

• 研究论文 •

水助酮和烯醇类化合物互变异构反应机理的理论研究

郝娇娇 王长生*

(辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

摘要 采用 MP2 方法研究了水助 $\text{MeC(=O)(CH}_2\text{R)}$ 与 MeC(OH)(=CHR) 之间的异构化反应, 确定了相应的过渡态结构并计算了反应势垒. 研究表明, 常温下 $\text{MeC(=O)(CH}_2\text{R)}$ 与 MeC(OH)(=CHR) 之间的异构化反应容易通过 2 个水分子的参与而实现. 研究结果还表明, 发生质子转移的碳原子在过渡态中采取近 sp^3 杂化. 凡是能够稳定该 sp^3 轨道上的孤对电子的取代基, 都将使质子转移反应的势垒降低, 使异构化反应易于进行.

关键词 互变异构; 质子转移; 水助

Theoretical Studies on Isomerization Mechanism between Ketone and Enol Compounds Assisted by Water Molecules

Hao, Jiaojiao Wang, Changsheng*

(Department of Chemistry, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

Abstract Theoretical studies on the isomerization mechanism between ketone and enol compounds $\text{MeC(=O)(CH}_2\text{R)}$ and MeC(OH)(=CHR) were carried out with the MP2 method. The optimal structures of ketone, enol, and transition states were located and the reaction barriers were predicted. The calculation results show that among all 14 reactions studied in this paper, the reaction barrier is lowered for the electron withdrawing group and for the group with an unoccupied orbital whereas it is raised for the electron donating group without an unoccupied orbital. The calculation results suggest that the intramolecular process be kinetically unfavorable because the high barrier exists whatever the substituent is. The one water-assisted intermolecular transfer process is less favorable either. The process assisted by two water molecules is the most favorable one because the low barrier exists whatever the substituent is.

Keywords isomerization; proton transfer; water-assistance

有机生物分子异构体之间的互变异构反应极为重要, 与许多生物变化, 特别是遗传变异有着直接的联系. 已经发现, 在 RNA 的复制过程中, 生物物种发生点突变可能与尿嘧啶采取罕见的烯醇式互变异构体形式有关^[1]. 互变异构现象在有机生物分子中很常见^[2~6]. 具有抗霉菌活性的抗肿瘤药物 5-氟胞嘧啶通过异构化反应可进行酮式-烯醇式以及氨基式-亚胺式之间的转化^[5]; 中枢神经降压药可乐定通过异构化反应可进行氨基式-亚胺式之间的转化^[6]. 水助互变异构反应在有机生物分子异构体

互变过程中及有机药物异构体互变过程中占有重要地位^[2,7~12]. 2-氨基嘧啶霉素在水分子的参与下发生质子转移生成 4-氨基嘧啶霉素^[7]; 甘氨酸(G)在水分子的参与下发生互变异构反应生成另一种甘氨酸(G*)^[8]; 2-巯基苯并咪唑在水分子的参与下发生酮式与烯醇式之间的转化^[9]; 可作为有机合成试剂的亚硝基化合物在水分子的参与下可发生异构化反应生成脒类化合物^[10].

酮类化合物普遍应用于香料的工业合成及传统和现代医药中. 酮类中存在着酮式 $\text{MeC(=O)(CH}_2\text{R)}$ 和烯

* E-mail: chwangcs@lnnu.edu.cn

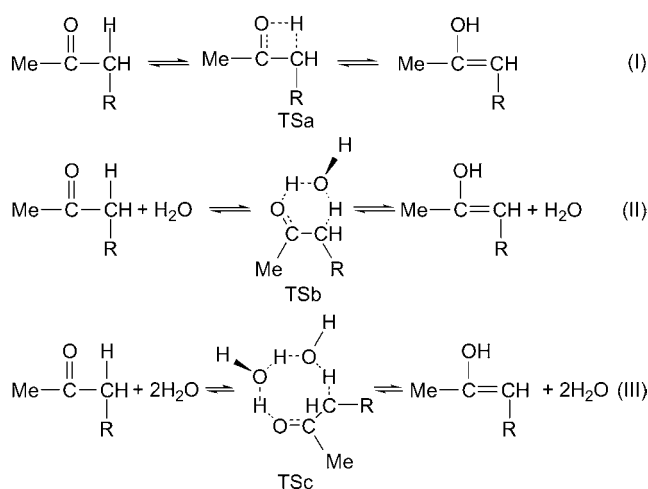
Received November 12, 2008; revised January 7, 2009; accepted February 24, 2009.

国家自然科学基金(Nos. 20573049, 20633050), 辽宁省教育厅基金(No. 20060469)和辽宁省高校创新团队(No. 2007T091)资助项目.

醇式 MeC(OH)(=CHR) 互变异构体的平衡. 本文采用 MP2 方法, 对酮类化合物的互变异构反应机理进行研究, 考察酮类化合物分子内的质子转移反应以及酮类化合物分子与水分子之间的质子转移反应, 深入探讨了酮类化合物的异构化反应机理.

1 计算方法

图 1 是本文研究的 14 个异构化反应, 其中 R 代表不同的基团. 对每个异构化反应本文考虑了三种可能的反应途径. 单分子反应途径 I: 酮类化合物分子经由分子内质子转移生成烯醇类化合物; 双分子反应途径 II: 酮类化合物分子与 1 个水分子作用, 经由分子间质子转移生成烯醇类化合物; 三分子反应途径 III: 酮类化合物分子与 2 个水分子作用, 经由分子间质子转移生成烯醇类化合物. 本文采用 MP2/6-31G(d,p) 方法, 优化得到了各个反应物、产物和过渡态的结构, 同时进行了振动频率和 IRC 计算以确定所得结构是正确的. 对所得结构在 MP2/6-311++G(3df,2p) 水平上进行单点能计算以获得更为精确的能量. 采用 SCI-PCM 模型计算了部分分子内反应途径的水的溶剂化作用. 本文中所有相对能量均是考虑零点能校正后的单点能结果.



(1) R=H; (2) R=Me; (3) R=CFH₂; (4) R=CF₂H; (5) R=CF₃; (6) R=NO₂; (7) R=BH₂; (8) R=SiH₃; (9) R=PH₂; (10) R=SH; (11) R=Cl; (12) R=OH; (13) R=OMe; (14) R=F

图 1 14 个异构化反应

Figure 1 Fourteen types of isomerization reactions

2 结果与讨论

2.1 计算结果

表 1 中第 3~5 列分别是 14 个反应经由途径 I、途径 II 和途径 III 的反应势垒. 第 3 列括号中的是考虑水的溶剂化效应后的经由途径 I 的部分反应的反应势垒. 可以看出, 作为介质, 水的溶剂化效应对反应势垒的降

低没有明显贡献, 故在途径 II 和途径 III 中对水的溶剂化效应不予考虑. 第 6 列是反应前后的能量变化, 数值均为正值, 所以均为吸热反应, 表明酮式结构比烯醇式结构稳定. 图 2 是本文得到的 3 个反应途径上的 14 个异构化反应的过渡态结构.

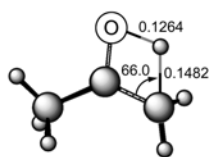
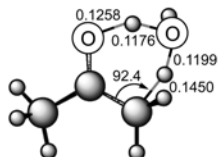
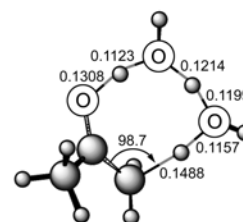
表 1 14 个异构化反应的反应势垒和产物的相对能量(kJ/mol)
Table 1 Relative energies of transition states (ΔE_b) and products (ΔE) of 14 reactions through the three different pathways (kJ/mol)

Reaction	Substituent	ΔE_b			ΔE
		Path(I)	Path(II)	Path(III)	
1	H	270.0(275.4)	149.6	93.6	58.1
2	Me	264.2	146.3	94.0	44.3
3	CFH ₂	258.3(265.0)	143.7	90.7	49.7
4	CF ₂ H	263.8	142.1	75.2	47.2
5	CF ₃	260.8	139.2	73.6	50.6
6	NO ₂	238.3	122.5	67.7	51.4
7	BH ₂	164.7	76.5	30.4	13.7
8	SiH ₃	236.2	137.9	81.1	41.4
9	PH ₂	244.9(251.2)	135.0	75.2	41.8
10	SH	242.0	137.1	75.7	39.0
11	Cl	255.8	139.6	85.7	45.5
12	OH	269.2(270.8)	150.9	107.0	52.7
13	OMe	270.4	151.7	105.3	55.6
14	F	275.9(278.8)	158.0	109.5	58.5

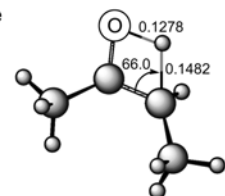
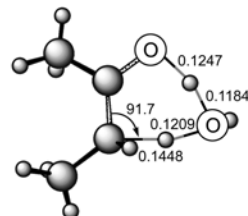
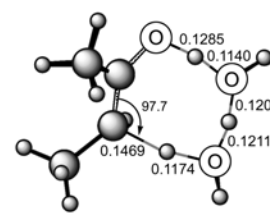
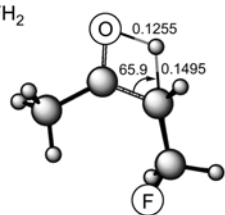
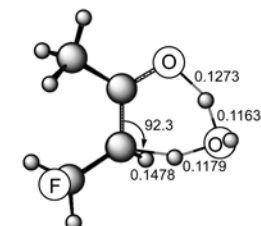
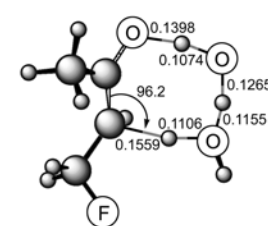
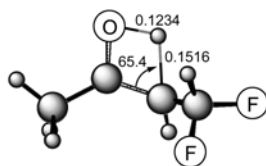
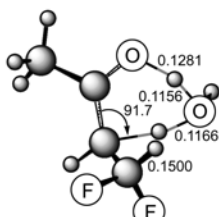
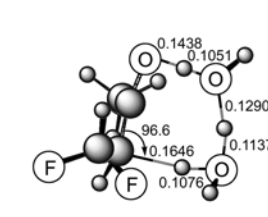
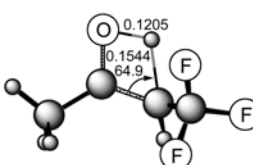
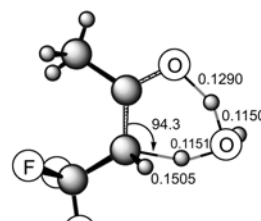
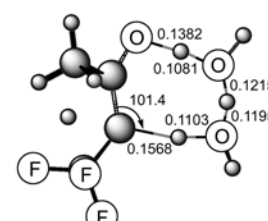
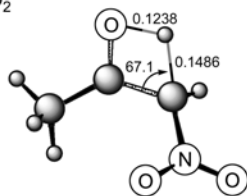
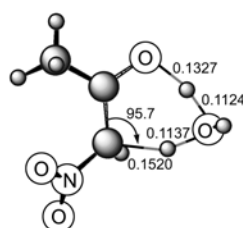
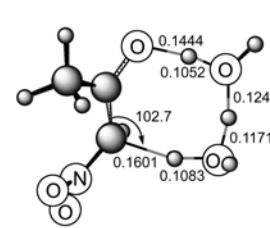
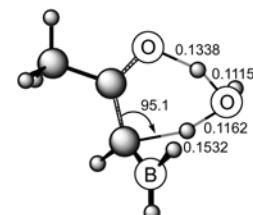
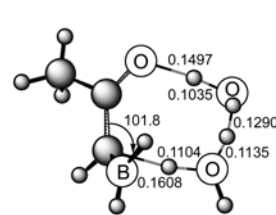
2.2 最佳反应途径

比较分子内质子转移反应途径 I(单分子反应)、一个水分子参与的分子间质子转移反应途径 II(双分子反应)和两个水分子参与的分子间质子转移反应途径 III(三分子反应)的反应势垒可以发现(表 1): 对于相同的取代基, 经由途径 I 发生分子内质子转移反应的反应势垒最高, 其反应势垒均在 164 kJ/mol 以上, 绝大多数在 238 kJ/mol 以上, 其中丙酮分子内异构化(反应 1)的反应势垒高达 270 kJ/mol, 丁酮分子内异构化(反应 2)的反应势垒高达 264 kJ/mol, 表明常温下酮类的异构化反应不可能通过分子内质子转移反应即途径 I 完成. 对一个水分子参与的分子间质子转移反应(途径 II), 除了特殊体系(R=BH₂和 NO₂)外, 其他体系的反应势垒也很大, 大部分在 133 kJ/mol 以上, 其中一个水分子参与的丙酮异构化的反应势垒为 149 kJ/mol, 一个水分子参与的丁酮异构化的反应势垒为 146 kJ/mol, 表明在常温下绝大多数酮类的异构化也不可能通过一个水分子参与而完成(途径 II). 对由两个水分子参与的分子间质子转移反应(途径 III), 本文研究的 14 个反应的势垒都很低, 均在 109.5 kJ/mol 以下, 其中两个水分子参与的丙酮异构化反应(反应 1)的势垒仅为 93.6 kJ/mol, 两个水分子参与的丁酮异构化反应(反应 2)的势垒仅为 94.0 kJ/mol, 表明常温下酮类的异构化反应容易通过途径 III 来完成.

R = H

TSa $\beta = 140.1$ TSb $\beta = 139.5$ TSsc $\beta = 138.5$

R = Me

TSa $\beta = 142.4$ TSb $\beta = 141.4$ TSsc $\beta = 140.5$ R = CFH₂TSa $\beta = 138.4$ TSb $\beta = 143.2$ TSsc $\beta = 148.7$ R = CF₂HTSa $\beta = 135.2$ TSb $\beta = 135.7$ TSsc $\beta = 142.3$ R = CF₃TSa $\beta = 130.5$ TSb $\beta = 137.1$ TSsc $\beta = 137.5$ R = NO₂TSa $\beta = 135.6$ TSb $\beta = 134.9$ TSsc $\beta = 136.8$ R = BH₂TSa $\beta = 175.0$ TSb $\beta = 148.6$ TSsc $\beta = 152.8$

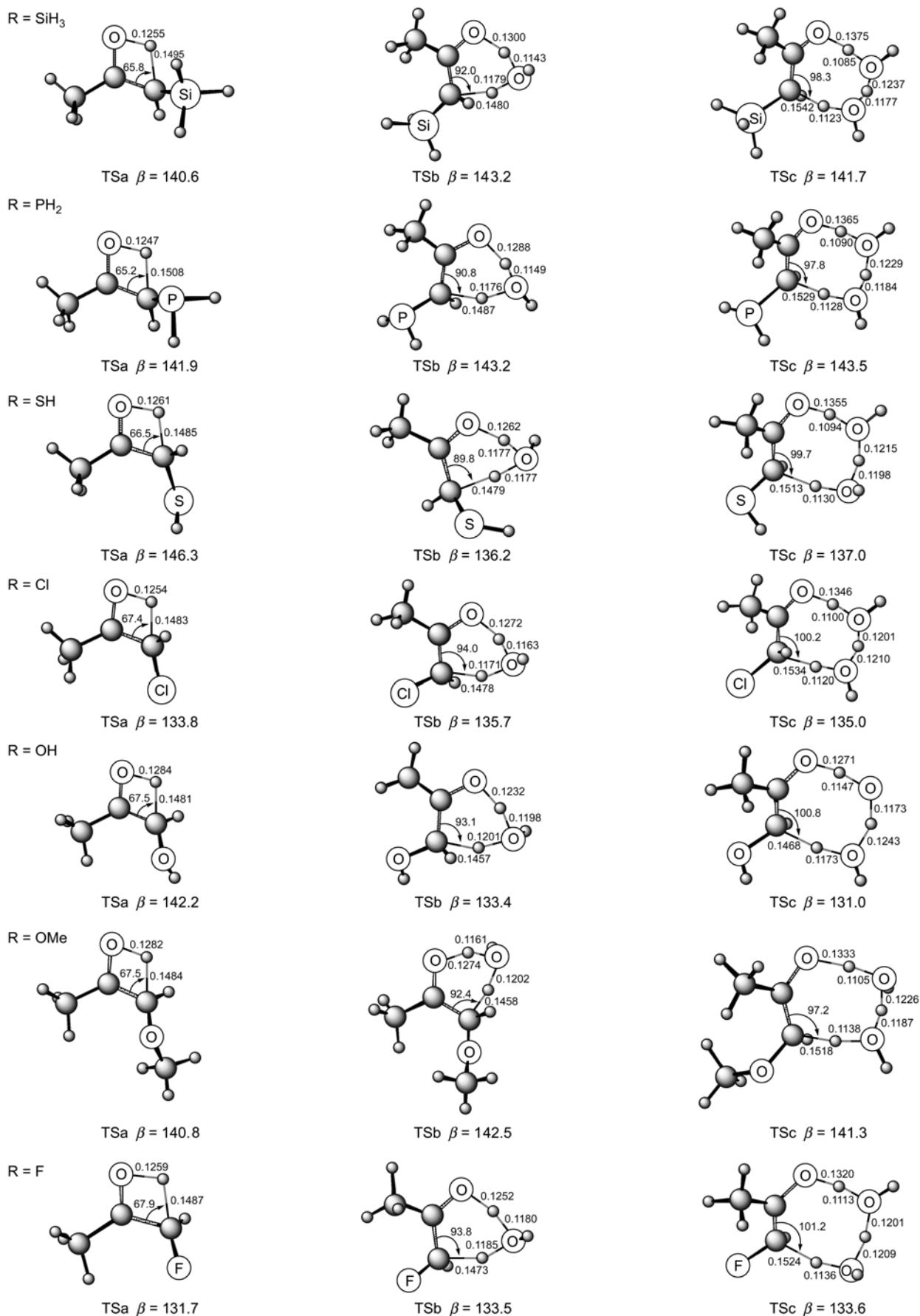


图 2 14 个异构化反应的过渡态结构

Figure 2 Transition state structures of 14 reactions (bond length in nm, bond angles in degree)

对本文所研究的 14 个反应, 从键长键角方面来看(图 2), 由反应物到过渡态, C^α—H^α 键长伸长, C—C^α—H^α 键角减小. 以丙酮异构化反应为例(反应 1)进行讨论, 当反应通过途径 I 完成时, 由反应物 1R 到过渡态 1TSa, C^α—H^α 键由反应物丙酮中的 0.1086 nm 伸长到过渡态 1TSa 中的 0.1482 nm(图 2), C—C^α—H^α 键角由反应物丙酮中的 109.6° 减小至过渡态 1TSa 中的 66.0°, 减小了 43.6°. 当反应通过途径 II 完成时, 由反应物 1R 到过渡态 1TSb, C^α—H^α 键长同样伸长了, 键长由反应物中的 0.1086 nm 伸长到过渡态 1TSb 中的 0.1450 nm, C—C^α—H^α 键角由反应物中的 109.6° 减小至过渡态 1TSb 中的 92.4°, 减小了 17.2°. 当反应通过途径 III 完成时, 由反应物 1R 到过渡态 1TSc, C^α—H^α 键由反应物中的 0.1086 nm 伸长到过渡态 1TSc 中的 0.1488 nm, C—C^α—H^α 键角由反应物中的 109.6° 减小至过渡态 1TSc 中的 98.7°, 减小了 10.9°. 比较过渡态 1TSa, 1TSb 和 1TSc 的键角可以发现: 当反应通过途径 I 完成时, 过渡态 1TSa 中的 C—C^α—H^α 键角偏离反应物键角较大(偏离了 43.6°), 表明过渡态 1TSa 中存在较大张力, 所以反应通过途径 I 进行的势垒很高(270.0 kJ/mol), 因此酮类的异构化反应不可能通过途径 I 完成. 当反应通过途径 III 完成时, 过渡态 1TSc 中的 C—C^α—H^α 键角偏离反应物键角最小, 仅偏离了 10.9°, 表明过渡态 1TSc 中存在的张力很小, 所以势垒最低, 仅为 93.6 kJ/mol, 因此酮类的异构化反应容易通过途径 III 来完成. 当反应通过途径 II 完成时, 过渡态 1TSb 中的 C—C^α—H^α 键角偏离反应物键角为 17.2°, 比途径 I 的小但是比途径 III 的大, 所以过渡态 1TSb 的势垒(149.6 kJ/mol)比经由途径 I 的势垒(270.0 kJ/mol)小但是比经由途径 III 的势垒(93.6 kJ/mol)大. 对其它 13 个反应也可得到相同结论. 由此我们得到结论: 常温下酮类化合物的异构化反应容易通过 2 个水分子的参与而实现(途径 III).

迄今为止, 实验上尚未观测到四分子基元反应, 故本文对 3 个水分子或更多个水分子参与的酮类化合物的异构化反应不予讨论.

2.3 取代基对反应势垒的影响

由表 1 可以看出, 不同取代基对酮类化合物异构化反应的反应势垒有影响. 在前面的讨论中我们得出: 常温下酮类化合物的异构化反应不能够通过单分子反应或双分子反应而完成, 容易通过 2 个水分子的参与的三分子反应完成(途径 III), 所以下面我们仅对反应途径 III 中不同取代基对反应势垒的影响进行讨论.

由图 2 可知, 在所有的 14 个过渡态 TSc 中, 发生质子转移的碳原子和与其相键连的三个原子的两面角为 131.5°~148.7°, 这说明发生质子转移的碳原子在过渡态中采用近 sp³ 杂化形式形成了三角锥形结构. 过渡态中发生质子转移的碳原子上的孤对电子处于一个 sp³ 轨

道上. 容易推测凡是能够稳定该 sp³ 轨道上的孤对电子的取代基, 都将使质子转移反应的势垒降低, 使异构化反应易于进行.

当 R=H 时, H 原子不能提供空轨道来稳定过渡态中的孤对电子, 所以 H 原子对过渡态没有稳定作用, 反应势垒较高.

当 R=CF₃, CF₂H, CFH₂, CH₃ 时, 属于两轨道两电子相互作用, 反应势垒有所降低. 当 R=CH₃ 时, CH₃ 分子轨道图如图 3 左侧所示. 因为 CH₃ 有 7 个电子, 其中 1a₁ 和 1e 是成键双占据分子轨道, 2a₁ 是单占据分子轨道, 3a₁ 和 2e 是反键非占据分子轨道. CH₃ 的单电子占据的 2a₁ 轨道用来形成 δ 键. CH₃ 的一个 2e 空的反键轨道与过渡态中孤对电子占据的碳原子 sp³ 轨道对称性匹配, 可以产生两轨道两电子相互作用. 但是由于 CH₃ 的 2e 反键轨道与碳原子 sp³ 轨道能量差较大(碳原子 sp³ 轨道能量比碳原子 2p_z 轨道能量更低), 所以 CH₃ 的 2e 反键轨道与碳原子 sp³ 轨道间实际上没有有效的成键作用, 因此与 R=H 相比反应势垒没有降低. 当 R=CFH₂ 时, 相当于用 1 个 F 原子取代了 H 原子, 由于 F 电负性很大, 按微扰理论^[13], 2e 反键轨道能量被大大降低, 使得 2e 反键轨道与碳原子 sp³ 轨道能量差变小, 从而可以按图 3b 作用产生一个成键轨道和一个反键轨道, 2 个电子填充在成键轨道上, 所以反应势垒降低了. 可以推断: CF₂H 和 CF₃ 的 2e 轨道能量比 CFH₂ 的更低, 与碳原子 sp³ 轨道能量更接近, 所以 R=CF₃, CF₂H 时的反应势垒更低. 进一步分析反应物和过渡态几何结构发现, 当 R=CF₃ 时三个 C—F 键长由反应物中的 0.1350, 0.1354, 0.1356 nm 增长为过渡态中的 0.1362, 0.1363, 0.1368 nm, C—F 键长最大增加了 0.0012 nm, 说明当 R=CF₃ 时体系中的确存在着如图 3b 所示的轨道相互作用; 当 R=CH₃ 时, 三个 C—H 键长由反应物中的 0.1088, 0.1089, 0.1090 nm 变为过渡态中的 0.1090, 0.1090, 0.1093 nm, 三个 C—H 键长几乎没有增加, 说明当 R=CH₃ 时体系中几乎不存在如图 3b 所示的轨道相互作用.

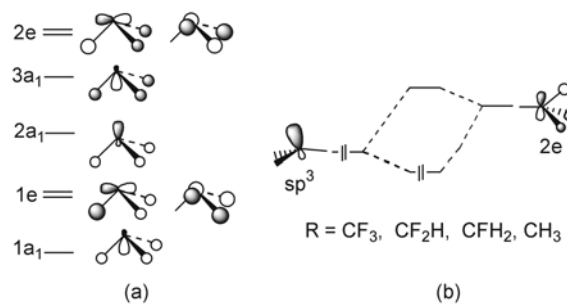


图 3 取代基 R=CF₃, CF₂H, CFH₂ 和 CH₃ 时过渡态中原子轨道重叠示意图

Figure 3 Overlap of the atomic orbitals in transition states of R=CF₃, CF₂H, CFH₂ and CH₃

当 $R=SiH_3, PH_2, SH, Cl$ 时, Si, P, S, Cl 可以提供空的 $3d$ 轨道来稳定过渡态中的孤对电子, 属于两轨道两电子相互作用, 所以反应势垒都有降低. 以 $R=SiH_3$ 时为例: 过渡态中的孤对电子所占据的碳原子 sp^3 轨道与 Si 的 $3d$ 轨道对称性匹配, 存在着一定的成键作用, 如图 4a 所示. 但由于 $C-Si$ 键较长, Si 的 $3d$ 轨道与碳原子 sp^3 轨道能量相差又较大, 使得这种成键作用较弱. 因此 SiH_3 对过渡态稳定作用不强, 反应势垒降低较少.

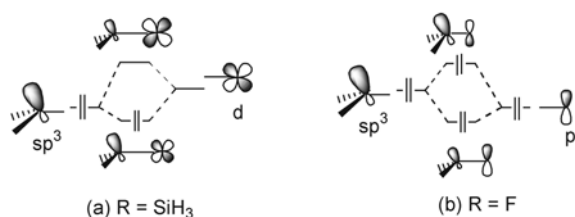


图 4 当取代基为 $R=F$ 及 SiH_3 时过渡态原子轨道重叠示意图
Figure 4 Overlap of the atomic orbitals in transition states of $R=F$ and SiH_3

当 $R=NO_2$ 和 BH_2 时, NO_2 可以提供空的 π^* 轨道来稳定过渡态中的孤对电子, BH_2 中的 B 原子可以提供空的 $2p$ 轨道来稳定过渡态中的孤对电子, 属于两轨道两电子相互作用, 轨道相互作用类似于图 4a, 反应势垒都有降低. 其中 $R=BH_2$ 时的反应势垒有最大程度降低.

当 $R=F$ 时, F 不能提供空轨道来稳定过渡态中的孤对电子, 所以不能降低反应势垒. 过渡态中孤对电子所占据的碳原子 sp^3 轨道与 F 原子的一个 $2p$ 轨道对称性匹配, 存在成键作用, 如图 4b 所示. 这种成键作用的结果形成一个成键轨道和反键轨道, 一对电子填充在成键轨道上, 另一对电子填充在反键轨道上, 属于两轨道四电子相互作用. 由微扰理论可知, 反键轨道能量的升高要大于成键轨道能量的减低. 因而, 当 $R=F$ 时反应势垒反而有所升高. 当 $R=Cl$ 时, 一方面 Cl 可以提供空的 $3d$ 轨道来稳定过渡态中的孤对电子, 另一方面 Cl 的一个 $3p$ 轨道的孤对电子与碳原子 sp^3 轨道的孤对电子形成两轨道四电子相互作用使体系变得不稳定, 所以当 $R=Cl$ 时反应势垒的降低要比 $R=SiH_3$ 时降低得小.

当 $R=OH, OMe$ 时, 一方面 O 的孤对电子可能与碳原子 sp^3 轨道的孤对电子形成两轨道四电子不稳定相互作用, 另一方面 OH, OMe 的空的反键轨道 $\sigma^*(O-H)$ 或 $\sigma^*(O-C)$ 可能与碳原子 sp^3 轨道的孤对电子形成两轨道两电子稳定相互作用. 由于 $O-H$ 和 $O-C$ 键强度不同 [$O-H, O-C$ 单键键能分别为 463 和 343 kJ/mol], 所以 $R=OH$ 和 OMe 时的两轨道两电子稳定作用的程度是不同的. 两方面的综合作用将决定其反应势垒的大小. 计算结果表明在两个水分子参与下的异构化反应中取代基为 OH 和 OMe 时反应势垒比取代基为 H 时的大, 说

明此反应途径中取代基 OH 和 OMe 上的孤对电子与碳原子 sp^3 轨道的孤对电子形成的两轨道四电子不稳定相互作用占主导地位.

3 结论

研究表明: (1) 酮类化合物分子内质子转移过程需要的反应势垒很高, 常温下不能发生; 有一个水分子参与的分子间质子转移过程需要的反应势垒虽然比分子内过程反应势垒大为降低, 但是仍然很高, 大多数情况下常温下也不可能发生; 大部分两个水分子参与的分子间质子转移过程需要的反应势垒低于 95 kJ/mol , 常温下容易发生. (2) 酮类化合物发生质子转移的碳原子在过渡态中采取近 sp^3 杂化. 凡是能够稳定该 sp^3 轨道上的孤对电子的取代基, 都将使质子转移反应的势垒降低, 使异构化反应易于进行.

References

- Tian, S. X.; Zhang, C. F.; Zhang, Z. J.; Chen, X. J.; Xu, K. *Z. Chem. Phys.* **1999**, *242*, 217.
- Zhang, H.; Xue, Y.; Xu, K. L.; Xie, D. Q.; Yan, G. S. *Acta Chim. Sinica* **2003**, *61*, 1926 (in Chinese). (张慧, 薛英, 徐开来, 谢代前, 鄢国森, 化学学报, **2003**, *61*, 1926.)
- Li, B. Z. *Acta Chim. Sinica* **2004**, *62*, 1963 (in Chinese). (李宝宗, 化学学报, **2004**, *62*, 1963.)
- Zhang, H.; Xue, Y.; Xu, K. L.; Xie, D. Q.; Yan, G. S. *Acta Chim. Sinica* **2005**, *63*, 791 (in Chinese). (张慧, 薛英, 徐开来, 谢代前, 鄢国森, 化学学报, **2005**, *63*, 791.)
- Li, B. Z. *Acta Chim. Sinica* **2006**, *64*, 1299 (in Chinese). (李宝宗, 化学学报, **2006**, *64*, 1299.)
- Li, B. Z. *Acta Chim. Sinica* **2006**, *64*, 278 (in Chinese). (李宝宗, 化学学报, **2006**, *64*, 278.)
- Enchev, V.; Markova, N.; Angelova, S. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8904.
- Sun, Y.; Li, H. R.; Liang, W. C.; Han, S. J. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 5919.
- Guo, Y. M.; Li, B. Z. *Acta Chim. Sinica* **2007**, *65*, 1561 (in Chinese). (国永敏, 李宝宗, 化学学报, **2007**, *65*, 1561.)
- Liang, G. M.; Ren, Y. *Acta Chim. Sinica* **2005**, *63*, 2163 (in Chinese). (梁国明, 任译, 化学学报, **2005**, *63*, 2163.)
- Zeng, Y.; Ren, Y. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 247.
- Ren, Y.; Chu, S. Y.; Wong, N. B. *J. Theor. Comput. Chem.* **2007**, *6*, 187.
- Albright, T. A.; Burdett, J. K.; Whangbo, M. H. *Orbital Interactions in Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1985**.