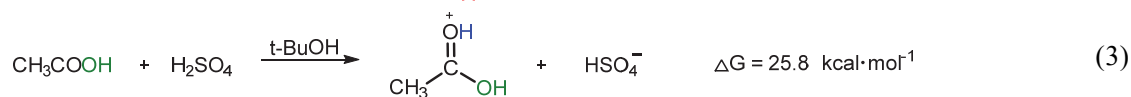
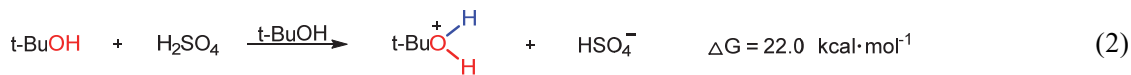
图4 酯化反应中可能的副反应：乙醇的分子间脱水形成乙醚和分子内脱水形成乙烯

键长：Å

3 乙酸与叔丁醇的酯化反应

如图1b所示，该反应遵循碳正离子机理，即“乙酸+叔丁醇+浓硫酸”体系中，叔丁醇羟基质子化脱水，首先形成稳定的叔碳正离子中间体，然后与乙酸通过亲核加成、质子消除形成产物。

为理解该反应中质子化出现在叔醇羟基位置，而不是在羧酸的羰基、羟基等位置，本文计算了叔丁醇溶剂中下面三个反应的热化学性质：



可以看出，叔丁醇羟基质子化是热力学相对较有利的过程，优于羰基质子化和羧基中醇羟基质子化过程，这与上面讨论的乙醇质子化过程明显不同。叔丁醇中的羟基被质子化后，叔碳三个甲基

9个C-H键的 σ 电子均可与叔碳原子的 p 轨道形成 σ - p 超共轭效应,有利于叔丁基碳正离子的形成。显然,醇的结构影响酯化反应机理,叔丁醇中的羟基质子化,酯化将按照碳正离子机理进行。

对于该体系,本文仅计算了碳正离子机理,结果示于图5。为便于理解,图5中标出了中间体和过渡态的关键结构参数。该反应涉及两个基元步骤,分别对应于碳正离子的形成和乙酸羰基氧的亲核进攻过程。图中IM6、TS7和IM7是与碳正离子中间体有关的三个结构,其中IM6为质子化的叔丁醇与 HSO_4^- 形成的离子对络合物,TS7表示形成碳正离子的过渡态,而IM7则是碳正离子与 HSO_4^- 和 H_2O 形成的三分子络合物。NBO电荷分析表明,碳正离子中间体IM7中C¹原子所带正电荷仅为0.156 e ,显然这是 σ - p 超共轭效应导致了正电荷的显著离域。乙酸羰基氧亲核进攻形成酯化产物过程中涉及到的三个结构表示为IM8、TS8和IM9,其中IM8为乙酸与碳正离子形成的初始络合物,TS8表示亲核加成过渡态,IM9则是乙酸叔丁酯与硫酸形成的氢键络合物。

由图5可以看出,TS8是势能面上的最高点,反应的总能为 $29.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,表明反应较为困难,需要在加热条件下进行,与实验条件($80 \text{ }^\circ\text{C}$)匹配^[29,30]。

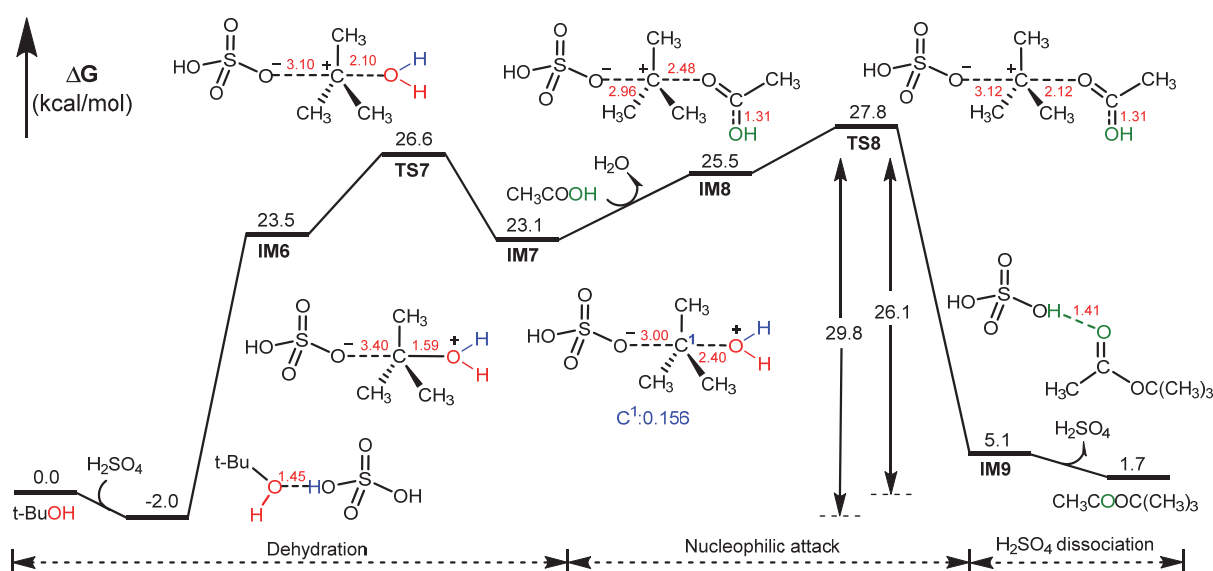


图5 乙酸与叔丁醇酯化反应的碳正离子机理

NBO电荷: e , 键长: Å

4 2,4,6-三甲基苯甲酸与甲醇的酯化反应

该反应可作为合成芳基酯的模型反应。由于反应使用伯醇(甲醇)底物,一级碳正离子难以形成,不考虑碳正离子机理。为理解其反应机理,本文计算了该反应的加成-消除机理(图1a)和酰基正离子机理(图1c),结果分别示于图6和7。

对于该反应的加成-消除路径(图6),计算的机理类似于乙酸与乙醇的酯化反应(图2),反应涉及亲核加成和分子内脱水两个基元步骤,分别通过TS9和TS10进行,形成四面体中间体IM10和产物前驱物IM12,反应的总能为 $28.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。与图2相比,反应的能垒明显升高($28.6 \text{ vs. } 20.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$),这是由于芳香羧酸中羰基与苯环共轭分散了羰基碳原子的正电荷,不利于甲醇的亲核进攻所致。

对于酰基正离子机理(图7),反应经历酰基正离子的形成和甲醇的亲核进攻等两个基元步骤,分别通过TS11和TS12进行,总的反应能为 $26.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,放出 $4.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能量。显然,与加成-消除机理相比,酰基正离子机理为优势反应路径。这可从空间效应予以理解。2,4,6-三甲基苯甲酸的羰基质子化形成二羟基化合物,空间位阻大,使得甲醇难以亲核进攻;而2,4,6-三甲基苯甲酸的羟

基质化脱水后形成酰基正离子，空间位阻相对较小，有利于甲醇的亲核进攻。因此，反应遵循酰基正离子机理。

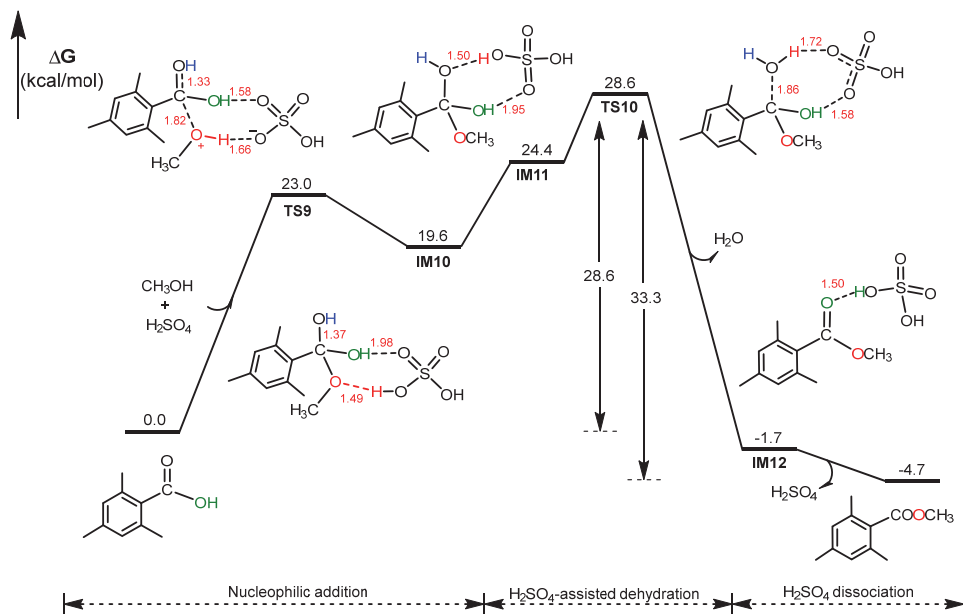


图6 2,4,6-三甲基苯甲酸与甲醇酯化反应的加成-消除机理

键长: Å

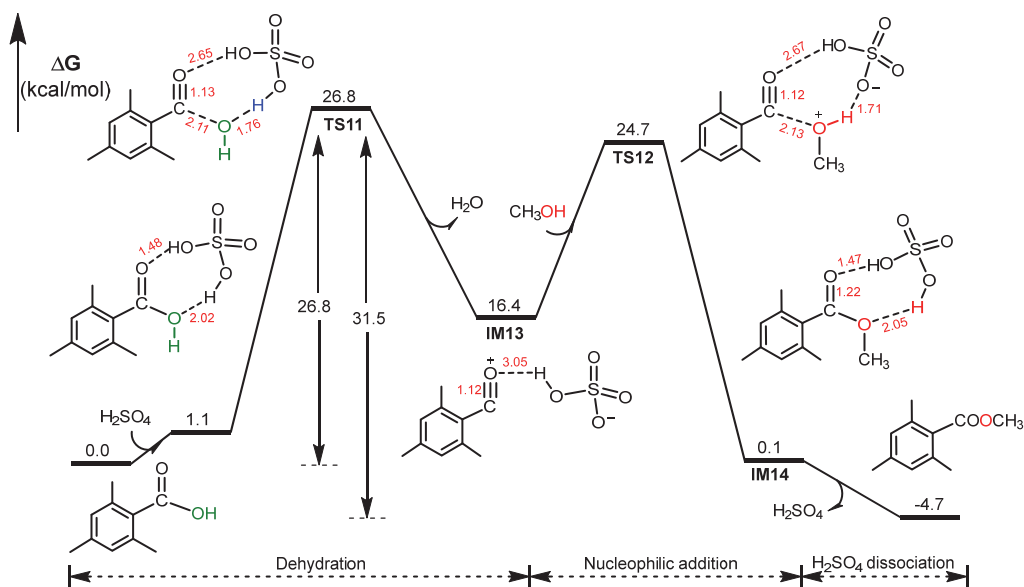


图7 2,4,6-三甲基苯甲酸与甲醇酯化反应的酰基正离子机理

键长: Å

5 结语

通过计算化学方法系统研究了大学有机化学教材中几个经典的酸催化酯化反应，包括乙酸与乙醇、叔丁醇的反应，以及2,4,6-三甲基苯甲酸与甲醇的反应。这些反应分别代表脂肪酸与伯醇、叔醇的反应以及芳香羧酸与伯醇的反应等反应类型。计算结果展示了反应的详细分子机制、中间体和

过渡态的结构参数,给出了反应的势能剖面图,从分子水平上阐明了酯化反应的微观过程及其热力学和动力学性质。结果表明,乙酸与乙醇、叔丁醇的酯化反应分别遵循加成-消除机理、碳正离子机理,而2,4,6-三甲基苯甲酸与甲醇的反应则通过酰基正离子机理进行。这些典型酯化反应的不同机制,验证了酸催化酯化反应机理的多样性和复杂性,反应机理与羧酸和醇的结构类型密切相关。计算结果为深入理解教科书中关于酯化反应的定性描述提供了重要的理论支撑。

参 考 文 献

- [1] Khan, Z.; Javed, F.; Shamair, Z.; Hafeez, A.; Fazal, T.; Aslam, A.; Zimmerman, W. B.; Rehman, F. *J. Ind. Eng. Chem.* **2021**, *103*, 80.
- [2] Pereira, C. S. M.; Silva, V. M. T. M.; Rodrigues, A. E. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2658.
- [3] Tang, X.; Chen, E. Y.-X. *Chem* **2019**, *5*, 284.
- [4] Steele, J. H.; Bozor, M. X.; Boyce, G. R. *J. Chem. Educ.* **2020**, *97*, 4127.
- [5] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, 5th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; pp. 252–254.
- [6] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(上册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 530–531.
- [7] López, D. E.; Suwannakarn, K.; Goodwin, J. G.; Bruce, D. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 2221.
- [8] Evans, D. P.; Morgan, V. G.; Watson, H. B. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1167.
- [9] 郭志强, 王红轩, 黄素兰. 化学教学, **2023**, *45* (9), 93.
- [10] Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2431.
- [11] Davies, A. G.; Kenyon, J. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1955**, *9*, 203.
- [12] Bender, M. L. *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 53.
- [13] Jencks, W. P.; Carriuolo, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1743.
- [14] Johnson, S. L. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1967**, *5*, 237.
- [15] McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7579.
- [16] Stefanidis, D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6045.
- [17] Dennington, R. D.; Keith, T. A.; Millam, J. M. GaussView, Revision 6.0.12; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA, 2016.
- [18] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. Gaussian16, Revision A. 03; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, USA, 2016.
- [19] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
- [20] Weigend, F.; Furche, F.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12753.
- [21] Marelich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
- [22] Portela, S.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9307.
- [23] Schlegel, H. B. *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 214.
- [24] Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
- [25] Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *QCPE Bull.* **1990**, *10*, 58.
- [26] 李吉海, 刘金庭. 基础化学实验(II)——有机化学实验. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2007: 134–135.
- [27] Santaella, M. A.; Orjuela, A.; Narváez, P. C. *Chem. Eng. Process.* **2015**, *96*, 1.
- [28] 聂小娃, 杨文超, 郭新. 大学化学, **2023**, *38* (9), 179.
- [29] Puterbaugh, W. H.; Vanselow, C. H.; Nelson, K.; Shrawder, E. J. *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 349.
- [30] Mohammed Jawad, A. R.; Hummadi, F. A. *J. Eng.* **2014**, *20*, 71.