

量子化学计算方法研究溴丁烷E2消除反应 ——设计一个计算化学实验

穆雪丽¹, 韩玲利^{1,*}, 刘涛^{1,2,*}

¹ 济宁学院化学化工与材料学院, 山东 曲阜 273155

² 曲阜师范大学化学与化工学院, 山东 曲阜 273165

摘要: 卤代烃E2消除反应是基础有机化学课程中的重要教学内容, 由于缺乏直观形象化的描述导致学生理解困难。本文设计了一个面向化学本科专业的计算化学实验, 通过量子化学计算阐明卤代烃发生E2消除反应的详细机理及其与S_N2亲核取代反应的竞争机制, 同时获取反应的热力学和动力学信息, 帮助学生理解Zaitsev规则、选择性、反应热力学、反应动力学、过渡态、反应坐标等有机化学及物理化学中的基本概念。本实验旨在训练学生使用计算化学方法解决化学问题的基本思路, 提升学生的科研素养。

关键词: 卤代烃; E2消除; Zaitsev规则; S_N2亲核取代; 量子化学计算

中图分类号: G64; O6

Quantum Chemical Calculation Study on the E2 Elimination Reaction of Halohydrocarbon: Designing a Computational Chemistry Experiment

Xueli Mu¹, Lingli Han^{1,*}, Tao Liu^{1,2,*}

¹ School of Chemistry, Chemical Engineering and Materials, Jining University, Qufu 273155, Shandong Province, China.

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

Abstract: The E2 elimination reaction of halohydrocarbon is one of the most important reactions in foundational organic chemistry courses, however, the lack of visual description makes it difficult for undergraduates to understand the mechanism. This study designs a computational chemistry experiment for undergraduate chemistry majors, utilizing quantum chemical calculations to elucidate the detailed mechanism of E2 elimination and its competition mechanism with S_N2 nucleophilic substitution. In this experiment, we obtained thermodynamic and kinetic properties of E2 elimination reaction, helping students understand fundamental concepts such as Zaitsev's rule, selectivity, reaction thermodynamics, reaction kinetics, transition states, and reaction coordinates, which are integral to both organic and physical chemistry. The primary goal of this experiment is to train students in using computational chemistry methods to solve chemical problems, thereby enhancing their scientific research skills and scientific research literacy.

Key Words: Halohydrocarbon; E2 elimination reaction; Zaitsev's rule; S_N2 nucleophilic substitution; Quantum chemical calculation

随着化学学科向原子、分子层次的纵深发展及计算机技术的不断进步, 理论与计算化学已经成为化学科学的重要分支, 在有机合成、材料制备、生命科学等领域发挥着越来越重要的作用^[1]。借助

收稿: 2024-04-10; 录用: 2024-07-22; 网络发表: 2024-10-11

*通讯作者, Emails: hll_2002@sina.com (韩玲利); liutao_2005@126.com (刘涛)

基金资助: 山东省自然科学基金(ZR2022QB063)

计算化学的结果,可以解释、甚至预测实验现象和结果,进而深入理解物质的构效关系。因此,掌握一定的计算化学理论知识和实验技能对新一代化学专业学生十分必要^[2-4]。

密度泛函理论(DFT)是一种用电子密度分布作为基本变量,研究多粒子体系基态性质的理论,它提供了第一性原理或从头算的计算框架,在这个框架下可以发展各式各样的计算方法^[5-7]。DFT已经在材料设计、合成、模拟计算和评价等方面有越来越重要的应用。

双分子消除反应,又名E2消除反应,是基础有机化学中的基本反应之一。常见的有卤代烃脱卤化氢反应及Hofmann消除反应,反应过程中往往伴随着S_N2亲核取代反应的发生。反应机理涉及顺/反式消除、选择性、空间位阻等基本概念,这些概念涉及分子空间结构,而在教学过程中分子结构一般是以平面形式展示出来,学生很难从平面构型联想到三维空间结构。以计算化学实验的形式开展E2消除反应的教学,一方面可以提高学生学习兴趣,另一方面能够帮助学生理解反应中涉及的基本概念,学习效果更好。本文设计一个2-溴丁烷在碱性条件下发生E2消除反应的计算化学实验(图1),一方面帮助学生掌握该反应的分子机理及其与S_N2亲核取代的竞争机制,直观理解Zaitsev规则、选择性、反应热力学、反应动力学、过渡态、空间位阻、反应坐标等基本概念,另一方面有助于学生掌握计算化学的基本步骤,进而提升学生系统掌握理论知识和从事科学实践的能力。

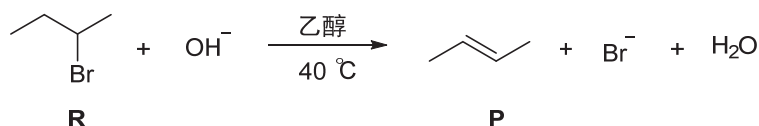


图1 2-溴丁烷(R)发生E2消除反应方程式

1 实验目的

- (1) 学会Gaussian等计算化学软件的基本使用方法。
- (2) 掌握构型优化、过渡态搜索、频率计算、内禀反应坐标计算(IRC)及分析等计算化学基本操作步骤,并能够对计算结果进行提取分析。
- (3) 理解E2消除反应机理、Zaitsev规则、区域选择性、空间位阻、能垒、过渡态等基本概念。

2 实验原理

2.1 E2消除反应机理^[8]

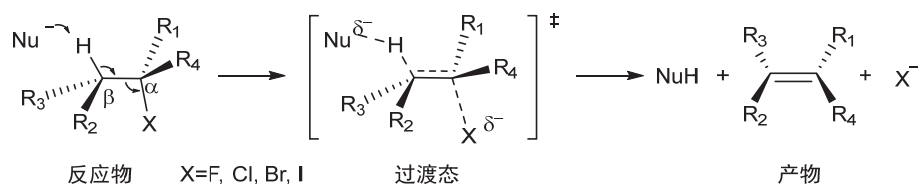


图2 E2消除反应机理

卤代烃失去一分子HX (X = F、Cl、Br、I)生成烯烃的反应称为卤代烃消除反应,且大多数卤代烃在碱性条件下失去HX是E2消除过程。如图2所示,在形成过渡态时,碱进攻卤代烃中的C_β-H,同时X⁻离去基团离去,即新键形成和旧键断裂是同时进行的。此时,C_α及C_β的sp³杂化轨道发生变形,逐渐变为sp²杂化,每个碳上逐渐形成一个p轨道。如果C_β-H及C_α-X键处于共平面结构,能够使两个变形的sp³杂化轨道尽可能多的重叠以降低体系能量,有利于反应进行。能满足这种共平面关系的有“顺式共平面”和“反式共平面”两种情况。“顺式共平面”要求分子取全重叠构象,进行顺式消除,能量较高,是不稳定构象;“反式共平面”要求分子取全交叉构象,进行反式消除,能量较

低，是优势构象^[9]。

2.2 E2消除反应区域选择性

当卤代烃分子中有两种不同的C_β-H时，反应遵循Zaitsev规则，即含H较少的碳提供C_β-H原子，生成取代基较多的稳定烯烃，否则，称为反Zaitsev规则。如图2所示，若R1及R4均为H原子，R2及R3为取代基，则消除C_β-H质子，得到Zaitsev产物。

2.3 E2消除反应与S_N2取代反应的竞争

将卤代烃放在碱性体系中加热，常常会得到消除和亲核取代两种产物。发生E2消除反应时，碱进攻C_β-H，并将其夺走。卤代烷发生S_N2反应时，试剂进攻C_α，并与C_α成键。试剂亲核性强、碱性弱、体积小，有利于S_N2反应；试剂碱性强、浓度大、体积大、反应温度高有利于E2消除反应^[8]。

3 计算方法

本文过渡态计算基于密度泛函理论，过渡态是IRC (intrinsic reaction coordinate)路径上的能量最高点，具有一个虚频，它连接着两个局域极小值，分别对应反应物与生成物^[5,10]。

全部计算使用Gaussian 09程序^[11]完成。B3LYP泛函是基于密度泛函理论的多电子泛函，已经被认为是一种精度较高的计算方法，可以提供较准确的电子结构信息且具有较高的计算效率^[10]。本文在B3LYP/6-311+G(d)计算水平对反应物、过渡态和产物的结构进行了构型优化、振动频率分析，对过渡态结构通过IRC计算确认其所连接的反应物和产物。计算采用SMD溶剂模型模拟溶剂(乙醇)对反应的影响。为获得较精确的相对能量，在M06-2X/6-311++G(d,p)水平对优化的结构进行了单点能计算。

4 实验步骤

4.1 计算方法和步骤

(1) 反应物优化：构建2-溴丁烷分子及OH⁻离子的初猜，并修改关键词为“# OPT B3LYP/6-311+G(d) FREQ”，提交至服务器进行计算。注意2-溴丁烷有多种构象，我们取能量最低的(R)作为反应物；另外，需注意OH⁻离子的电荷为-1。优化好的反应物构型如图3所示。

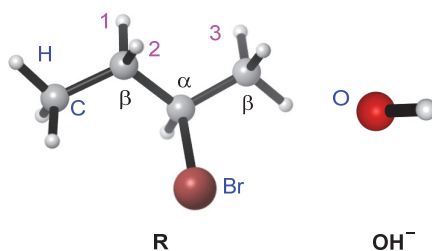


图3 优化好的反应物构型

(2) 过渡态搜索：调整反应物的参数，将C_α-Br键、C_β-H键及O-H键的距离分别调整在0.229、0.120、0.155 nm左右。修改关键词为“# OPT=(CALCF, TS, NOEIGHT) FREQ 6-311+G(d) B3LYP”，提交至服务器进行计算。运行结束后下载至终端，查看过渡态的振动模式。

(3) IRC 计算：对优化的过渡态进行IRC计算，修改关键词为“# B3LYP/6-311+G(d) IRC=(MAXPOINTS=50, CALCF, LQA)”识别其连接的反应物和产物。运行结束后，保存第一步及最后一步的结构进行构型优化，得到反应物和产物的最优构型，关键词同步骤(1)。

(4) 单点能计算：为获得更精确的能量，对优化的反应物、过渡态及产物结构，在M06-2X/6-311++G(d,p)水平上计算单点能，溶剂为实验上常用的乙醇，关键词为“# M062X/6-311++G(d,p)

SCRF=(SMD, SOLVENT=ETHANOL)”。

4.2 能量计算

吉布斯自由能计算：从计算结果中获取能量信息，并利用以下公式进行计算：

$$G = E[\text{M06-2X/6-311++G}(d,p)] + \text{ZPE}[\text{B3LYP/6-311+G}(d)]$$

其中，ZPE[B3LYP/6-311+G(d)]指的是在B3LYP/6-311+G(d)计算水平上的自由能校正。获取方式为：打开输出文件(.log格式)，查找“Thermal correction to Gibbs Free Energy”，读取对应数据；E[M06-2X/6-311++G(d,p)]指单点计算的能量，获取方式为：打开输出文件(.log格式)，查找“HF=”关键词，右侧数据即为单点能。 ΔG 为相对能量，其中孤立反应物的能量之和设为相对能量零点。

5 数据处理与讨论

5.1 2-溴丁烷发生E2消除反应机理

如图3所示，R中有三种不同的 C_β -H，分别标记为H1、H2和H3，其中，H1及H2分别处于离去基团的异侧和同侧，H3处在含H较多的 C_β 上。碱进攻不同H质子将得到不同的产物，这是选择性产生的根源。若碱进攻H1及H2质子，得到Zaitsev产物；若碱进攻H3，则得到反Zaitsev产物。

R在碱性条件下发生E2消除反应的势能面示于图4(绿色线所示)，对应过渡态立体构型示于图5。R首先与 OH^- 通过氢键形成初始络合物IM，该过程吸收 $54.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 能量。图4中的TS、 TS^{cis} 、 TS^{anti} 及P、 P^{cis} 、 P^{anti} 分别表示碱进攻H1、H2、H3发生E2消除反应时经历的过渡态和产物。与 TS^{cis} 相比，TS的能垒更低($80.1 \text{ vs. } 100.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)，说明卤代烃进行E2消除反应时，与离去基团处于反式位置的H更容易被碱进攻，且这是一个放热过程(放热 $-107.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)。在TS中，H1与离去基团(Br^-)处于反式共平面的位置，H1-C β -C α -Br的二面角为 179.2° ，C α 和C β 的 sp^3 杂化轨道逐渐向 sp^2 杂化轨道过渡，分子构型从四面体逐渐转变为平面三角形，C β 的p轨道(带2个p电子)和C α 的p轨道(空轨道)都垂直于这一个平面^[12]。通过单键旋转，C α 和C β 的p轨道至一个平面，两个p轨道肩并肩结合形成 π 键，C α -C β 间距离缩短至 0.146 nm 。因此，TS的能垒低于 TS^{cis} 的能垒，这与有机教材上的介绍相一致^[8]。

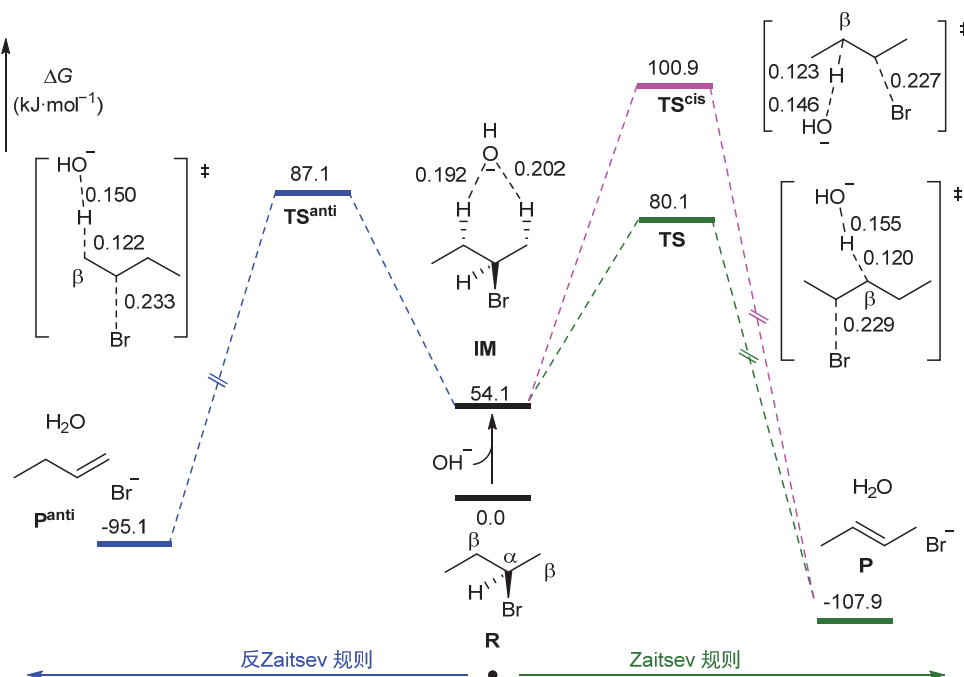
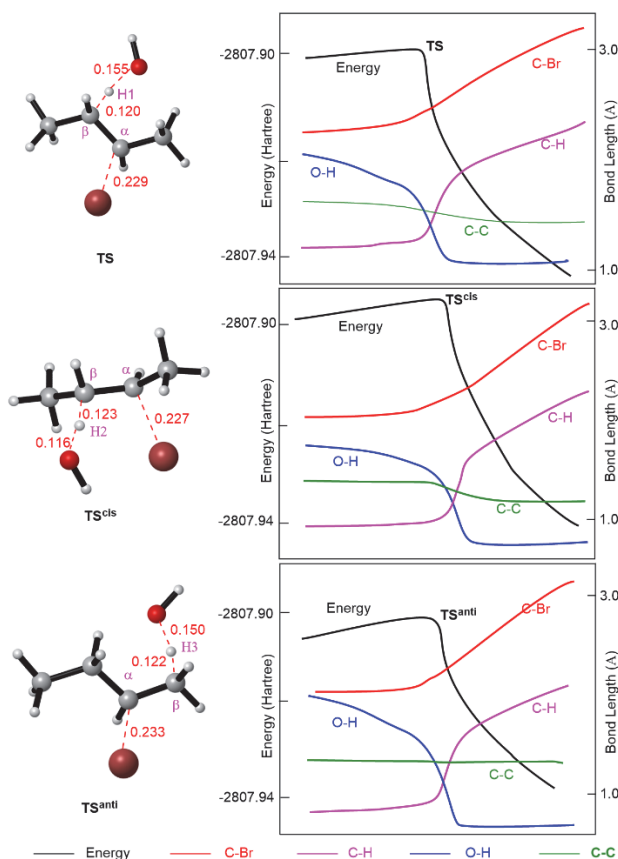


图4 2-溴丁烷(R)在碱性条件下(OH^-)发生E2消除反应的势能剖面图

键长单位为nm。电子版为彩图，下同

图5 TS、TS^{cis}、TS^{anti}的立体构型及对应的IRC结果

键长单位为nm

与绿色路径相比,蓝色路径是热力学和动力学均不利路径(-107.9 vs. -95.1 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 80.1 vs. 87.1 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),这说明,卤代烃进行E2消除反应时遵循Zaitsev规则,形成双键上取代基多的产物烯烃。这可从超共轭效应理解。**P**^{anti}只有2个 $\sigma-\pi$ 超共轭使双键趋于稳定,而**P**有6个 $\sigma-\pi$ 超共轭,因此**P**更加稳定,更易形成。

为进一步确认TS、TS^{cis}及TS^{anti}连接的反应物和产物,需要进行IRC分析。计算结果示于图5,黑色曲线表示从反应物经过渡态至产物过程中体系能量变化,可以发现,体系能量逐渐升高,在过渡态(一级鞍点)时达到最高值,之后又逐渐降低。红色和粉色曲线分别表示正在断开的C _{α} -Br键和C _{β} -H1/H2/H3键沿反应坐标的变化情况,蓝色和绿色分别表示正在形成的O-H1/H2/H3和C _{α} -C _{β} 键沿反应坐标的变化情况。可以发现,反应过程中C _{α} -Br间的距离逐渐增长,对应离去基团Br⁻的离去, σ 键断开;C _{β} -H1/H2/H3间距离逐渐增长,O-H1/H2/H3间的距离逐渐缩短,说明C-H键形成,O-H键断裂,对应H1/H2/H3质子由C转移至O,伴随水的形成;C _{α} -C _{β} 间距离逐渐缩短,对应C=C双键形成。以上结果表明,过渡态连接了正确的反应物和产物,是期望的势能面上一级鞍点。

5.2 E2反应与S_N2反应的竞争

如图6所示,若OH⁻从离去基团的背侧进攻**R**的C _{α} 原子,同时Br⁻离去,O-H键形成,C-Br键断开,得到S_N2取代产物,对应的过渡态和产物分别标记为TS_{S_N2}及P_{S_N2}。在TS_{S_N2}中,C-Br键的键长为0.239 nm,说明C和Br原子之间的作用力正逐渐减弱,C-Br键将要断开;C-O键的键长为0.246 nm,说明C和O原子之间的作用力正逐渐增强,C-O键将要形成。该过程中心碳原子由sp³杂化转化为sp²杂化,能垒是89.5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,同时,放热131.8 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。因此,从动力学角度看,**R**发生E2消除反应

是有利的(89.5 vs. 80.1 kJ·mol⁻¹); 而从热力学角度看, **R**发生S_N2亲核取代反应是有利的(-107.9 vs. -131.8 kJ·mol⁻¹)。因此, 二者是竞争关系, 主产物形成受反应条件限制, 比如, 温度、碱性强弱、底物及碱的空间位阻等。升高温度, E2反应与S_N2反应都加快, 但消去反应受动力学控制更敏感, 因此, 反应温度升高主要形成E2消除产物**P** [13,14]。

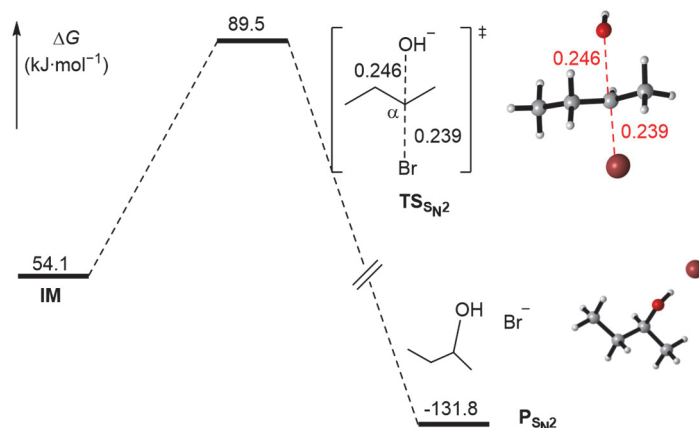


图6 2-溴丁烷(**R**)在碱性条件下(OH⁻)发生S_N2亲核取代反应的势能剖面及立体构型图

键长单位为nm

5.3 底物对反应性能的影响

为了考察底物对E2反应与S_N2反应竞争关系的影响, 我们选取正溴丁烷(**R'**)作为底物进行了相关计算, 得到了立体构型及势能剖面图示于图7。 **R'**发生E2反应与S_N2反应的过渡态和产物分别标记为TS_{E2}[']、TS_{S_N2}[']及P_{E2}[']、P_{S_N2}[']。可以看出, 与底物为**R**的情况相反, **R'**经TS_{S_N2}[']生成S_N2亲核取代产物P_{S_N2}['], 即C—O键形成, C—Br键断裂是热力学和动力学均有利路径, 而C—H键形成在热力学和动力学上均不利。这主要是因为**R'**中C_α空间位阻较小, 容易接受亲核试剂的进攻。这与有机教材上介绍的伯卤代烃更易发生S_N2反应相一致。

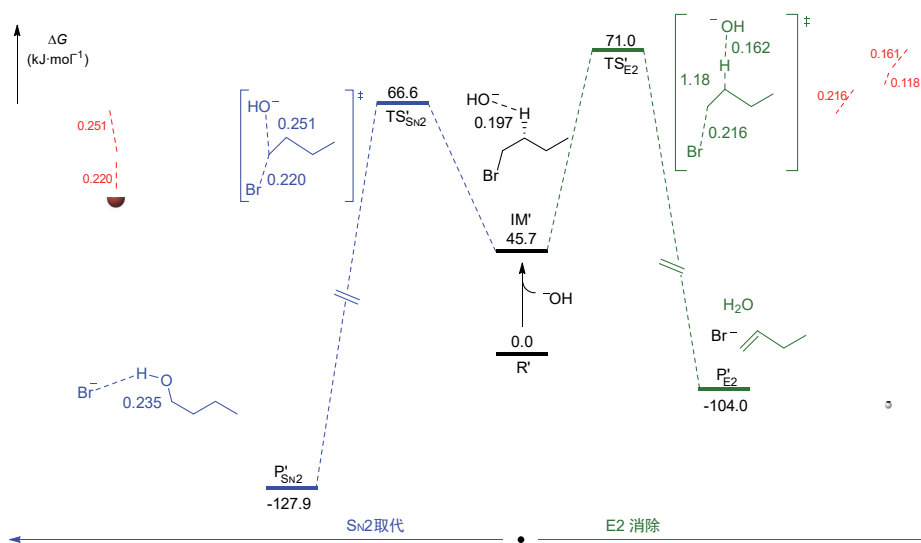


图7 正溴丁烷(**R'**)在碱性条件下(OH⁻)发生E2消除及S_N2取代反应的势能剖面及立体构型图

键长单位为nm

5.4 碱(亲核试剂)对反应性能的影响

除了底物,碱性强弱也会影响E2消除反应与S_N2取代反应的竞争结果。当然,在S_N2反应为主反应时,更应该称为亲核试剂。一般的,碱性指的是试剂与氢质子的亲和力,亲核性是指碱在过渡态时对碳原子的亲和力,碱性大小根据它对酸碱平衡的影响程度来判断,试剂亲核性大小根据它与碳原子亲核反应时的速率来判断^[14]。OH⁻碱性强,容易和H⁺反应,得到E2消除产物,因此,E2消除反应更具有竞争力。

我们选取碱性强、体积较大的叔丁基氧负离子[(CH₃)₃CO⁻]作为碱,考察R发生E2消除与S_N2取代反应的竞争关系。如图8所示,涉及的过渡态及产物分别标记为TS_{E2}[‡]、TS_{S_N2}[‡]及P_{E2}[‡]、P_{S_N2}[‡]。可以发现,P_{E2}[‡]及P_{S_N2}[‡]在热力学上稳定性相差不大,但发生E2消除反应能垒明显低于S_N2反应的能垒(86.8 vs. 98.7 kJ·mol⁻¹),说明C—H键的形成比C—O键更易。一方面由于叔丁基的体积增大,使得亲核试剂与C_α接近变得困难,亲核性下降;另一方面叔丁基氧负离子碱性强,更容易进攻H⁺。因此,用(CH₃)₃CO⁻代替OH⁻时,得到E2消除产物。

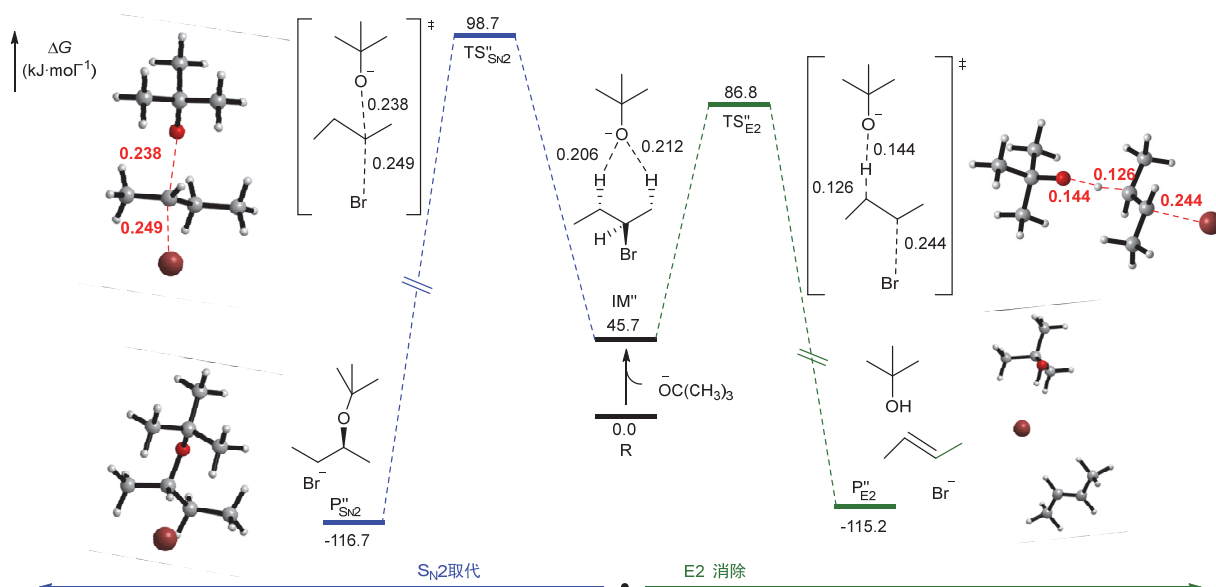


图8 2-溴丁烷(R)在碱性条件下((CH₃)₃CO⁻)发生S_N2亲核取代和E2消除反应的势能剖面及立体构型图
键长单位为nm

6 结语

针对本科生在消除反应中遇到的问题,利用量子化学计算的方法研究了2-溴丁烷发生E2消除的反应机理及其与S_N2亲核取代反应的竞争机制。沿反应坐标,优化了反应物、中间体、过渡态及产物的结构,明确了反应的分子机理,获得了详细的热力学和动力学信息,给出了描述E2消除反应的直观物理图像。通过实验培养学生掌握结构优化、过渡态搜索、频率分析、反应路径确认、能量计算等计算化学的基本技能,帮助学生深刻感悟有机化学、物理化学、计算化学等学科间的联系,提高学生综合分析问题和解决问题的能力,对以后从事相关科研工作有很大帮助。

7 实验组织

(1) 该计算化学实验旨在通过量子化学方法解决有机化学问题,可面向正在学习基础有机化学课程的本科生开设。在进行此实验之前,要求学生复习有关卤代烃、消除反应和取代反应的相关知识。

(2) 我们用服务器进行了测试计算(CPU为10核)。一条反应路径从限制性优化、过渡态寻找、IRC分析、构型优化到单点算,历时30 min左右。分组进行,四位同学一组,每位同学负责两个过渡态的寻找,在5 h之内能完成全部计算。鉴于初始结构的猜测对计算机时影响较大,我们提供了预先优化的结构,可作为计算初猜。

8 注意事项

(1) 输入文件学生极易出错,如漏掉空行或“#”、关键词书写有误、电荷计算错误等,都会导致输出文件报错。尤其注意若关键词行删除了“geom=connectivity”一词,则末尾的键连关系都要删除,否则均保留。

(2) Gaussian计算结果输出的键长及能量分别以埃(Å)及Hartree (a.u.)为单位。需进行单位换算, $1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$, $1 \text{ a.u.} = 2626.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

9 思考题

(1) 为什么卤代烃的E2消除反应通常是反式共平面消除,什么情况下可能发生顺式共平面消除?

(2) 卤代烃在什么条件下更容易得到S_N2亲核取代产物?

(3) 叔卤代烃更易发生S_N2亲核取代还是E2消除反应?

(4) 结合本次实验,阐述计算化学是如何解决化学问题的?

补充材料: 可通过链接<https://www.dxxh.pku.edu.cn>免费下载。

参 考 文 献

- [1] 侯华, 王宝山, 大学化学, **2024**, *39* (2), 307.
- [2] 赵容浩, 梁一钜, 史梦瑶, 朱荣秀, 张冬菊. 大学化学, **2024**, *39* (4), 305.
- [3] 马雪香, 刘成卜, 张冬菊. 大学化学, **2022**, *37* (12), 2112089.
- [4] 张恒, 宋其圣, 贾春江, 苑世领. 大学化学, **2023**, *38* (5), 172.
- [5] 邵先军, 袁旭初, 陈孝信, 钱平, 何彦良, 何毅帆, 孙安邦, 张冠军. 科学技术与工程, **2020**, *20* (23), 9414.
- [6] 黄梅纯. 物理学进展, **2000**, *20* (3), 199.
- [7] 胡英, 刘洪来. 密度泛函理论. 北京: 科学出版社, 2020.
- [8] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 250–253.
- [9] 廖德仲, 何节玉. 化学教育, **2006**, No. 9, 5.
- [10] Fukui, K. *Accounts Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
- [11] 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 09*, Revision D. 01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2013.
- [12] 杨高文, 陆雪良, 曾小君, 李艳. 计算机与应用化学, **2003**, *20* (7), 506.
- [13] 胡宏纹. 有机化学. 第4版. 北京: 高等教育出版社, 2013: 125.
- [14] 颜志明, 潘英明. 化学教育, **2014**, *35* (6), 27.