

理论与计算化学在基础化学课程中的应用：1,2-环氧化物开环反应

赵容浩, 黄职钱, 杨一莹, 朱荣秀*, 张冬菊*

山东大学化学与化工学院, 济南 250100

摘要: 1,2-环氧化物开环反应是化学类各专业有机化学课程中的重要教学内容, 教材中的描述缺少定量、直观信息, 学生通常采用机械记忆方式予以学习, 不能完全理解相关的反应机制。本文设计了一个用理论化学方法研究化学反应的典型实例, 通过量子化学计算探讨了酸、碱催化1,2-环氧化物开环反应的分子机制, 揭示了反应的热力学和动力学性质, 描绘了反应过程的直观物理图像, 给出了理解反应区域选择性的定量信息。论文将计算量子化学与有机化学教学内容有机融合, 不仅有助于学生加深对化学基本概念和基础理论的理解, 而且有助于学生开阔视野、拓展思路, 使学生充分认识到理论计算是开展化学研究的重要手段。

关键词: 1,2-环氧化物; 开环反应; 甲醇; 量子化学计算

中图分类号: G64; O6

Application of Theoretical and Computational Chemistry in General Chemistry Curriculum: Ring-opening Reactions of 1,2-Epoxides

Ronghao Zhao, Zhiqian Huang, Yiyang Yang, Rongxiu Zhu*, Dongju Zhang*

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

Abstract: The ring-opening reactions of 1,2-epoxides are important topics in organic chemistry courses. The description of the ring-opening reaction of epoxides in textbooks lacks quantitative and visual information; therefore, students usually learn it by rote and cannot fully understand the mechanisms involved. This experiment presents a prototypical example of investigating the molecular mechanism of a chemical reaction using theoretical chemistry methods. By carrying out quantum chemical calculations on the ring-opening reactions of a typical 1,2-epoxide catalyzed by an acid or base, we reveal the thermodynamic and kinetic properties of the reaction and provide an intuitive physical picture and quantitative information of the reaction for understanding the regioselectivity of the reaction. This experiment will not only help students deepen their understanding of the basic concepts and theories of chemistry but also help them broaden their horizons and expand their thinking, making them realize that theoretical calculation is an important tool in chemical research.

Key Words: 1,2-Epoxides; Ring-opening reactions; Methanol; Quantum chemical calculations

随着量子化学基础理论和计算方法的发展, 理论与计算化学在化学学科中的作用日益凸显, 已被广泛应用于化学的各个分支以及材料、环境、生物等相关领域, 成为在分子水平上阐明化学反应机理的重要手段。从1954年到2014年, 诺贝尔化学奖14次授予理论与计算化学, 彰显理论与计算化学研究在推动化学学科发展中的重要作用。1998年和2013年的诺贝尔化学奖颁奖公告分别强调: “量

收稿: 2022-09-30; 录用: 2022-11-03; 网络发表: 2023-01-03

*通讯作者, Emails: rxzhu@sdu.edu.cn (朱荣秀); zhangdj@sdu.edu.cn (张冬菊)

基金资助: 山东省本科教学改革研究项目“计算化学在大学基础化学教学中的应用”; 山东大学教育教学改革研究项目(2022Y072); 山东省自然科学基金青年基金项目(ZR2020QB077)

子化学已经发展成为广大化学家使用的工具,将化学带入一个新时代,实验和理论共同协作探讨分子体系的性质,化学已不再是纯粹的实验科学”“如今对化学家来说,电脑同试管一样重要,计算机对真实生命的模拟已成为当今化学领域中大部分新研究成果成功的关键因素。”

当前,化学正从纯实验科学转向依靠“实验、计算、理论”协同推动前进的科学,进入一个新的发展阶段^[1]。因此,在化学类各专业本科教学体系中,适当融合理论量子化学的相关内容,借助量子化学计算开展教学工作,不仅有助于学生加深对化学基本概念和基础理论的理解,而且有助于学生开阔视野、拓展思路,充分认识理论与计算化学是人们认识世界的重要手段,为解释实验、预测实验、改进实验提供重要的理论依据。

环氧化物是一类重要的活性中间体,易于制备,且可在温和条件下与多种亲核试剂(如水、醇、胺等)发生开环反应^[2],提供丰富多样的高附加值化学品,在合成化学领域有广泛应用^[3]。化学类各专业的有机化学教材,如《基础有机化学》^[4]、《有机化学》^[5-7]、《精编有机化学教程》^[8]等教材中均涉及环氧化物的开环反应。这些基础化学教科书通常以1,2-环氧化物为例,定性描述其酸、碱催化下的亲核开环反应,重点强调反应的区域选择性和立体选择性。由于缺乏定量、直观的信息,学生通常不能全面理解,往往采用死记硬背的机械记忆方式予以学习。

本文聚焦酸、碱催化的1,2-环氧化物^[9-11]的开环反应,设计一个典型的计算化学教学案例,通过量子化学计算探讨反应机理,计算反应的热力学和动力学性质,以期定量解释反应的区域选择性,加深学生对这类重要反应类型的认识和理解,引导学生初步掌握使用量子化学方法研究化学反应的基本技能。许家喜教授课题组^[2]前期报道了不同亲核试剂对环氧化合物开环反应区域选择性的量子化学研究,为本文的计算提供了重要参考。

1 模型和计算方法

本文研究的模型反应示于图1,即(*R*)-2-甲基-1,2-环氧丁烷与甲醇在酸、碱条件下的开环过程^[4]。碱性条件下,亲核试剂主要进攻空间位阻较小的环碳原子(C¹),手性中心构型保持;而在酸性条件下,亲核试剂则主要进攻含取代基较多的环碳原子(C²),形成构型翻转产物。

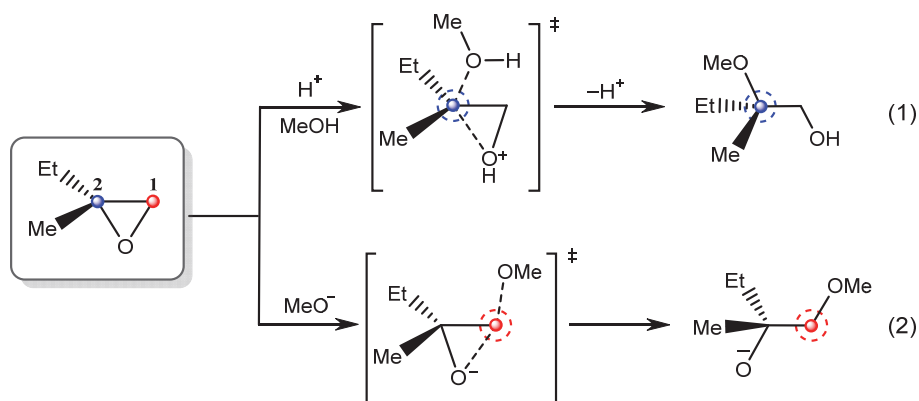


图1 (*R*)-2-甲基-1,2-环氧丁烷在酸、碱条件下的开环反应

全部计算使用MP2方法^[12],用Gaussian 16程序^[13]完成。MP2方法是基于Møller-Plesset二级微扰理论的量子化学计算方法,适用于中小尺寸体系的精确计算。结构优化和振动频率分析使用6-31G(*d,p*)^[14]基组,相对能量计算使用6-311G++(*d,p*)^[15]基组,并用极化连续介质模型(Polarizable Continuum Model, PCM)^[16]考虑了甲醇的溶剂化效应。每个过渡态连接的反应物和产物均已通过内禀反应坐标(intrinsic reaction coordinate, IRC)^[17]分析进行了确认。通过自然布局分析(natural population analysis, NPA)计算了原子电荷。

2 结果与讨论

2.1 反应物的结构分析

图2给出了计算的反应物(*R*)-2-甲基-1,2-环氧丁烷(**A**)及其质子化产物(**A'**)的几何结构与电荷分布,两个结构分别对应碱性和酸性条件下环氧化物的存在状态。可以看出,两个结构中由于烷基取代基的斥电子效应,均是C²原子带有更多的正电荷。因此从电子效应来讲,亲核试剂进攻C²原子比进攻C¹原子有利,特别是在结构**A'**中,C²—O键长度明显被拉长,表明质子化的环氧化物中C²—O键明显被削弱,更有利于亲核试剂的S_N2进攻。但另一方面,C²原子有较多的取代基,空间位阻较大,阻碍亲核试剂进攻,导致对C¹原子的亲核进攻更有利。即对于**A**和**A'**,电子效应有利于对C²的亲核进攻,而空间效应则有利于对C¹的亲核进攻,反应的区域选择性与反应条件和亲核试剂的亲核性强弱密切相关。

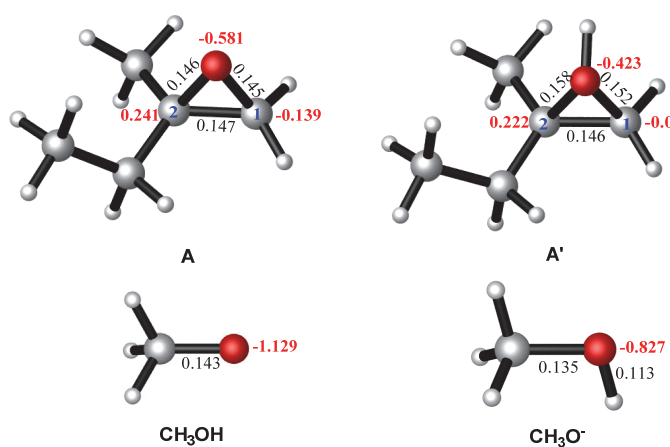


图2 优化的反应物结构

(*R*)-2-甲基-1,2-环氧丁烷(**A**)及其质子化产物(**A'**), 甲醇(CH₃OH)和甲氧基阴离子(CH₃O⁻)

键长(黑色): nm; NPA电荷(红色): e

电子版为彩图

2.2 碱性条件下的开环反应

在碱性条件下,以甲氧基阴离子(CH₃O⁻)作为亲核试剂,研究环氧化物亲核开环的机理和区域选择性。计算结果概括于图3,横坐标表示反应历程,纵坐标表示相对能量(将两个孤立的反应物的能量之和取为相对能量零点)。图3中结构**B**表示环氧化物**A**与CH₃O⁻形成的初始络合物,该过程吸热40.9 kJ·mol⁻¹,**TS1**和**TS2**分别表示亲核试剂进攻C¹和C²原子发生开环所经历的过渡态,**C**和**D**分别表示对应的开环产物。可以看出,亲核试剂通过**TS1**进攻C¹原子需要克服的能垒为91.9 kJ·mol⁻¹,而进攻C²原子需要克服的能垒为124.9 kJ·mol⁻¹,显然前者为优势反应路径,支持教材中的定性描述^[4]。计算结果表明,由于亲核试剂CH₃O⁻的亲核能力较强,底物的空间效应对反应的影响超过了电子效应,尽管C²比C¹原子带有较多的正电荷(0.241 vs. -0.139 e, 图1),亲核试剂更容易进攻空间位阻较小的C¹原子,形成优势产物**C**。

寻找过渡态以及正确识别过渡态的性质是该实验设计的重点。合理设定过渡态结构的初始猜测是优化过渡态结构的关键技术,计算中我们发现,将关键键长拉长20%左右通常是较好的初始猜测,得到正确过渡态的几率较高。本实验得到的两个过渡态可从三个方面鉴别其正确与否:过渡态的结构参数、虚频数目及其振动模式、IRC计算结果。从图3给出的结构参数可以看出,碱性条件下的开环反应,是一个典型的S_N2型反应,反应中亲核试剂从环氧原子背面进攻,正在断裂的C—O键被明显拉长(0.175和0.181 nm),而正在形成的C—O键被明显缩短(0.203和0.208 nm),这些参数表明两个

共价键具有“似成非成”“似断非断”的特点，正是过渡态的结构特征。另一方面，**TS1**和**TS2**均有唯一振动虚频，分别为 -595.73 和 -614.94 cm^{-1} ，GaussView可视化软件展示，其振动模式均对应亲核试剂的亲核进攻和环氧化物的开环，是期望的一级鞍点。

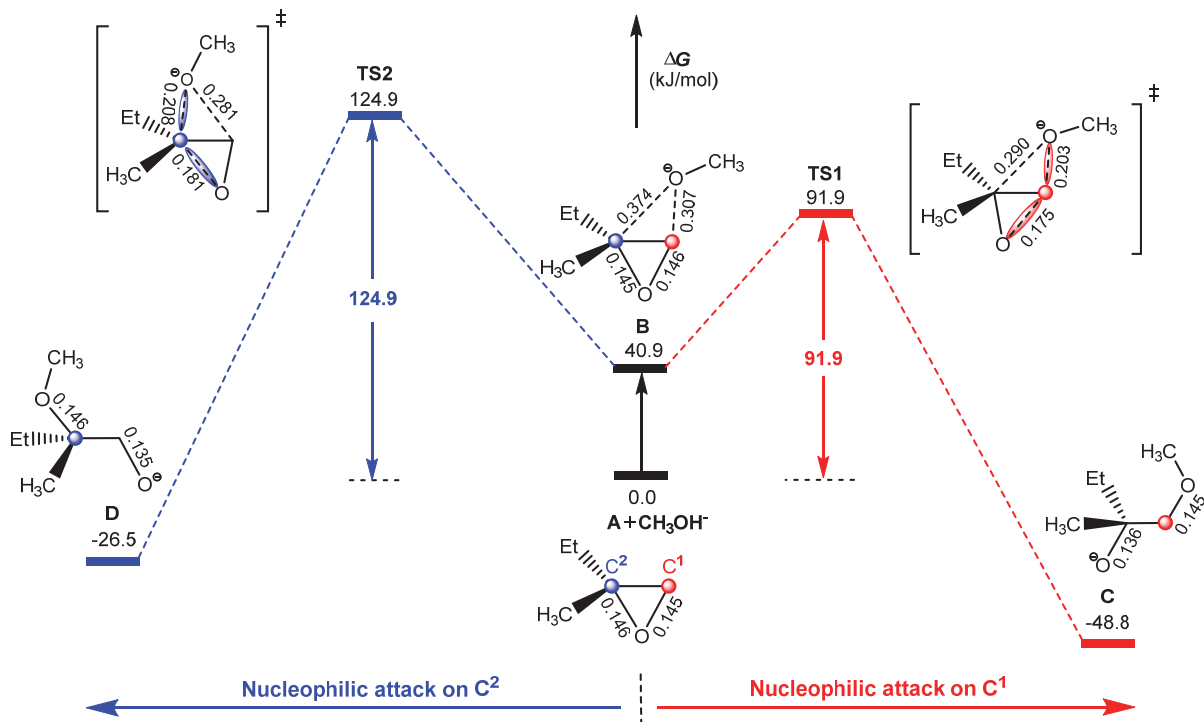


图3 碱性条件下(R)-2-甲基-1,2-环氧丁烷开环反应的势能剖面图

相对能量: $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; 键长: nm

为进一步验证两个过渡态所连接的反应物和产物，我们分别对**TS1**和**TS2**进行了内禀反应坐标(IRC)计算，结果示于图4。图中的黑色曲线表示体系能量变化，从反应物到产物演化的过程中，体系能量先是逐渐升高，在过渡态(一级鞍点)时能量最高，之后又逐渐降低。红色和绿色曲线分别表示正在形成的 $\text{C}^1/\text{C}^2-\text{O}^1$ 键和正在断裂的 $\text{C}^1/\text{C}^2-\text{O}^2$ 键沿反应坐标的变化，前者逐渐减小，表明化学键逐渐形成，而后者逐渐增大，表明化学键逐渐断裂。这些结果表明，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。基于这些结果，**TS1**和**TS2**被识别为(R)-2-甲基-1,2-环氧丁烷碱性开环反应的正确过渡态。

2.3 酸性条件下的开环反应

在酸性条件下，环氧化物的存在形式表示为图2中的**A'**，即环氧化物被质子化的产物，因此研究了**A'**与甲醇(CH_3OH)的反应，计算结果概括于图5。注意，计算中使用了两个甲醇分子，其中一个作为亲核试剂，另一个作为质子载体。图中**B'**表示**A'**与两个甲醇分子形成的初始络合物，该过程吸热 $36.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。**TS3**表示进攻 C^1 原子所经历的过渡态，需要克服的能垒为 $59.4\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ；**TS4**表示进攻 C^2 原子所经历的过渡态，需要克服的能垒为 $54.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。两个路径分别给出开环产物**C'**和**D'**。显然进攻 C^2 原子形成**D'**的过程能垒较低，是优势路径。这些结果表明，酸性条件下，当使用甲醇作亲核试剂时，由于其亲核能力较弱，反应过程中底物的电子效应起决定作用，亲核试剂优先进攻带有较多正电荷的 C^2 原子，形成开环产物**D'**。这与碱性条件下亲核开环的区域选择性不同，得到不同的开环产物。由于 C^2 原子为手性碳，开环过程中手性碳原子构型翻转，形成(S)-型产物。

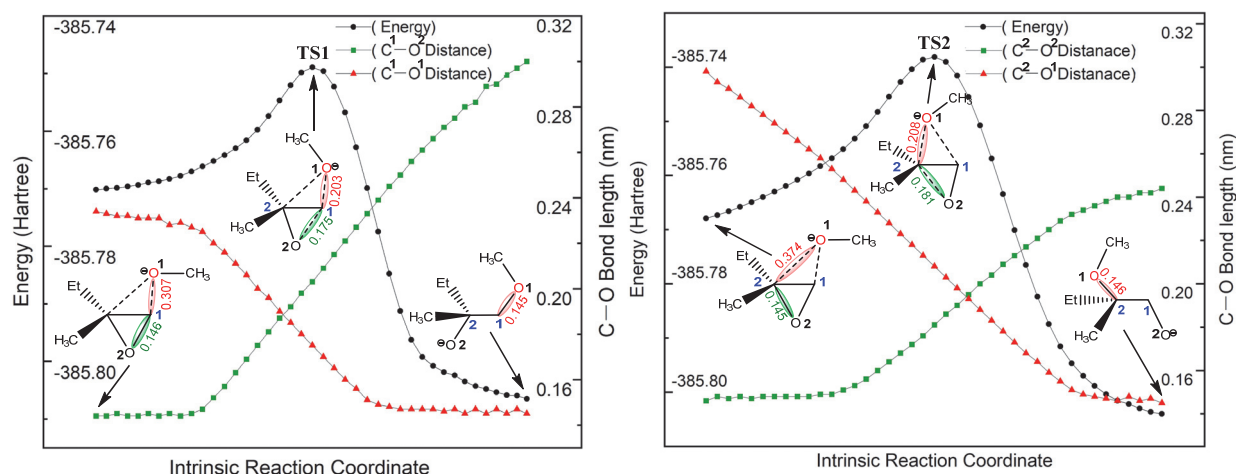


图4 内禀反应坐标(IRC)计算结果

电子版为彩图

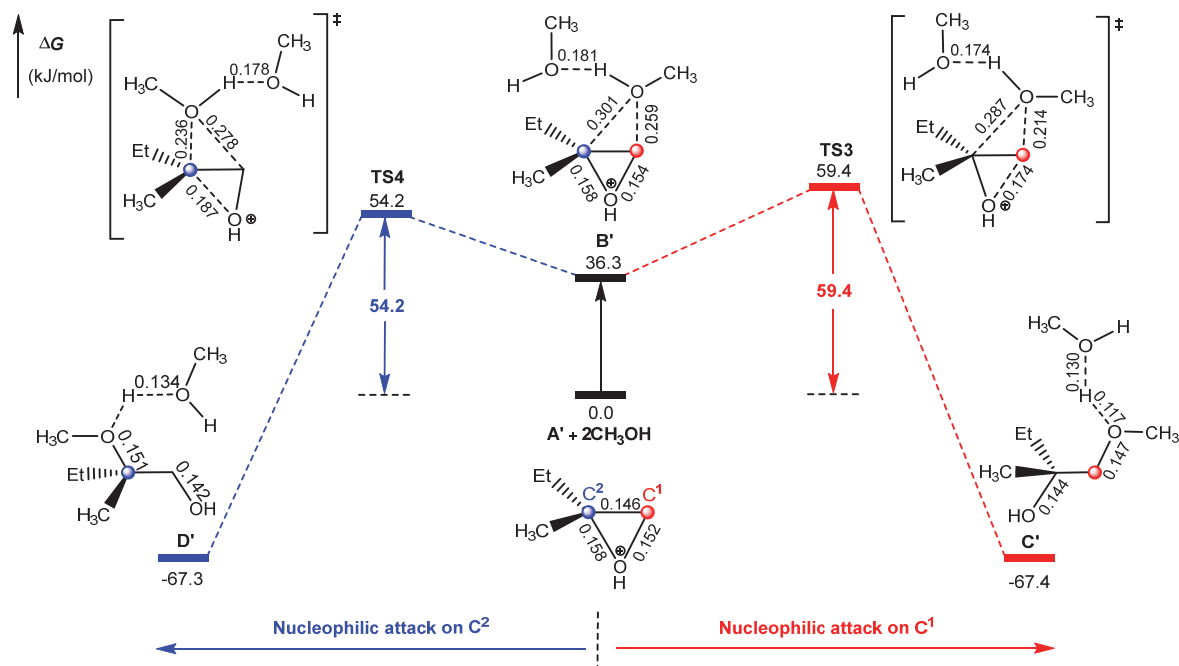


图5 酸性条件下(R)-2-甲基-1,2-环氧丁烷开环反应的势能剖面图

相对能量: $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; 键长: nm

可以看出, 酸性条件下环氧化物开环反应的能垒明显低于碱性条件下的开环能垒(54.2 vs. $91.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 这是由于在酸性条件下, 环氧化物被质子化, 形成氧鎓盐(oxonium salt), 使即将断裂的C—O键由 0.146 nm (图2)拉长到 0.158 nm (图5), 表明其键强度明显变弱, 更容易开环, 能垒更低。

上述计算结果表明, 1,2-环氧化物在酸、碱条件下的开环反应均为高放热过程, 且能垒较低, 表明反应在热力学和动力学上均是有利的过程, 反应容易发生。

3 结语

通过量子化学计算研究了(R)-2-甲基-1,2-环氧丁烷在酸、碱条件下的开环反应, 计算得到了反应

的热力学和动力学性质以及反应的区域选择性。结果表明, 1,2-环氧化物在酸、碱条件下的开环反应均为高放热反应, 开环过程中, 电子效应和空间效应共同控制反应的区域选择性。碱性条件下, 空间效应起决定作用, 亲核试剂进攻空间位阻较小的环氧碳原子; 而酸性条件下, 电子效应起决定作用, 亲核试剂进攻取代基较多的环氧碳原子。另外, 在酸性条件下, 由于氧鎓盐的形成, 环氧化物的开环反应更容易进行。

参 考 文 献

- [1] 黎乐民. 中国科学发展战略·理论与计算化学. 北京: 科学出版社, 2016: 前言V.
- [2] Li, X. Y.; Yang, Z. Y.; Xu, J. X. *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 169.
- [3] 刘玉梅, 安然, 陈圣新, 张瑞锐, 刘瑞霞. 化工进展, **2020**, *39* (12), 4877.
- [4] 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: 316–319.
- [5] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2001; p. 438.
- [6] 李艳梅, 赵圣印, 王兰英. 有机化学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2014: 207.
- [7] 王积涛, 王永梅, 张宝申. 有机化学(上册). 第3版. 天津: 南开大学出版社, 2009: 346–351.
- [8] 郝爱友, 孙昌俊, 曲荣军. 精编有机化学教程. 第2版. 山东: 山东大学出版社, 2009: 233–235.
- [9] 周婵, 许家喜. 化学进展, **2011**, *23* (1), 165.
- [10] Hansen, T.; Vermeeren, P.; Haim, A.; van Drop, M. J. H.; Codee, J. D. C.; Bickelhaupt, F. M.; Hamlin, T. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3822.
- [11] 陈宁, 许家喜. 大学化学, **2020**, *35* (7), 166.
- [12] Smith, B. J.; Radom, L. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 123.
- [13] 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.
- [14] Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193.
- [15] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
- [16] Tapia, O. *J. Math. Chem.* **1992**, *10*, 139.
- [17] Fukui, K. *Accounts Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.