

烯丙基苯基醚Claisen重排反应的量化计算研究 ——介绍一个计算化学实验

王廷博¹, 罗垚¹, 胡冰艳¹, 刘瑞苑^{1,2}, 苗晶^{1,2}, 路慧哲^{1,2,*}

¹ 中国农业大学理学院, 北京 100193

² 中国农业大学-东抗生物活性分子智能筛选与创制联合实验室, 北京 100193

摘要: 烯基烯丙基醚或芳基烯丙基醚受热发生[3,3]- σ 重排, 生成 γ,δ -不饱和醛酮或邻对位烯丙基酚, 即为Claisen重排反应。本研究利用Gaussian 16程序的DFT方法对烯丙基苯基醚在加热条件的Claisen重排反应进行了量化计算研究。通过本实验的练习, 我们旨在加深学生对Claisen重排反应过渡态结构的认识, 促进学生应用计算化学工具解决化学问题, 提升学生在学习、科研中的实践与创新能力。

关键词: 计算化学实验; Gaussian软件; Claisen重排反应; 烯丙基苯基醚

中图分类号: G64; O6

Quantitative Computational Study on the Claisen Rearrangement Reaction of Allyl Phenyl Ethers: An Introduction to a Computational Chemistry Experiment

Tingbo Wang¹, Yao Luo¹, Bingyan Hu¹, Ruiyuan Liu^{1,2}, Jing Miao^{1,2}, Huizhe Lu^{1,2,*}

¹ College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193, China.

² CAU-East Mab Joint Laboratory for Intelligent Screening and Creation of Active Molecules, Beijing 100093, China.

Abstract: The Claisen rearrangement is a [3,3]- σ rearrangement of allyl ethers or aryl allyl ethers under thermal conditions, leading to the formation of γ,δ -unsaturated aldehydes and ketones or ortho-para-allylphenols. In this study, we employed density functional theory (DFT) within the Gaussian 16 software to perform a quantitative analysis of the Claisen rearrangement of allyl phenyl ether under heating conditions. Through the practice of this experiment, our aim is to deepen students' understanding of the transition state structure of the Claisen rearrangement reaction, promote the application of computational chemistry tools to solve chemical problems, and enhance students' practical and innovative abilities in learning and scientific research.

Key Words: Computational chemistry experiment; Gaussian software; Claisen rearrangement reaction; Allyl phenyl ether

计算化学是化学领域的重要分支学科之一。随着计算机技术的不断发展, 计算化学已被广泛应用于化学化工、能源材料、新药创制等诸多领域, 在科学探索的过程中发挥着越来越重要的作用。在传统教学中引入计算化学方法, 结合有机化学、结构化学与物理化学等学科的经典内容, 可将枯燥抽象的知识形象化、具体化, 加深学生对教材内容中基础知识与基本概念的理解, 对实际教学大

收稿: 2024-03-23; 录用: 2024-05-15; 网络发表: 2024-05-29

*通讯作者, Email: Luhz@cau.edu.cn

基金资助: 2024年度国家级大学生创新创业训练计划项目(202410019033); 国家自然科学基金(22372195)

有裨益^[1-3]。

烯丙基丙基醚或芳基烯丙基醚受热发生[3,3]- σ 重排,生成 γ,δ -不饱和醛酮或邻对位烯丙基酚,即为Claisen重排反应^[4]。Claisen重排是经典的电环化反应,该反应的特点是高度的区域选择性,大部分为邻位产物,当两个邻位均被取代基占据时,重排将得到对位产物。Claisen重排是有机合成中的一个基本反应,在香水、香料、医药、农药、精细化学品等领域中有广泛的应用^[5]。烯丙基苯基醚Claisen重排反应的产物邻烯丙基酚是包括苯并呋喃与色酮在内的多种天然产品的前体^[6-8]。另外,Claisen重排反应对于C-C键的形成具有重要作用,基于Claisen重排的多步串联反应在近几年受到广泛关注^[9]。

本文介绍了一个基于烯丙基苯基醚Claisen重排反应(图1)的计算化学实验,利用量子化学计算及相关模拟手段对该反应进行过渡态研究,更加生动、直观地呈现烯丙基苯基醚Claisen重排反应的反应机理,加深学生对Claisen重排反应过渡态结构的认识。通过本实验训练,帮助学生以此反应为例,类比研究其他反应的机理,解决学生在学习、科研中遇到的化学问题,提升学生的实践与创新能力。

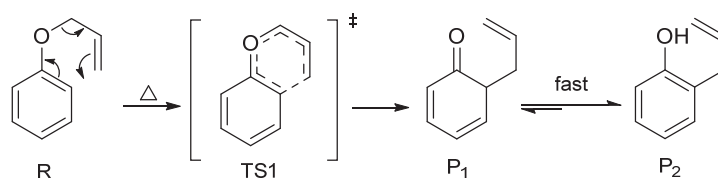


图1 烯丙基苯基醚的Claisen重排反应

1 实验目的

- (1) 掌握Gaussian 16和GaussView软件的基本使用方法,利用GaussView进行初始构型构建,掌握输入文件的编制方法。
- (2) 掌握采用Gaussian程序进行几何构型优化、频率计算、过渡态搜寻、能量计算与内禀反应坐标(Intrinsic Reaction Coordinate, IRC)计算的方法。
- (3) 掌握计算结果的提取与分析方法,结合计算结果讨论烯丙基苯基醚Claisen重排反应的反应机理。

2 实验原理

Gaussian软件是目前广泛应用于量子化学计算的软件之一,GaussView是配套Gaussian的可视化软件。基于量子力学基本定律,Gaussian程序可用于计算研究不同化学环境中的分子结构、反应路径、反应能量、红外和拉曼光谱等性质^[10],满足多种类型的研究需求。

综合考虑准确性与计算效率,本实验在Windows系统下,采用DFT-B3LYP^[11]方法,在6-31G(d,p)^[12,13]基组水平上进行。6-31G(d,p)是处理几何优化、振动分析、过渡态计算等问题的较小基组,适用于本实验的计算任务。B3LYP是采用广义近似梯度的杂化密度泛函之一,是传统的交换-相关泛函方法,由于该泛函相关势的长程行为不合理,因此其无法准确描述色散作用,需要进行色散矫正,目前最成功和广泛使用的方法是半经验校正方法(DFT-D方法),最著名的是Grimme的D3^[14]方法,其普适性强、精度高,因此本实验加入DFT-D3校正,关键词为“em=gd3bj”。同时我们考虑了溶剂效应,加入关键词“scrf=SMD”。

鉴于常规计算机进行DFT计算耗时较长,且难以确定过渡态结构是否正确,若猜想的过渡态结构有欠合理性,则长时间计算后程序会报出错误指令,不利于学生实验的进行。因此本实验首先采用半经验方法PM6^[15]对猜想的过渡态结构进行计算,半经验方法虽难以得到精确的计算结果,但可大大节约计算时间,观看过渡态的振动模式以定性分析猜想结构是否合理。若合理,则在此基础上进行DFT计算,有助于缩短计算时间。

通过对反应物(R)、过渡态(TS)和产物(P1)、(P2)进行分别优化,从输出文件中得到各物质的能量及键长等数据,进而计算得到该反应的焓变和活化吉布斯自由能。结合绘制的反应关键化学键键长变化图、活化吉布斯自由能变化图与静电势图,我们从热力学和动力学等角度对该反应进行了分析。

3 实验软件

Gaussian 16 A.03^[16]、GaussView 6.0^[17]、Ultra Edit、Origin Pro 2022。

4 实验步骤

4.1 反应物、产物的构型优化

4.1.1 分子初始构型的构建

通过GaussView 6.0软件构建反应物(R)和产物(P1与P2)的初始构型,如图2所示。输出为*.gjf格式的Gaussian输入文件。

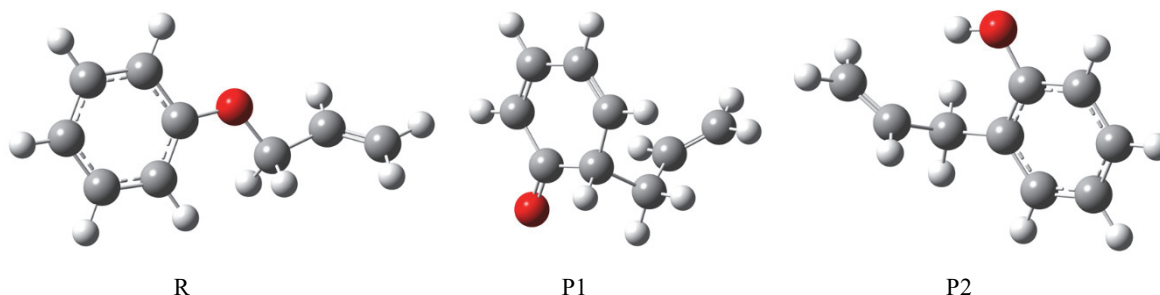


图2 反应物和产物的初始构型

4.1.2 构型优化与振动频率计算

使用Ultra Edit对R、P1、P2的输入文件分别进行编辑,关键词为“# B3LYP/6-31G(d,p) opt freq scrf=smd em=gd3bj”,B3LYP为泛函,6-31G(d,p)代表基组,opt命令表示执行结构优化,freq命令表明进行频率计算。保存并提交输入文件至Gaussian 16进行计算。计算完毕后,获得*.chk文件与*.out文件。使用GaussView打开*.out文件,点击右键菜单栏中Results → Vibrations进行频率分析,若没有虚频(即负频率)出现,则确定优化得到的构型是分子的稳定构型;若存在一个虚频,则需对输入文件进行调整并重新优化。

4.2 确定合理的过渡态结构

Gaussian程序拥有TS、QST2与QST3三种搜寻过渡态的方法,本实验采用TS方法进行过渡态搜寻,这要求我们猜想出一个合理的过渡态初始构型。

4.2.1 过渡态结构猜想

4.2.1.1 R-P1的过渡态研究

在4.1的基础上,通过分析反应前后碳原子杂化方式的改变,使用GaussView编辑反应物R,适当调节键角与键长,产生过渡态TS1的结构,输出为test1.gjf,猜想的过渡态结构如图3的TS1所示。对该猜想的过渡态结构,我们进行半经验PM6方法计算,其关键词为“# opt=(calcfc,ts,noeigen) freq pm6”。其中calcfc代表在优化的第一步使用精确计算的Hessian矩阵,ts代表过渡态搜寻,noeigen表明优化过程中不对每一步做Hessian矩阵本征值数目的检测,pm6代表使用半经验PM6方法,其余关键词与4.1.2介绍相同。PM6方法计算所得的文件为test1.log,使用GaussView观看其振动模式,若其振动模式符合反应物到产物的键长、键角变化趋势,表明该过渡态的结构可能是正确的过渡态结构。

将半经验方法优化后的构型保存为TS1.gjf,使用Ultra Edit软件修改*.gjf文件的关键词为“# opt=(calcfc,ts,noeigen) freq B3LYP/6-31G(d,p) scrf=smd em=gd3bj”。

提交至Gaussian 16进行计算，得到TS1.out与TS1.chk文件，使用GaussView检查频率分析结果。若存在一个虚频，且振动模式合理，使用GaussView分析关键原子之间的距离。

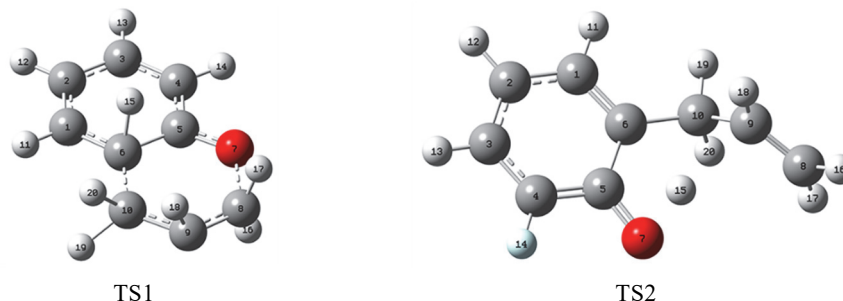


图3 猜想的过渡态TS构型

4.2.1.2 P1-P2的过渡态研究

P1到P2的过程发生了酮式与烯醇式的互变异构，其猜想的过渡态结构见图3的TS2。采取与4.2.1.1类似的步骤，得到输出文件test2.log与TS2.out文件，使用GaussView检查频率分析结果，并分析关键原子之间的距离。

4.3 IRC计算

经过4.2的计算，我们得到两个过渡态结构，为进一步确定得到的过渡态结构是反应物生成产物所经历的过渡态结构，我们需要进行内禀反应坐标(intrinsic reaction coordinate, IRC)计算。将4.2的两个过渡态结构作为IRC计算的初始文件。其关键词设置为“# B3LYP/6-31G(d,p) scrf=smd IRC(maxpoints=100,calcfc,LQA) em=gd3bj”，其中IRC代表执行IRC计算任务，maxpoints=100表明程序沿正逆反应方向各计算100步，最终IRC曲线由201个点组成，LQA表明采用LQA算法得到IRC曲线。待IRC任务计算完毕后，将计算所得的*.out文件打开，点击右键菜单栏中Results → IRC/Path，即可得到反应体系的IRC曲线，导出数据并利用Origin软件绘图。由图4可知，过渡态TS1可以分别回到反应物(R)和产物(P1)，而过渡态TS2可分别回到反应物(P1)和产物(P2)，因而可认为4.2计算得到的过渡态结构就是该反应经历的过渡态结构。

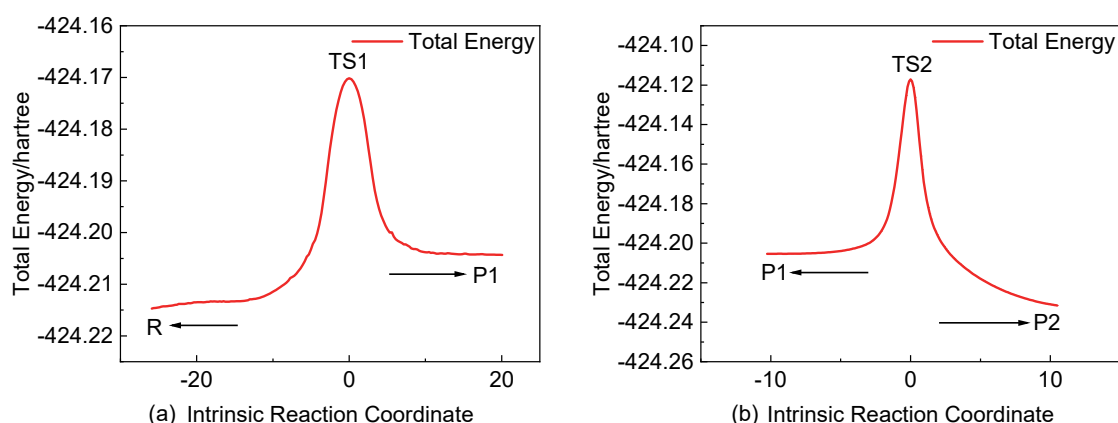


图4 (a) Claisen重排反应的IRC曲线；(b) 烯醇互变异构反应的IRC曲线

5 数据处理与分析

5.1 反应的结构参数变化

反应物、产物经优化后用GaussView打开，检查频率后发现不存在虚频，认为计算所得结构为分

子的稳定构型。而过渡态TS1、TS2均存在一个虚频，使用GaussView观看其振动模式，发现均符合反应物到产物的键长、键角转变趋势，IRC计算结果表明过渡态TS1可以分别回到反应物(R)和产物(P1)，过渡态TS2可分别回到反应物(P1)和产物(P2)，因此认为得到的过渡态就是该反应经历的过渡态结构。反应涉及的关键化学键键长表示为 d ， d_{1-8} 如图5所示。使用GaussView读取反应物、过渡态与产物关键化学键的键长，列于表1。

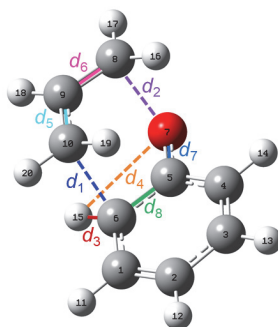


图5 TS1的振动模式与关键化学键示意图

表1 烯丙基苯基醚Claisen重排反应的关键键长变化(1 Å = 0.1 nm)

Substance	$d_1/\text{Å}$	$d_2/\text{Å}$	$d_3/\text{Å}$	$d_4/\text{Å}$	$d_5/\text{Å}$	$d_6/\text{Å}$	$d_7/\text{Å}$	$d_8/\text{Å}$
R	5.255	1.440	1.082	2.740	1.332	1.495	1.373	1.399
TS1	2.263	2.178	1.084	2.623	1.393	1.380	1.290	1.439
P1	1.559	4.851	1.100	2.669	1.502	1.333	1.241	1.526
TS2	1.556	5.280	1.412	1.384	1.504	1.333	1.317	1.453
P2	1.516	3.365	2.492	0.970	1.509	1.336	1.366	1.409

5.2 R-TS1-P1的结构参数分析

对于R-TS1-P1，随着反应的进行，C10不断向C6靠近，键长由5.255 Å缩短至1.559 Å，有成键的趋势；C9和C10之间的键长由1.332 Å增加至1.502 Å，这意味着发生了双键向单键的转变；与此同时，C8—C9键长由1.495 Å不断减小至1.333 Å，意味着发生了单键向双键的转变；C8—O7之间的化学键由1.440 Å增长至4.851 Å，有断裂趋势，这也与反应物、产物化学键的断裂与形成位置是吻合的。由图6可知，该反应的成键与断键是同时进行的，表明烯丙基苯基醚Claisen重排反应是一个协同反应。

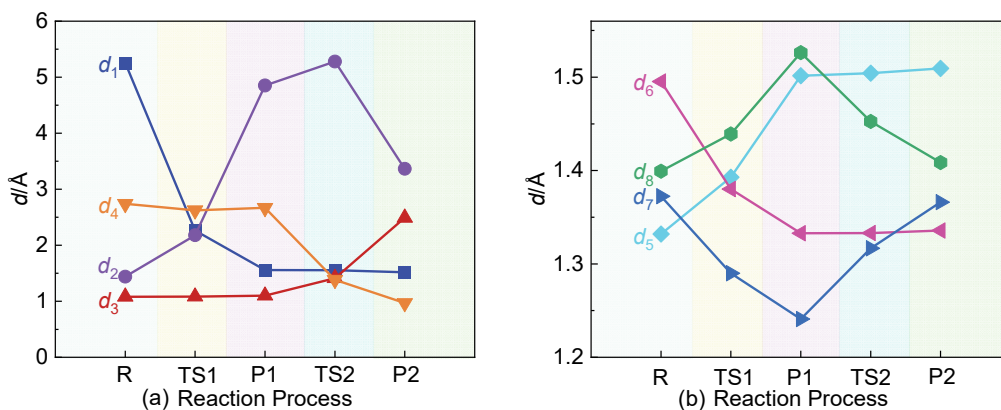


图6 (a) d_1-d_4 变化曲线；(b) d_5-d_8 变化曲线

5.3 P1-TS2-T2的结构参数分析

对于P1-TS2-P2，随着反应的进行，C6—H15的键长由1.100 Å增加至2.492 Å直至断裂；C5—C6键长由1.526 Å减小至1.409 Å，发生了单键到双键的转变；C5—O7的键长由1.241 Å变长至1.366 Å，发生了双键向单键的转变；而O7则接受H15形成新键，键长为0.970 Å。这是一个氢原子重排反应。

5.4 反应热和反应活化能垒

经过上述计算，我们得到了反应物、过渡态与产物在298.15 K下的焓与吉布斯自由能数据，如表2所示。其中，1 hartree = 2625.5 kJ·mol⁻¹。

表2 反应物、过渡态、产物的焓与吉布斯自由能计算结果

物质	<i>H</i> /hartree	<i>G</i> /hartree
R	-424.038957	-424.083758
TS1	-423.996421	-424.038784
P1	-424.029772	-424.075821
TS2	-423.947800	-423.992463
P2	-424.054753	-424.098704

基于反应焓变的计算公式($\Delta H_{\text{reaction}} = H_{\text{product}} - H_{\text{reactant}}$)、反应活化吉布斯自由能的计算公式($\Delta G^{\ddagger} = G_{\text{transition}} - G_{\text{reactant}}$)以及反应自由能变化的计算公式($\Delta G_{\text{reaction}} = G_{\text{product}} - G_{\text{reactant}}$)计算可得，对于反应R-TS1-P1，反应焓变24.1 kJ·mol⁻¹，反应活化吉布斯自由能为118.1 kJ·mol⁻¹，反应吉布斯自由能变化为20.8 kJ·mol⁻¹；对于反应P1-TS2-P2，反应焓变为-65.6 kJ·mol⁻¹，反应活化吉布斯自由能为218.9 kJ·mol⁻¹，反应自由能变化为-60.1 kJ·mol⁻¹。使用Origin软件绘制反应路径的相对自由能剖面图，如图7所示。

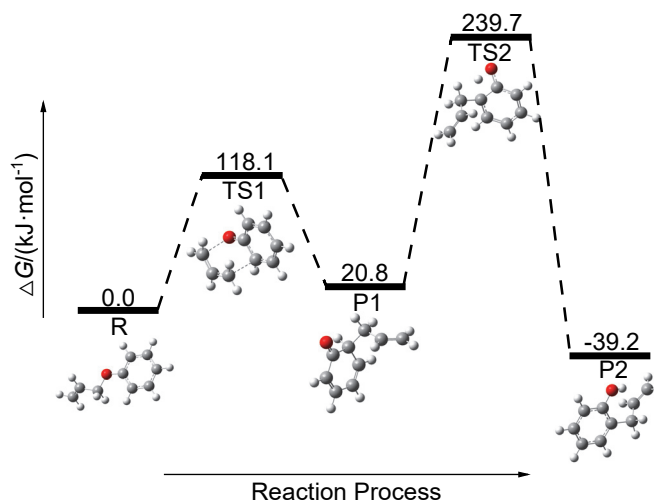


图7 烯丙基苯基醚Claisen重排反应的势能剖面图

结果表明，R-P1的焓变为24.1 kJ·mol⁻¹，表明R-P1的反应是吸热反应，吉布斯自由能变化值为20.8 kJ·mol⁻¹，反应的活化吉布斯自由能为118.1 kJ·mol⁻¹，表明该反应的正反应方向存在较大的能垒，正反应在标准状况下不能自发进行。为促进反应物R向产物P1的转变，反应需要在外界提供能量的条件下进行，而加热可直接促进反应物分子跨越活化能垒，理论计算结果符合该反应在加热条件下进行的事实。

P1-P2的焓变为 $-65.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，代表该过程放出热量，其吉布斯自由能变化为 $-60.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，反应的活化吉布斯自由能为 $218.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，表明第二步的烯醇互变反应相比于第一步反应需要跨越更大的能垒，但在标准状况下该反应可自发进行。加热同样为P1-P2反应的反应物分子P1直接提供能量，促进其跨越活化能垒。自发进行的反应P1-P2使得P1不断被消耗，促进了反应R-P1的进行。通过静电势计算，可帮助我们更为形象化地理解反应过程中的电荷分布变化。我们使用GaussView绘制出反应物、过渡态与产物的静电势图，如图8所示。

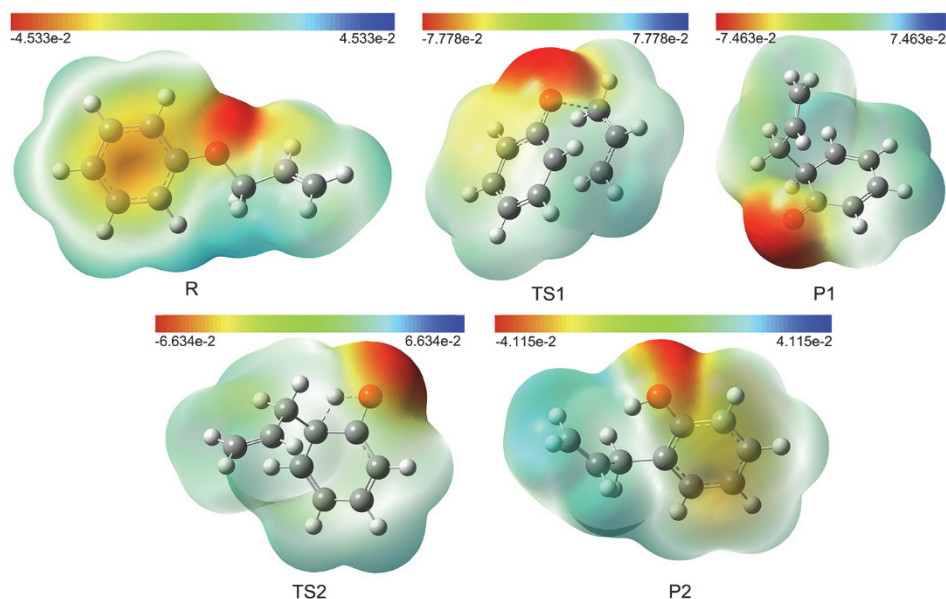


图8 反应物、过渡态与产物的静电势图

由图8可知，反应物R的负电荷主要集中于氧原子与苯环，这是因为氧原子与苯环的 $p-\pi$ 共轭效应导致苯环分散了一部分负电荷。随着R-TS1-P1的转变，苯环共轭体系的破坏使得体系的负电荷逐渐向氧原子聚集，但这种结构不具备稳定性(图8, P1)，很快便伴随着烯醇互变异构反应重新构建出 $p-\pi$ 共轭体系，使得正负电荷较为均匀地分布(图8, P2)，分子的稳定性得到增加。

6 思考题

- (1) 结合理论计算结果，试用前线轨道理论来分析该反应能够发生的原因；
- (2) 选取你感兴趣的化学反应，设计出反应的微观路径，并类比以上步骤对反应进行理论计算研究。

7 学时安排

本实验面向各高校化学专业高年级本科生，要求学生已系统学习过物理化学、有机化学、结构化学等课程，具备一定的计算机操作技能。课时安排：介绍与本实验相关的量化计算知识及实验原理，1学时；介绍Gaussian和GaussView程序的基本操作方法，1学时；上机实验与数据处理，4学时。在课后完成并进行分析与讨论，书写实验报告。

8 结语

利用量化计算方法辅助实际教学，可将枯燥抽象的知识形象化、具体化，加深学生对教材内容的理解，有助于理论课与实验课课程教学。本文采用Gaussian 16程序中的DFT方法研究了烯丙基苯

基醚在加热下发生Claisen重排反应的反应机理, 促使学生在研究过程中发现问题与解决问题, 提升学生的实践与创新能力。

实验教学致力于深化学生对化学基础理论的理解, 并致力于提升其数据分析技能及跨学科综合应用能力。我们的目标是实现一个以知识为基石、以能力培养为核心、以素质提升为目标的“三位一体”教育模式。在这一模式的框架下, 我们的实验设计策略旨在鼓励学生在坚实的理论基础之上, 发展跨学科的思考模式, 并培养他们进行系统化实验操作的能力。开放式和综合性的实验设计方法进一步激发了学生的主动性和创造性, 鼓励他们主动进行文献研究和实验探索。这不仅有助于激发学生的科研兴趣, 而且对于培养他们的创新思维和问题解决能力具有重要意义。通过这种方式, 我们旨在为学生提供一个全面而综合的学习平台, 使他们能够在化学及相关领域中发展必要的技能和知识, 为未来的学术和职业生涯打下坚实的基础。

参 考 文 献

- [1] 尤梓涵, 李玉楠, 姚琪琛, 杨谦, 蔡开聪, 郑轩. 化学教育(中英文), **2023**, 44 (4), 89.
- [2] 孙冰清, 张婷, 刘磊. 化学教育(中英文), **2023**, 44 (24), 103.
- [3] 李海蓓, 戚明颖, 宋萃, 庄静静. 化学教育(中英文), **2023**, 44 (4), 36.
- [4] Smith, M. B. *March高等有机化学——反应、机理与结构*. 李艳梅, 黄志平, 译. 北京: 化学工业出版社, 2018: 858.
- [5] Yadav, G. D.; Lande, S. V. *Synth. Commun.* **2007**, 37 (66), 941.
- [6] Corma, A. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (6), 2373.
- [7] Mokaya, R. *Chem. Commun.* **1997**, 22, 2185.
- [8] Lutz, R. P. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205.
- [9] Uyeda, C.; Rötheli, A.R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9753.
- [10] 樊玲, 庞美丽, 张业云, 王彦美, 尚贞锋. 大学化学, **2024**, 39 (4), 133.
- [11] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98 (45), 11623.
- [12] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257.
- [13] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.
- [14] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132 (15), 154104.
- [15] Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* **2013**, 19 (1), 1.
- [16] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; et al. *Gaussian 16*, Revision A. 03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2016.
- [17] Dennington, R.; Keith, T. A.; Millam, J. M. *GaussView*, Version 6; Semichem Inc.: Shawnee Mission: KS, USA, 2016.