

基于量子化学计算阐明基础化学课程中的Beckmann重排反应机制

黄嘉博^{1,†}, 黎权鑫^{1,†}, 曹中艳², 党丽^{1,*}, 倪绍飞^{1,*}

¹ 汕头大学化学化工学院, 广东省有序结构材料的制备与应用重点实验室, 广东 汕头 515063

² 河南大学化学与分子科学学院, 河南 开封 475004

摘要: Beckmann重排反应是有机化学教学课程中的经典重排反应, 但目前主流教材中对该重排反应的反应机理阐述不够具体, 学生在学习过程中缺乏对反应更深刻的理解和认知。本案例以三类酮肟结构在两种不同的质子源环境下为例, 通过量子化学计算对Beckmann重排反应的反应机理进行对比研究, 阐明其重排反应机制, 并利用前线分子轨道分析 σ -型和 π -型腈鎓离子中间体的电子结构。本文旨在帮助学生加深对Beckmann重排反应的认知, 并学习使用理论计算化学方法研究化学反应及其内在机制。

关键词: Beckmann重排; DFT计算; 反应机理

中图分类号: G64; O6

Elucidating the Mechanism of Beckmann Rearrangement Reaction Using Quantum Chemical Calculations

Jiabo Huang^{1,†}, Quanxin Li^{1,†}, Zhongyan Cao², Li Dang^{1,*}, Shaofei Ni^{1,*}

¹ Key Laboratory for Preparation and Application of Ordered Structural Materials of Guangdong Province, College of Chemistry & Chemical Engineering, Shantou University, Shantou 515063, Guangdong Province, China.

² College of Chemistry and Molecular Sciences, Henan University, Kaifeng 475004, Henan Province, China.

Abstract: Beckmann rearrangement is a classical reaction in the courses of organic chemistry. However, mainstream textbooks often lack detailed explanations of its reaction mechanism, leaving students with a superficial understanding. This study investigates the Beckmann rearrangement mechanism of three types of ketoxime structures under two different proton sources using quantum chemical calculations. The detailed comparison and analysis provide insights into rearrangement process, including the migration rules of *cis*- and *trans*-ketoxime structures. Additionally, the electronic structures of the σ -type and π -type nitrilium ion intermediates are analyzed through frontier molecular orbital theory. This work aims to deepen students' understanding of Beckmann rearrangement and introduce them to the application of theoretical computational chemistry in studying chemical reactions and their underlying mechanisms.

Key Words: Beckmann rearrangement; DFT calculations; Reaction mechanism

近几十年来, 理论计算化学得到了前所未有的发展, 并在有机化学反应机理研究过程中占据了越来越重要的地位。通过理论计算化学能够获得实验过程中难以捕获的关键中间体和过渡态, 帮助

收稿: 2024-05-27; 录用: 2024-09-02; 网络发表: 2025-02-24

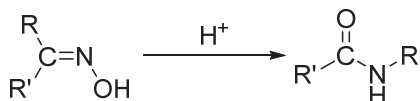
[†]共同第一作者, 对本工作有同等贡献

^{*}通讯作者, Emails: sfni@stu.edu.cn (倪绍飞); ldang@stu.edu.cn (党丽)

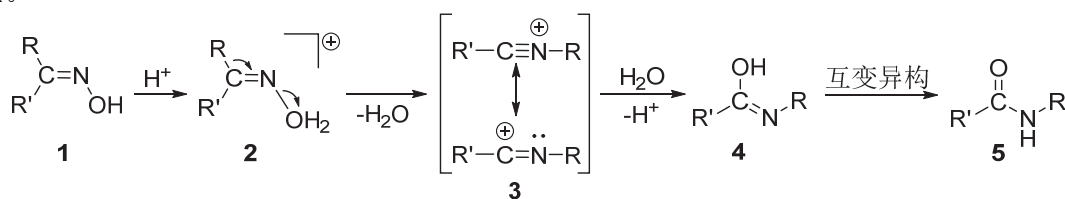
基金资助: 松山湖实验室开放课题(2023SLABFN16); 广东省自然科学基金-面上项目(2024A1515010323); 成都大学四川抗菌素工业研究所国际科技合作基地资助(ISTC202204); 汕头大学科研启动经费项目(NTF20022)

化学家更加深入地理解反应机理和预测反应产物。同时,借助计算化学可视化程序可以直观地呈现反应过渡态和中间体的结构及前线分子轨道信息,在基础化学教学过程中有助于学生深入理解反应机理,拓展思维。因此,在本科化学基础教学课堂中引入计算化学已成必然趋势^[1,2]。

Beckmann重排是有机化学教学中的重要内容,是指在酸作用下,酮肟类化合物通过分子内重排并进一步水解生成酰胺的过程,其反应如下:



目前国内外主流有机化学教材一般都认为Beckmann重排通过协同的分子内基团迁移进行^[3-6],如下图所示。首先,酮肟的羟基被酸活化变成离去能力更强的氧鎓离子,随后发生氧鎓离子离去并伴随着其反位取代基迁移,生成腈鎓离子 $\mathbf{3}$ 。最后,发生水解及互变异构生成酰胺产物 $\mathbf{5}$ 。然而,在教学过程中发现学生对此反应的认知主要存在以下问题:a)重排反应机制和基团迁移规律是怎样的? b)腈鎓离子以何种结构形式存在? c)重排过程中酸的作用机制是怎样的?目前主流教材对反应过程的机理并没有进行详细的讨论,比如邢其毅先生编著的《基础有机化学》对线型腈鎓离子结构作了简单描述;而胡宏纹先生编著的《有机化学》用紧密离子对描述了腈鎓离子结构。很多学生在学习过程中单一地认为腈鎓离子是线型的,不利于学生深入理解该反应机理以及培养学生的批判性思维。



为了解决上述问题给教学过程中带来的困扰,同时加深学生对计算化学在有机反应机理研究中重要作用的认识,我们设计了本文中的教学案例,从分子水平上阐明Beckmann重排的反应机制,并从前线分子轨道层面上讨论了关键中间体的电子结构。指导学生从计算化学结果来加深对Beckmann重排机制的理解和认知,培养学生的批判思维以及利用计算化学分析和解决化学实际问题的能力。

1 模型和计算方法

本文选取图1所示的丙酮肟 \mathbf{A} 、(E)-苯乙酮肟 \mathbf{B} 、反式六氢茚满酮肟(E)- \mathbf{C} 、(Z)- \mathbf{C} 三种酮肟作为研究对象,利用计算化学分别考察在质子化的乙酸($\text{H}^+(\text{AcOH})$)和水合氢离子(H_3O^+)条件下发生Beckmann重排反应的过程与机理。计算过程中所有的反应物、中间体、过渡态均通过Gaussian 16程序完成^[7],使用了密度泛函理论(DFT)结合B3LYP-D3^[8-12]泛函进行几何优化。进行几何优化和频率计算时,采用6-31G(d)基组描述氢、碳、氮、氧原子。同时在 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度和298.15 K温度下,对自由能进行校正。所有中间体均无虚频,而过渡态结构仅有一个虚频。为验证过渡态结构准确性,对所有过渡态进行内禀反应坐标(IRC)分析。另外,使用SMD隐式溶剂模型^[13]模拟了乙腈的溶剂效应,并使用了更加精确的6-311++G(d,p)基组对优化好的结构进行了单点能计算。

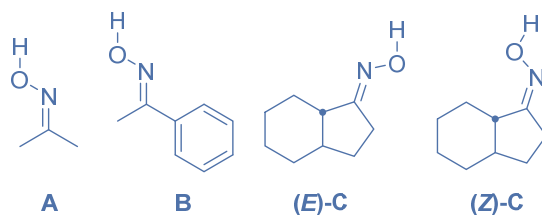


图1 不同种类的酮肟在质子酸催化下的Beckmann重排反应

2 结果与讨论

2.1 丙酮肟(A)的Beckmann重排反应机制研究

首先,以 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 作为质子源,计算得到丙酮肟发生Beckmann重排反应的势能面,如图2a所示。丙酮肟(A)与 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 以氢键相互作用络合得到中间体A-Int1,该过程放热 $3.2\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。随后,中间体A-Int1经过过渡态A-TS1完成协同的甲基迁移和N-O键断裂脱水过程生成中间体A-Int2,该反应活化能垒为 $10.5\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。在中间体A-Int2中,脞鎓离子是 σ -型结构,随后经过过渡态A-TS2生成烯醇中间体A-Int3,该反应活化能垒为 $13.0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。中间体A-Int3经过过渡态A-TS3完成烯醇式到酮式的互变异构过程,释放AcOH后便得到Beckmann重排反应的酰胺产物P-A。

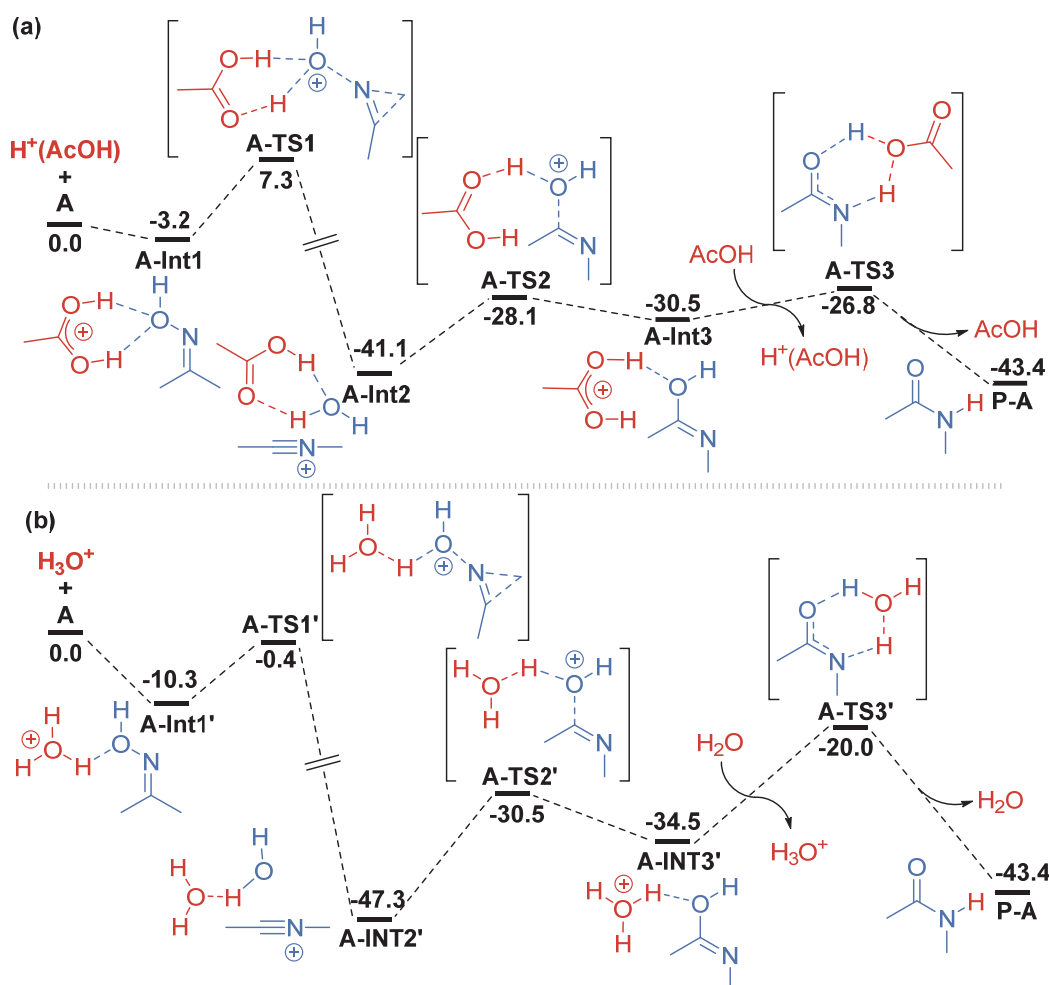


图2 不同质子源下丙酮肟的Beckmann重排反应的势能面图: (a) $\text{H}^+(\text{AcOH})$; (b) H_3O^+

同时,计算了如图2b所示的丙酮肟在 H_3O^+ 为质子源时发生Beckmann重排反应的势能面图。与 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 作为质子源的反应类似,反应经过协同的甲基迁移和N-O键断裂脱水过渡态A-TS1'得到 σ -型脞鎓离子中间体A-Int2',该过程活化能垒为 $9.9\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。A-TS2'随后经过水分子亲核进攻脞鎓离子过渡态A-TS2'和烯醇式到酮式的互变异构过渡态A-TS3',得到Beckmann重排反应的酰胺产物P-A。

理论计算结果表明,在使用 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 或 H_3O^+ 作为质子源时,丙酮肟发生Beckmann重排反应均需经过协同脱水与甲基迁移重排、亲核进攻、烯醇式-酮式互变异构三个步骤完成,且反应均经过 σ -型脞鎓离子中间体。

2.2 (*E*)-苯乙酮肟(B)的Beckmann重排反应机制研究

随后,我们对以 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 作为质子源时(*E*)-苯乙酮肟发生Beckmann重排反应的机理进行研究,如图3a所示。(*E*)-苯乙酮肟(B)通过氢键作用与 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 络合生成中间体**B-Int1**,该过程放热 $1.0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。随后,中间体**B-Int1**经过过渡态**B-TS1**发生协同的苯基迁移和N—O键断裂脱水过程得到中间体**B-Int2**,该反应活化能垒为 $6.2\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。与丙酮肟的反应不同,(*E*)-苯乙酮肟中苯基迁移得到 π -型腈鎓离子而非 σ -型腈鎓离子结构。 π -型腈鎓离子**B-Int2**随后经过过渡态**B-TS2**重排得到 σ -型腈鎓离子**B-Int3**,进而被 H_2O 亲核进攻完成异构化过程。

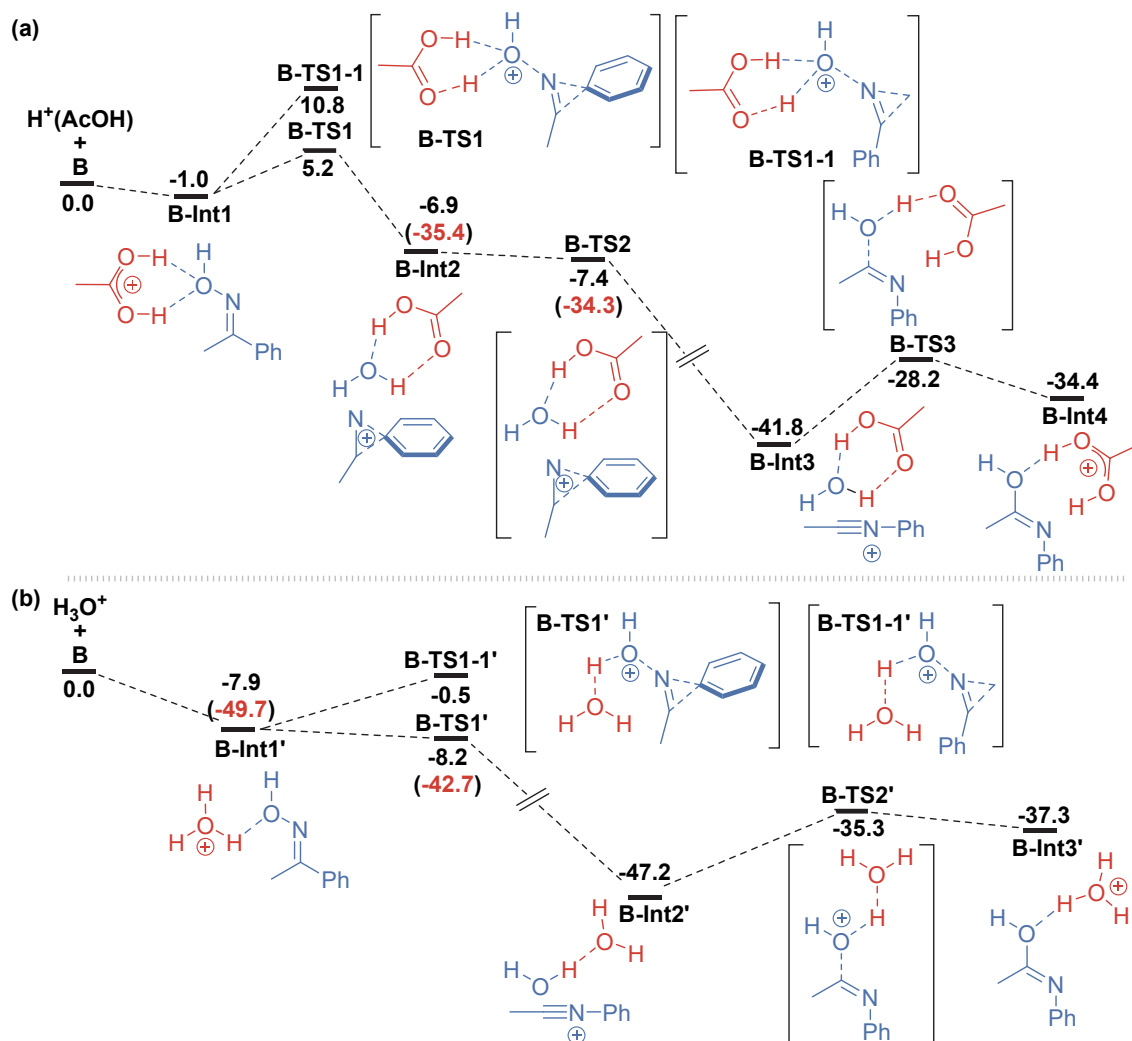


图3 不同质子源下(*E*)-苯乙酮肟的Beckmann重排反应的势能面图: (a) $\text{H}^+(\text{AcOH})$; (b) H_3O^+
(括号内能量为气态电子能)

当以 H_3O^+ 为质子源时, (*E*)-苯乙酮肟发生Beckmann重排反应的机理如图3b所示。反应同样从(*E*)-苯乙酮肟(B)出发,与 H_3O^+ 相互作用得到中间体**B-Int1'**。与以 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 作为质子源的机理不同的是,中间体**B-Int1'**通过过渡态**B-TS1'**发生协同苯基迁移和N—O键断裂脱水生成 σ -型腈鎓离子**B-Int2'**,而非 π -型腈鎓离子。

为了更深入的理解甲基与苯基发生迁移重排的难易,我们进一步研究苯乙酮肟的甲基迁移重排机理。研究表明,当以 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 或 H_3O^+ 为质子源时,反应分别经过协同的甲基迁移和N—O键断裂

脱水过渡态**B-TS1-1**或**B-TS1-1'**完成重排, 该反应活化能垒为 $11.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 或 $7.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。相比之下, 苯基发生迁移重排过程的反应活化能垒均更低, 表明苯基比甲基具有更好的迁移能力。

上述理论计算结果表明, 在质子源为 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 的条件下, 苯基的迁移历经 π -型脞鎓离子和 σ -型脞鎓离子中间体, 整个反应为三步的分步过程; 而以 H_3O^+ 为质子源时, 苯基的迁移仅历经了 σ -型脞鎓离子中间体, 整个反应为两步的分步过程。这反映了质子源的类型可能会影响Beckmann重排反应机制。

2.3 反式六氢茚满酮肟(*E*)-C、(*Z*)-C的Beckmann重排反应机制研究

本小节选取反式六氢茚满酮肟作为研究对象, 计算环状酮肟发生Beckmann重排反应的势能面图, 同时研究(*E*)式和(*Z*)式酮肟发生重排反应的迁移规律。如图4a所示, (*E*)式酮肟(*E*)-C在质子源 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 或 H_3O^+ 的作用下, 经过相似的协同C-[1,2]、O-[1,2]双迁移过渡态(*E*)-C-TS1或(*E*)-C-TS1'完成异构化重排过程。类似的, 当(*Z*)式酮肟(*Z*)-C作为反应物时, 分别在 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 或 H_3O^+ 的作用下, 也会经过相似的协同C-[1,2]、O-[1,2]双迁移过渡态(*Z*)-C-TS1或(*Z*)-C-TS1'完成重排过程。上述理论计算结果表明, 不同于丙酮肟或(*E*)-苯乙酮肟发生Beckmann重排反应时可能产生含有 σ -型脞鎓离子或 π -型脞鎓离子中间体, 环状酮肟发生一步协同C-[1,2]、O-[1,2]双迁移重排反应直接得到产物。另外, 比较(*E*)式和(*Z*)式的反式六氢茚满酮肟的重排产物也证明了教材中提及的Beckmann重排反应具有离去基团与迁移基团处于反位的迁移规律, 有利于学生更好地掌握Beckmann重排反应。

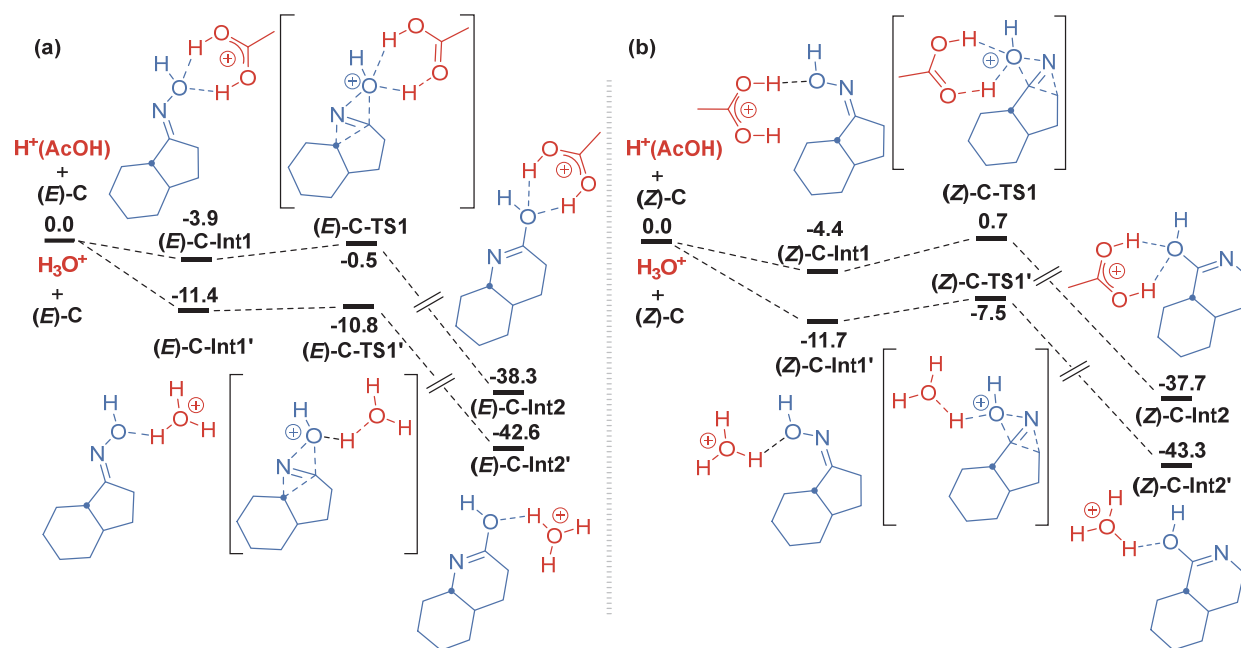


图4 反式六氢茚满酮肟的Beckmann重排反应的势能面图: (a) (*E*)-C; (b) (*Z*)-C

2.4 对 σ -型脞鎓离子和 π -型脞鎓离子轨道分析

上述理论计算研究发现, 不同类型酮肟分子在不同质子源环境下会经历不同的 σ -型脞鎓离子或 π -型脞鎓离子中间体完成重排反应。为了深入理解其中间体结构和反应机制, 我们对 σ -型脞鎓离子或 π -型脞鎓离子进行前线分子轨道分析(FMO), 详见图5。当迁移基团具有空的 p 轨道时, N原子的孤对电子可以转移到迁移基团的空轨道上, 得到经典的 σ -型脞鎓离子结构。而当迁移基团 p 轨道与 $\text{C}=\text{N}$ 的 π^* 轨道对称性匹配时, $p-\pi$ 重叠明显以形成反馈 π 键, 能有效阻止迁移基团的转移, 形成 π -配合物^[14]。因此, 当甲基作为迁移基团时, 其具有空的 p 轨道, 但不能与 $\text{C}=\text{N}$ 的 π^* 轨道对称性匹配, 仅能形成 σ -型脞鎓离子; 而当苯基作为迁移基团时, 同时具有空的 p 轨道并且与 $\text{C}=\text{N}$ 的 π^* 轨道对称

性匹配,同时具有形成 σ -型腈鎓离子或 π -型腈鎓离子的可能性。而当迁移基团处在环酮脎分子内时,其迁移后并未得到 σ -型腈鎓离子。该现象可能与分子构型有关:非环状酮脎分子在反应过程中趋向于形成线型中间体结构;而环状酮脎分子因为环张力的存在,其中间体构型难以保持线型。FMO分析结果显示,对于线型分子,LUMO轨道的能量为 -6.123 eV ;而对于非线型分子(比如 $\angle\text{C}-\text{C}-\text{N}$ 扭曲成 130°),由于其对称性下降,LUMO能级下降了 2.095 eV ,使得其更容易得电子,氰基碳的亲电能力增强。这说明,环状结构中氰基碳的亲电性强,使得O-[1,2]迁移更容易发生,难以形成 σ -型腈鎓离子。

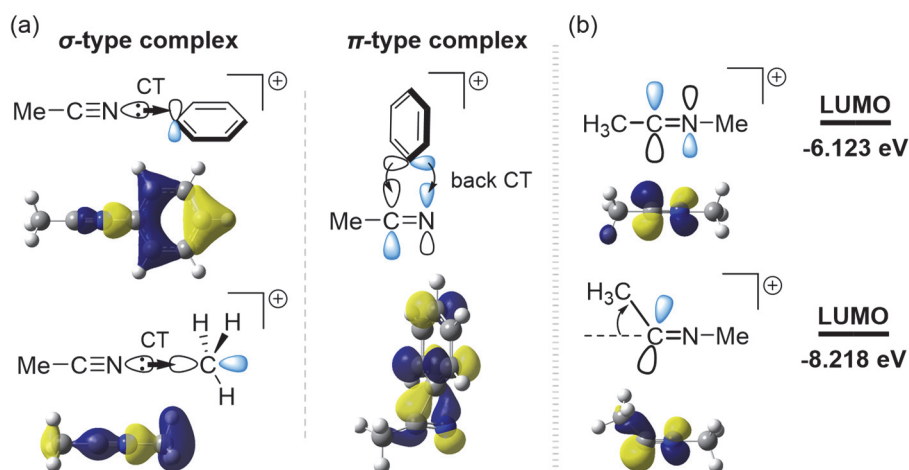


图5 (a) σ -型腈鎓离子的 σ 配位键及 π -型腈鎓离子内的反馈 π 键(iso value = 0.06);
(b) FMO分析(iso value = 0.08)

上述研究结果与讨论表明:(1) 酮脎在发生Beckmann重排反应时,迁移基团的迁移和断开N—O键脱水的过程是协同过程,这与有机化学教材中提出的Beckmann重排反应的特点“基团的离去与基团的迁移是同步的”相符合;(2) (*E*)式和(*Z*)式的反式六氢茛满酮脎的Beckmann重排产物验证了有机化学教材中提到的迁移规律,即“Beckmann重排反应具有离去基团与迁移基团处于反位”;(3) 反应过程可能经历 σ -型或 π -型腈鎓离子中间体。

3 结语

通过理论计算研究了不同类型的酮脎结构在 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 或 H_3O^+ 作为质子源时发生Beckmann重排反应的反应机制。计算结果表明,当丙酮脎作为底物时,反应均生成了含 σ -型腈鎓离子中间体,整体反应采取两步的分步反应过程。当(*E*)-苯乙酮脎作为底物时,在 $\text{H}^+(\text{AcOH})$ 环境下,反应经过 π -型腈鎓离子和含 σ -型腈鎓离子中间体分三步反应完成重排;而当 H_3O^+ 作为质子源时,整体反应类似于丙酮脎采取两步的分步反应过程。而反式六氢茛满酮脎的Beckmann重排反应则只需要一步协同过程即得到了重排产物, (*E*)式和(*Z*)式结构的不同重排产物也验证了Beckmann重排反应的反位迁移规律。同时我们使用FMO分析方法分析不同类型底物生成或者不生成 σ -型腈鎓离子或 π -型腈鎓离子的内在原因。甲基或苯基迁移生成 σ -型腈鎓离子主要是由于N孤对电子转移到迁移基团空的 p 轨道的影响,而苯基迁移生成 π -型腈鎓离子中间体主要是受到反馈 π 键的影响。环状酮脎分子重排过程无中间体生成的原因主要环张力导致生成非线型的腈鎓离子,从而增强氰基碳的亲电能力,进而促进C-[1,2]迁移与O-[1,2]迁移的协同进行。

本案例将计算化学引入本科有机化学教学中,对有机化学教学中涉及的Beckmann重排反应进行讨论和拓展,丰富教学内容,让学生更深入地理解Beckmann重排反应的反应机制,加深学生对基础

知识的理解, 引导学生培养批判性思维。同时, 也实现了传统有机化学教学和计算化学的有机融合, 激发学生对有机化学和计算化学的兴趣。

参 考 文 献

- [1] 杨松, 汤义涵, 徐嘉伟, 刘偲曦, 薛冰, 张致慧. 大学化学, **2021**, *36* (8), 2010036.
- [2] 许文华, 李安阳, 岳可芬. 大学化学, **2022**, *37* (2), 2108101.
- [3] 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: 490–491.
- [4] 胡宏纹, 吴琳. 有机化学. 第5版. 北京: 高等教育出版社, 2020: 799–801.
- [5] 曾昭琼. 有机化学. 北京: 高等教育出版社, 1997, 464.
- [6] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2012, pp. 945–949.
- [7] 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. *Gaussian 16*, Revision A.03; Gaussian Inc.: Wallingford CT, 2016.
- [8] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
- [9] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [10] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [11] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [12] Stefan G.; Jens, A.; Stephan, E.; Helge, K. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [13] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
- [14] Yamabe, S.; Minato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3339.