

基于反应可逆性特点深化Aldol反应学习的方法及案例

张雨婷, 王智谦*

北京化工大学化学学院, 北京 100029

摘要: Aldol反应是基础有机化学课程中的一个重点和难点内容。在教学实践中我们发现, 通过一些基于Aldol反应可逆性原理的知识讲解和机理题目训练, 能有效加深学生对Aldol反应的理解和认识, 提升教学效果。本文我们分享了三个典型的基于可逆Aldol的重排反应案例, 供各位教师和学生在学习和教学中作为参考。

关键词: Aldol反应; 可逆性; 重排反应

中图分类号: G64; O6

Methods and Case Studies for In-Depth Learning of the Aldol Reaction Based on Its Reversible Nature

Yuting Zhang, Zhiqian Wang *

College of Chemistry, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China.

Abstract: The Aldol reaction is a key and challenging topic in the foundational organic chemistry course. In our teaching practice, we have found that explaining the principles of the Aldol reaction based on its reversibility and providing mechanism problems can effectively deepen students' understanding and awareness of the Aldol reaction, thus enhancing the teaching effectiveness. In this article, we share three typical examples of rearrangement reactions based on reversible Aldol reactions, which can serve as references for teachers and students in their teaching and learning endeavors.

Key Words: Aldol reaction; Reversibility; Rearrangement

羟醛缩合反应(Aldol condensation, 以下简称Aldol反应)是一类重要的有机化学反应, 是有机合成中一种构建碳-碳键的重要方法, 同时也是大学有机化学教学中的一个重点内容和难点内容^[1,2]。该反应是一分子醛或酮, 在酸或碱的作用下, 形成烯醇或烯醇负离子, 再与另一分子的醛或酮的羰基发生亲核加成反应, 形成 β -羟基羰基化合物或 α,β -不饱和羰基化合物的过程^[3]。

Aldol反应中的亲核试剂是由羰基化合物异构化形成的烯醇或烯醇负离子, 与其他亲核加成反应相比, 其结构更为复杂, 反应性更加多变, 形成的产物也更加多样。对于一位初学有机化学的学生来说, 能够正确判断出Aldol反应的产物已经有相当的难度了; 要达到对机理的深刻理解并灵活运用程度, 则需要付出更多的学习时间和反复练习的努力。为了让初学者能够更深刻地理解Aldol反应机理, 更灵活地判断反应产物或逆推合成原料, 在教学实践过程中, 我们发现可以利用Aldol反应具有可逆性的这一特点, 通过推断某些特殊结构分子重排反应的机理过程, 来帮助学生加深理解^[3,4]。我们将分享三个基于可逆Aldol反应的重排反应案例, 供各位教师和学生在学习和教学中作为参考。

收稿: 2023-11-12; 录用: 2024-01-08; 网络发表: 2024-01-11

*通讯作者, Email: wangzhq@mail.buct.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22379008)

3-(3Z-3-己烯)-2-环戊烯酮重排生成顺式-茉莉酮的转化过程，是有机化学家在合成中实际应用的一个例子。在解释该反应机理的时候，学生产生的第一印象会是烯丙基1,3-迁移的过程，但实际该过程是基于Aldol反应具有的可逆性，经一系列的“Aldol-逆Aldol”反应得以实现的(图1)^[5]。该过程首先是氢氧根对环戊烯酮发生共轭加成，得到 β -羟基酮结构； β -羟基酮结构发生Aldol反应的逆过程，打开羰基 α -和 β -位之间的碳-碳键，生成分子内二酮化合物。该二酮化合物互换两个羰基的功能，在1'位上去质子化，形成新的烯醇负离子，再对1号位的羰基碳进行亲核进攻，经消除脱水，最终得到顺式-茉莉酮。由此可见，该过程中，看似环戊烯酮侧链发生的重接结果，其实是由于环状骨架结构发生重排造成的。

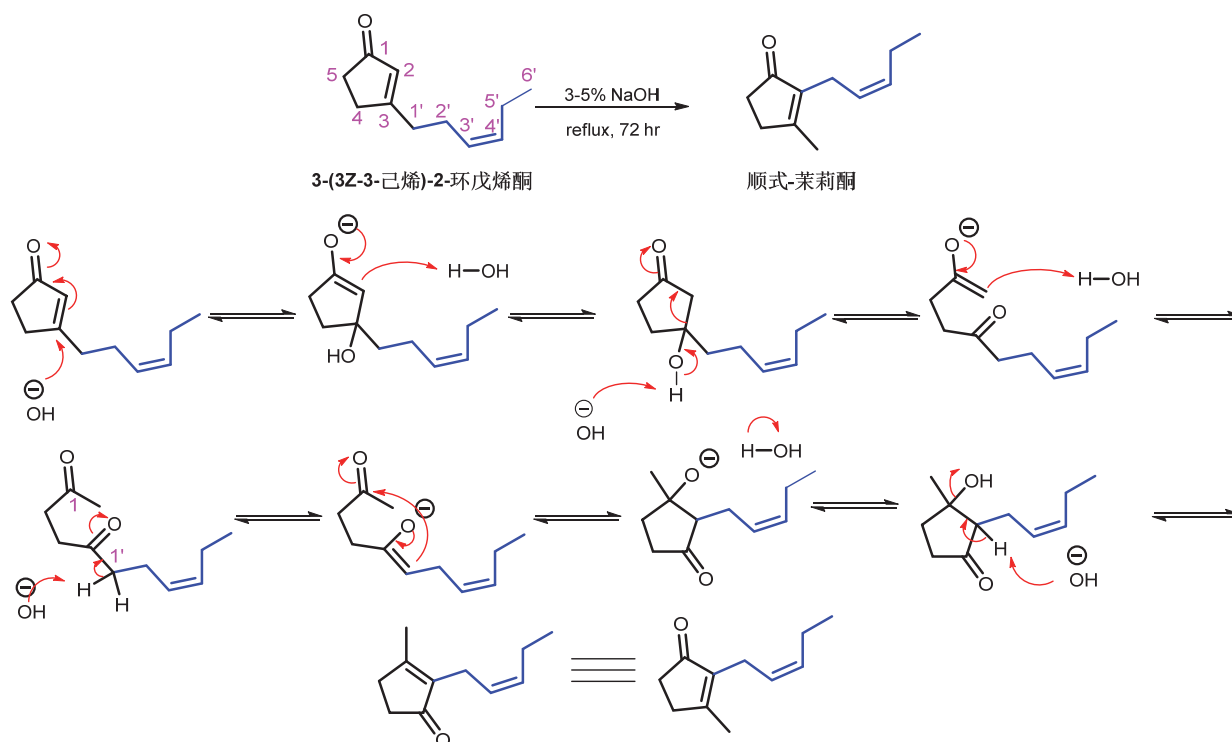


图1 通过逆羟醛缩合反应得到顺式-茉莉酮

与茉莉酮重排类似的是1-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-1-乙基酮重排为1-(2,4,4-三甲基-1-环己烯基)-1-乙基酮的例子^[6]，羰基邻位碳上的二甲基的结构造成的位阻效应，推动了包含逆Aldol反应的重排过程的进行(图2)。该重排过程也是在氢氧根的攻击下， α,β -不饱和环己酮形成 β -羟基酮，经过Aldol反应的逆过程，形成二羰基化合物。该二羰基化合物的两个羰基互换功能，经过Aldol反应形成新的碳-碳键，再消除脱水得到了产物结构的 α,β -不饱和羰基化合物^[4]。

逆Aldol反应的发生在天然产物的转化过程中也经常出现。如图3所示的Rapamycin是一种大环内酯天然产物，其具有良好的免疫抑制活性，并已完成预防器官移植排斥反应的III期临床评估^[7]。研究人员发现Rapamycin中的 β -羟基酮结构在 $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ 的作用下，室温条件便能发生构型变换，甚至发生开环反应。这是由于Rapamycin的 β -羟基酮结构发生了逆Aldol反应，到了二酮结构，28-secorapamycin，而28-secorapamycin再发生Aldol反应，便产生了28-epirapamycin、29-epirapamycin、28,29-bisepirapamycin这三个异构化产物。

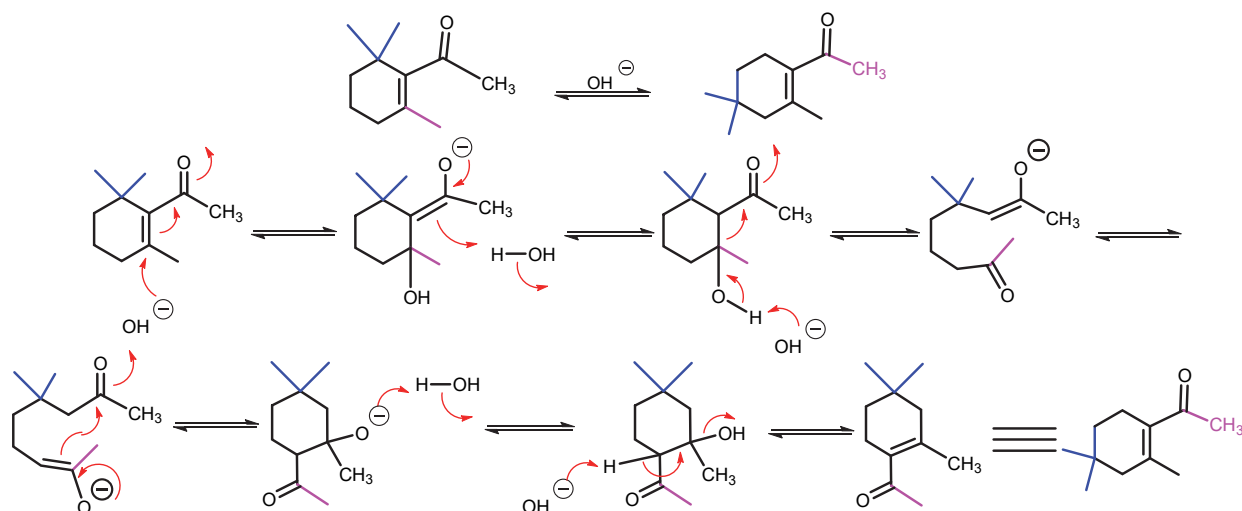


图2 1-(2,6,6-三甲基-1-环己烯)-1-乙基酮的重排反应

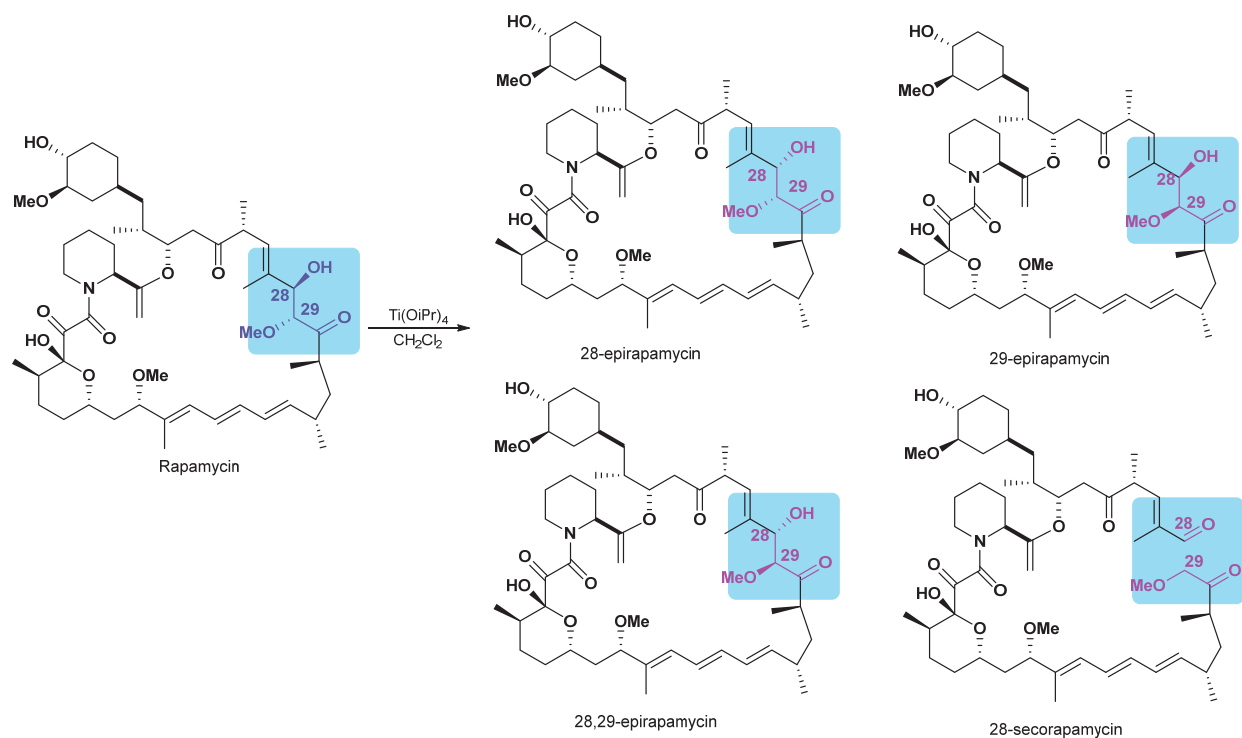


图3 Rapamycin的逆羟醛缩合反应

以上三个例子都是基于可逆Aldol反应而形成的重排反应，都是经过了 β -羟基酮结构的逆Aldol反应形成二酮化合物，两个羰基交换功能再发生正向的Aldol反应的过程，最终形成了新的分子结构。我们在教学实践中发现，经过这三个问题的机理分析，学生可以更加深刻地理解Aldol反应的机理，并训练学生培养“步步为营”解决问题的思路和品性。这三个重排反应的机理比较复杂，但涉及的知识点相对集中，有利于有机化学初学者学习和掌握，我们将这三个例子介绍给大家，希望能够帮助教师教学工作，提升学生的学习效果。

参 考 文 献

- [1] 谭露璐, 钱君律, 伍艳辉. 化学工业与工程, **2006**, *23* (1), 70.
- [2] Matsuo, J.-I.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (35), 9109.
- [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: 482-483.
- [4] 蔡东, 乔海霞, 曹晶晶, 李婷婷, 周西斌. 大学化学, **2023**, *38* (10), 209.
- [5] McCurry, P. M., Jr.; Singh, R. K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (15), 2317.
- [6] Jung, M. E.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2006**, *8* (25), 5857.
- [7] Yang, W.; Digits, C. A.; Hatada, M.; Narula, S.; Rozamus, L. W.; Huestis, C. M.; Wong, J.; Dalgarno, D.; Holt, D. A. *Org. Lett.* **1999**, *1* (12), 2033.