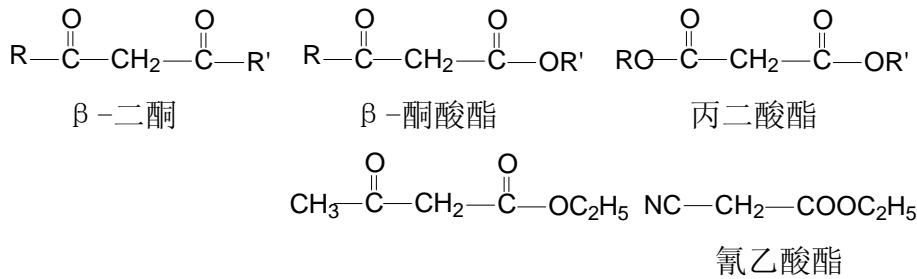


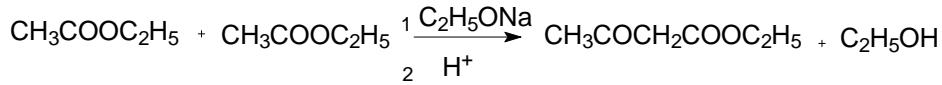
第十二章 β - 二羰基化合物在有机合成中的应用



β -酮酸易于失羧，但 β -酮酸酯是稳定的。

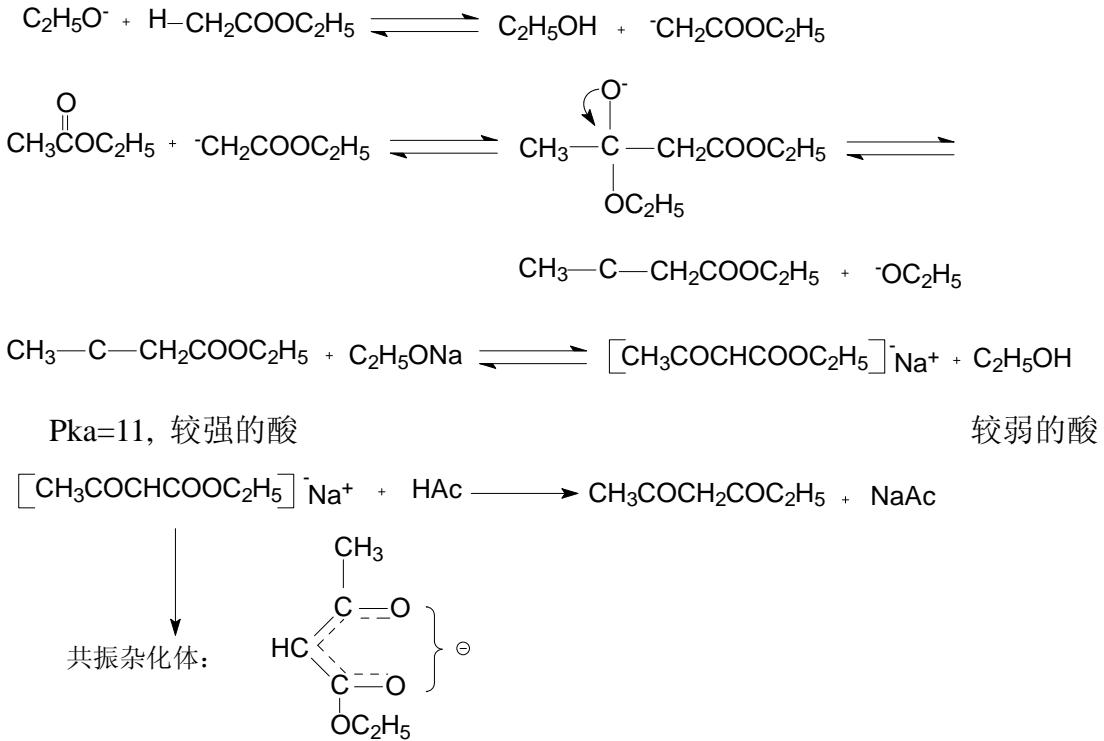
一. Claisen 酯缩合反应—— β -酮酸酯

1. 乙酰乙酸乙酯的合成



Claisen 酯缩合反应就是酯与含有活泼亚甲基的化合物（酯、醛、酮、腈）在碱性催化剂存在下的缩合反应。

历程：



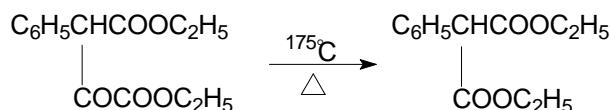
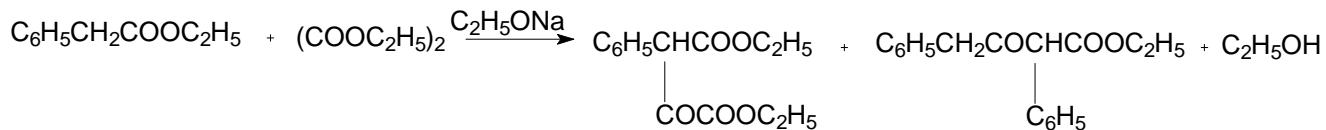
当被酰化的酯仅有一个 α 氢时，要用比醇钠的碱性更强的碱，如 $(\text{Ph})_3\text{Cna}$ （三苯甲基钠）。

2. 不同酯（其一不含 α 氢）的缩合——交错酯缩合反应。

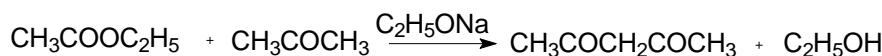
eg.



在酯基 α 位引入醛基

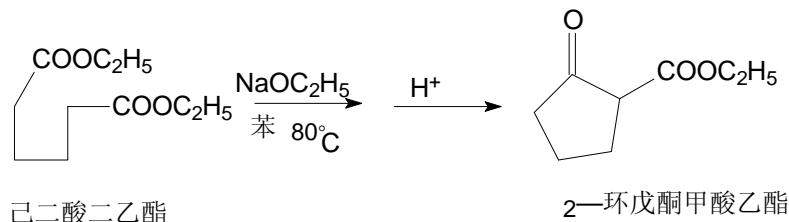


酮的 α 氢比酯活泼。



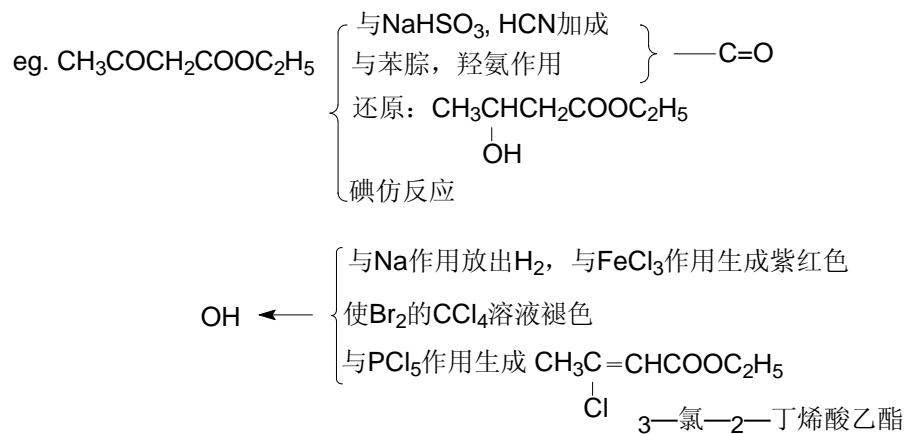
(主)

3. Dieckmann 缩合反应——制备五、六元环状 β ——酮酸酯

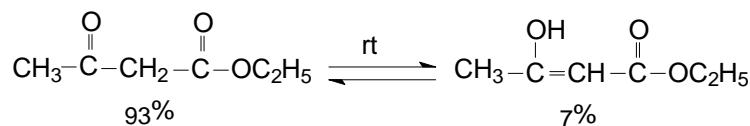


二. 酮-烯醇互变异构 P367

1. 互变异构现象:

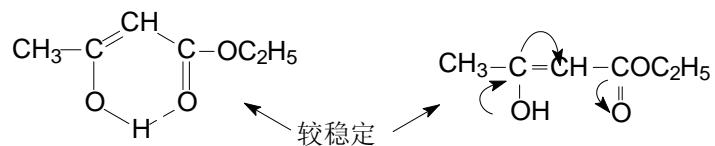


1. 互变异构 (tautomerism)

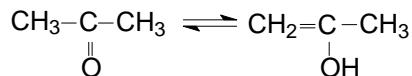


L.Konorr.(1859~1921)发现在低温 (-78°C) 时，二者可以分开。

在酸性或痕量碱的作用下，二者迅速达到平衡，如用石英设备，通过蒸馏法可把二者分开。酮式：b.p. 41°C/267Pa；烯醇：33°C/267Pa（减压）。由于分子内氢键的存在，阻碍了分子间氢键的形成，因此烯醇的沸点小于酮。



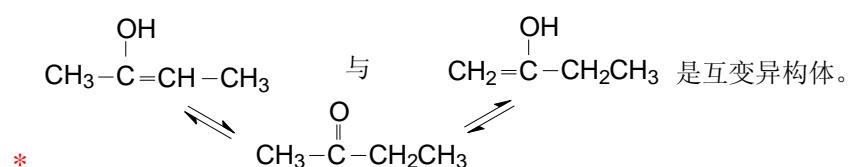
原因 { 亚甲基上氢的酸性，易离开。
共轭。
分子内氢键。



一般的烯醇式结构是不稳定的：

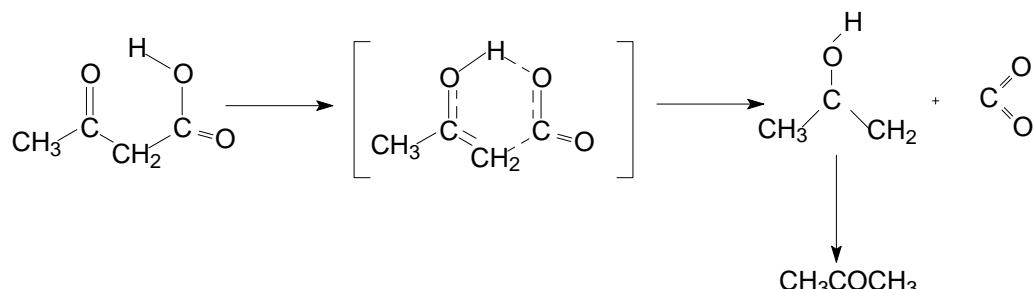
2.0 • 10⁻²%

* 互变异构体与共振式的区别：

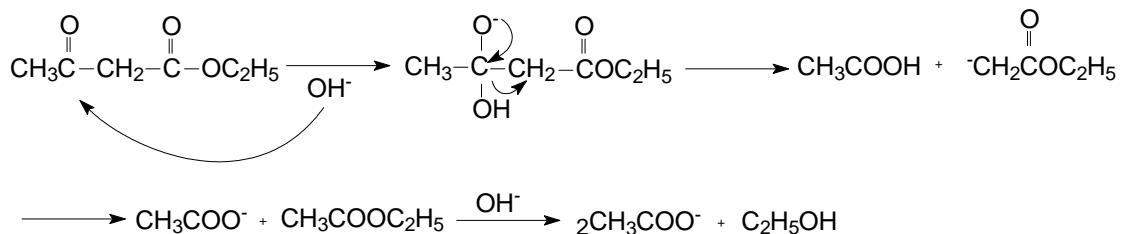
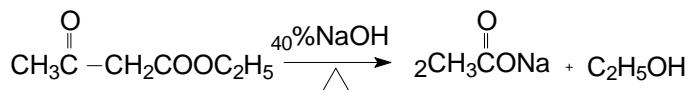


三. 乙酰乙酸乙酯在合成上的应用

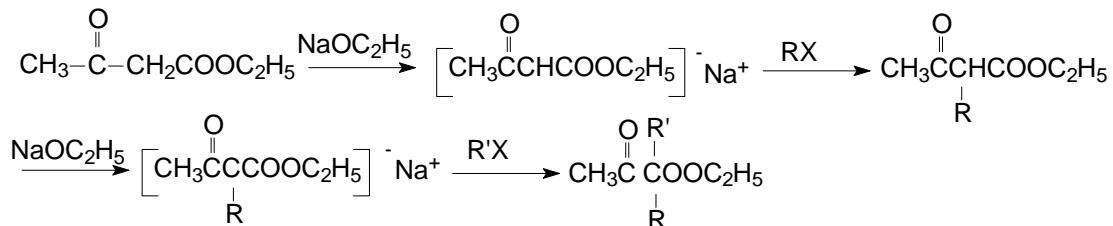
1. 乙酰乙酸乙酯的酮式分解（稀碱）



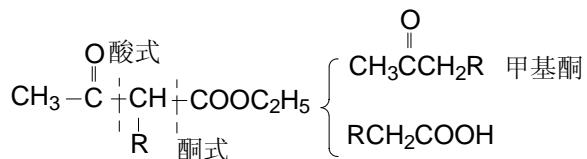
2. 酸式分解：（浓碱）



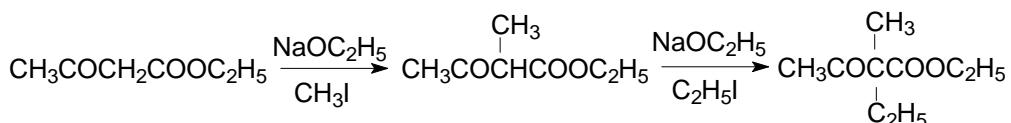
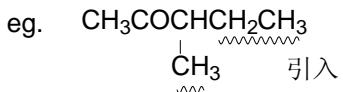
3. 亚甲基上氢的活泼性:



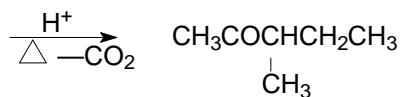
4. 应用



(1) 合成甲基酮



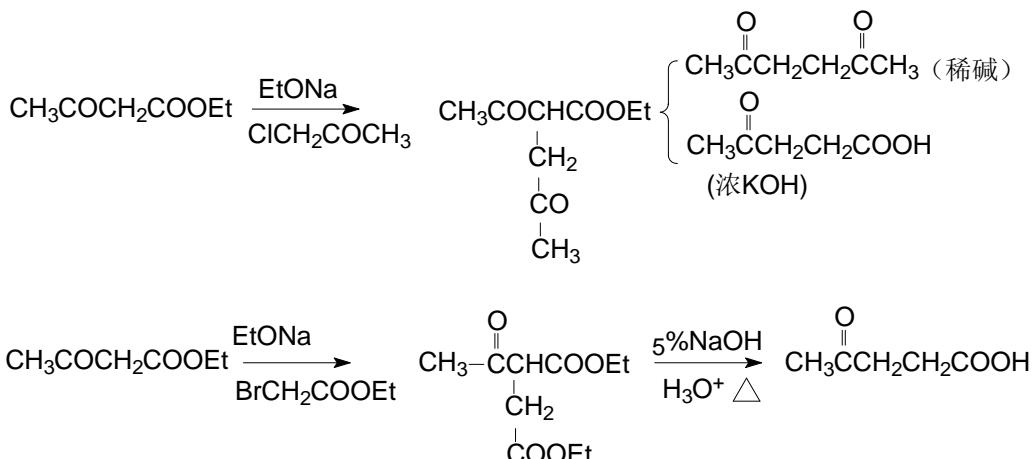
10% KOH



(2) β -二酮、 β -酮酸

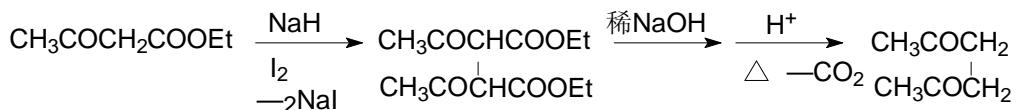


(3) γ -二酮、 γ -酮酸



没有副产物 CH_3COOH .

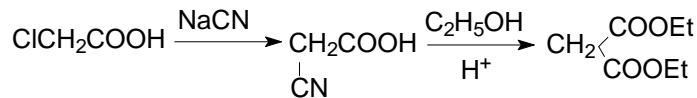
(4) 2,5-己二酮, γ -二酮



在合成羧酸时，通常不采用乙酰乙酸乙酯法，而采用丙二酸酯法。因为前者在进行酸式水解时，常伴有酮式水解产物。

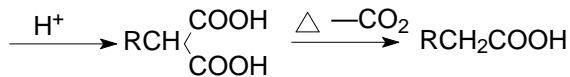
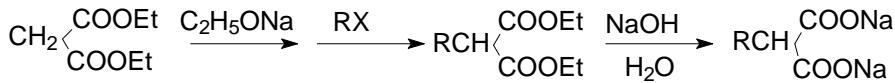
四. 丙二酸二乙酯的合成和应用

1. 制法:



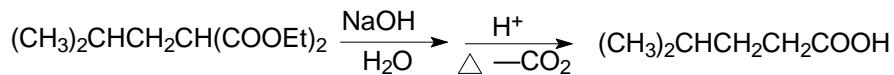
2. 应用:

(1) 合成一元羧酸

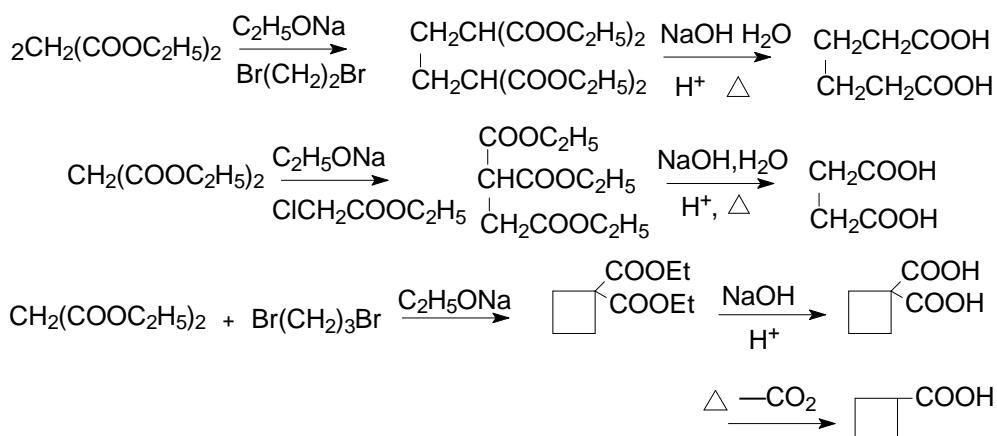


如果: $\text{RCH}(\text{COOEt})_2 \xrightarrow{\text{NaOEt}} \text{R}'\text{X} \xrightarrow{\text{R}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''} \text{R}'\text{C}(\text{COOEt})(\text{COOEt}) \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{NaOH}, \text{H}_2\text{O}} \text{R}'\text{C}(\text{COOH})(\text{COOH}) \xrightarrow{\Delta} \text{R}'\text{CHCOOH}$

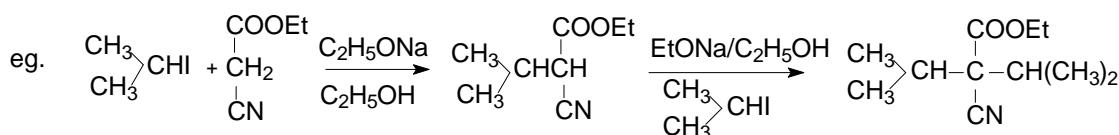
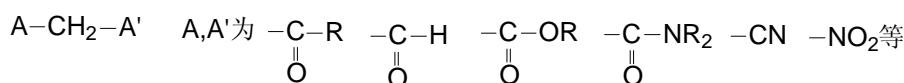
eg. $\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{Na}^+ [\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2]^- \xrightarrow{(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}}$



(2) 合成二元羧酸:



五. 其它含活泼亚甲基的化合物



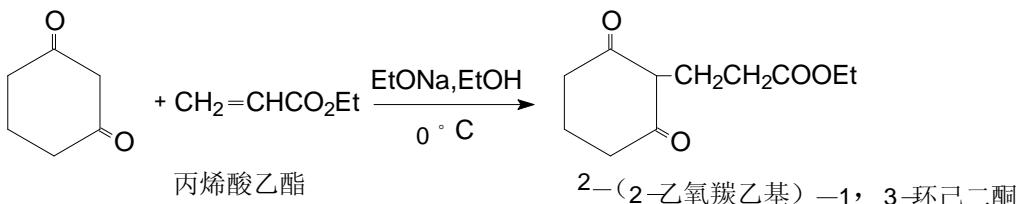
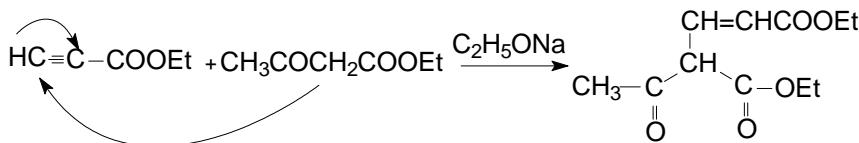
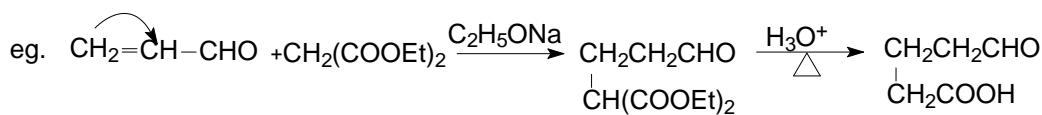
Knoevenagel. 缩合

含活泼氢的亚甲基化合物在碱催化剂存在时，和醛、酮共热脱水，生成 α 、 β 不饱和羰基化合物。



六. Michael 加成（在药物合成中有重要用途）

活泼氯化合物与 α 、 β 不饱和羧基化合物的加成——Michael 加成



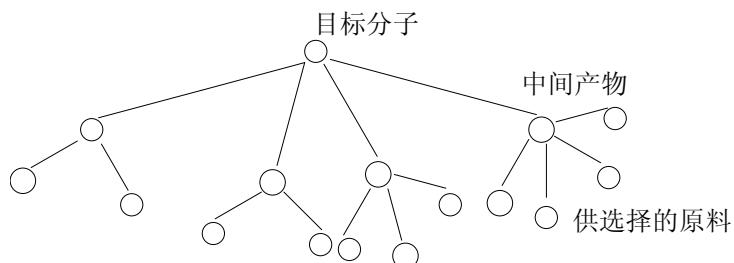
§ 12.4.2 有机合成路线设计

一个良好的合成路线，要求：步骤少（一般超过五步以上的反应，实际应用价值不大）；产率高；中间产物与最终产物易提纯；原料易得；价格便宜。

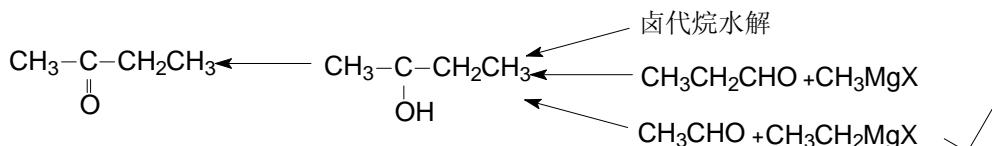
对于目标分子，我们计划要合成的分子结构设计主要包括：

- 1) 碳架的建立；
- 2) 官能团的转化；
- 3) 立体化学选择性和控制。

一. 逆推法

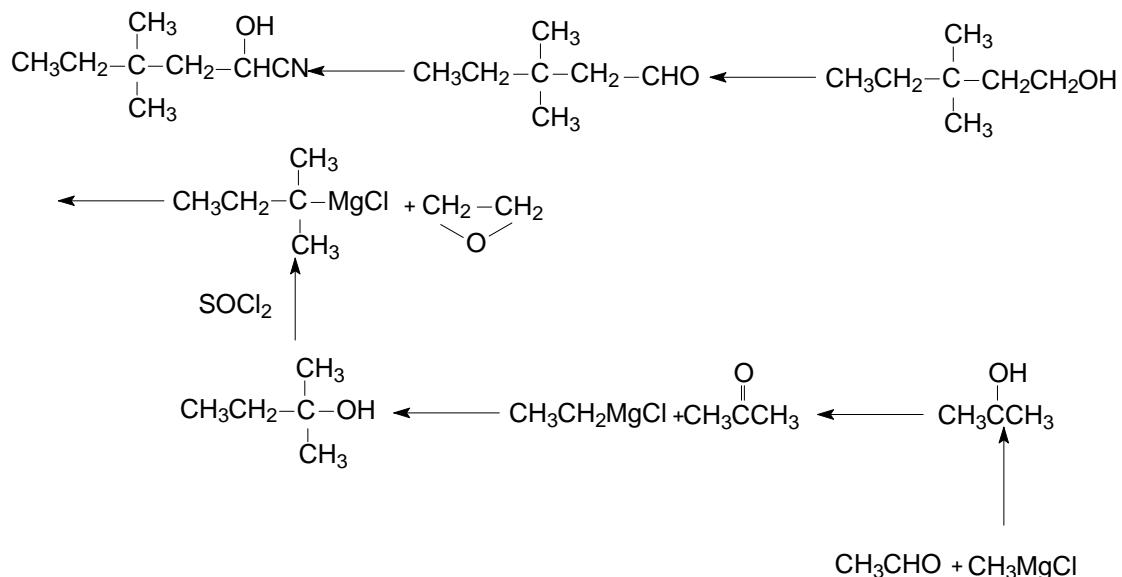


例1. 以少于四个 C 的化合物合成 2-丁酮。



因为乙醛比甲醛易得、便宜，乙基卤代镁比甲基卤代镁易于制备。

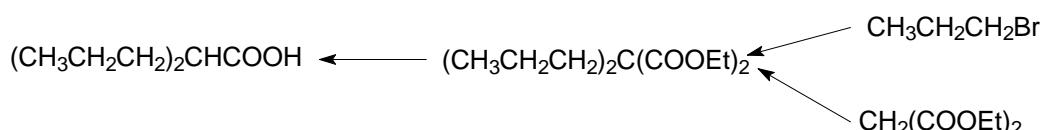
例2. 由 3 个 C 以下的 C 分子合成 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$



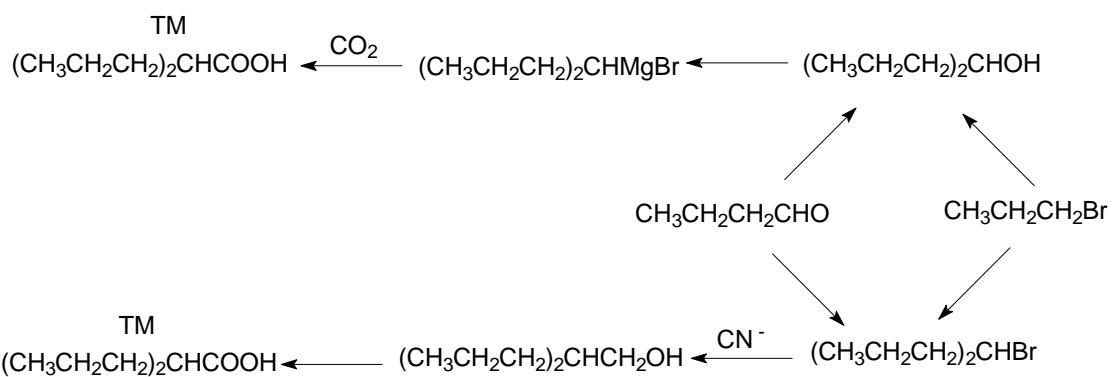
例3. 合成 $(CH_3CH_2CH_2)_2CHCOOH$ 。(4个C以下)

二丙基乙酸的钠盐是治疗癫痫的药物。

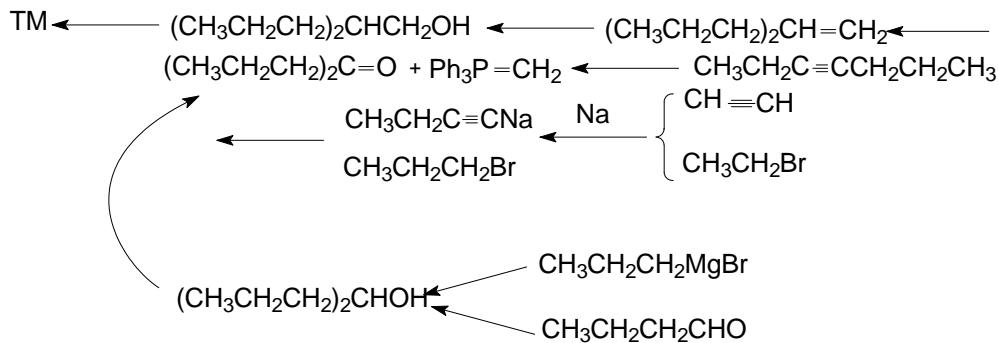
(1)



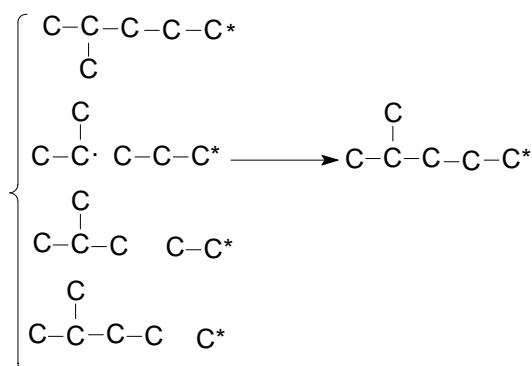
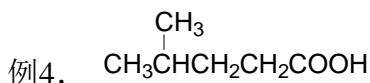
(2) (3)



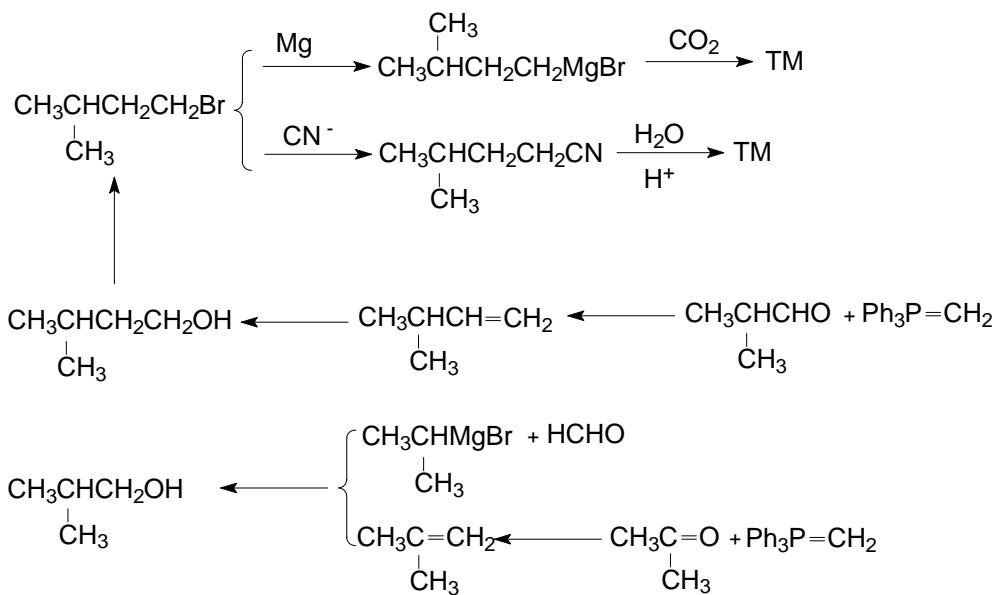
(4)



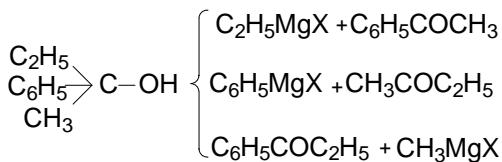
显然，(1), (2) 两种方法较合理.



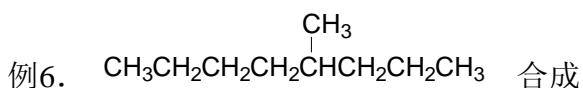
通常尽可能选择靠近官能团的位置，形成新的碳碳链，建立 TM 骨架，以利于合成反应的进行.

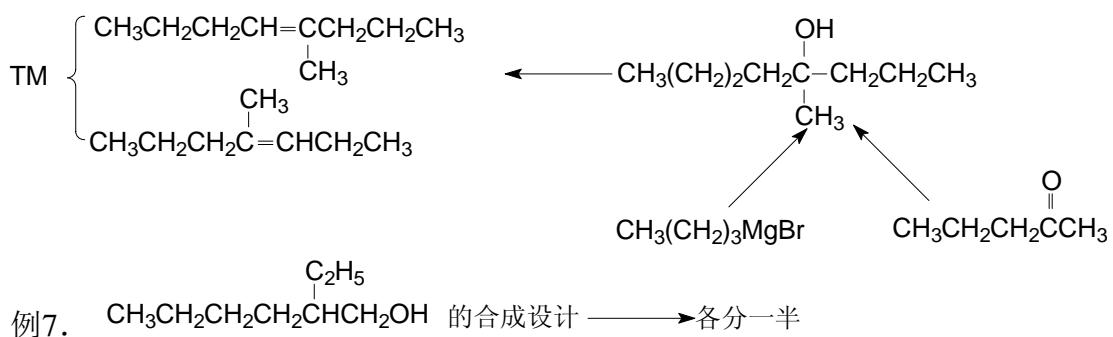


例5.

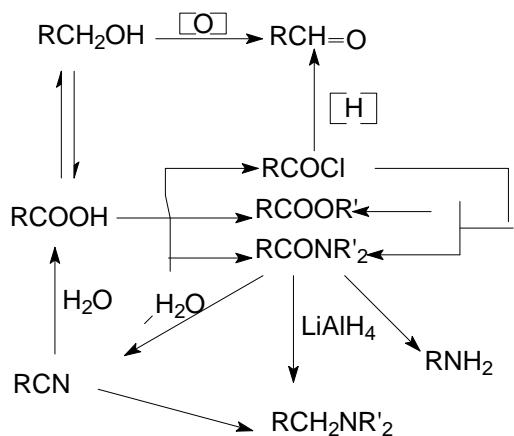
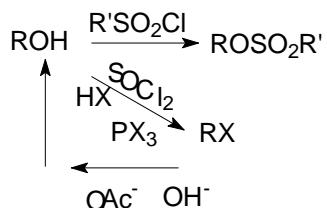


二. 官能团的导入和转化:



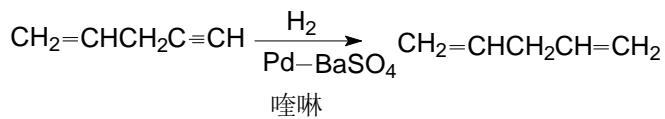
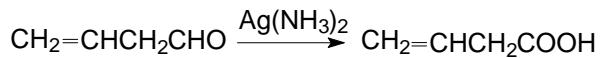


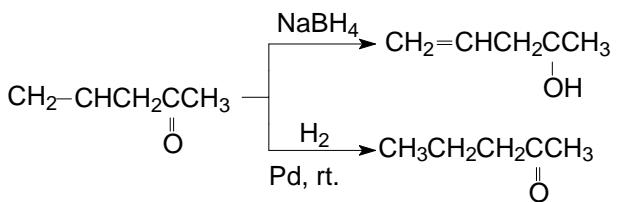
各官能团的相互转化.



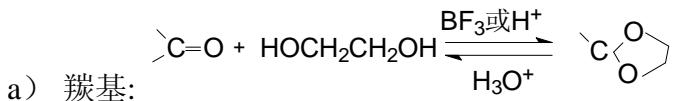
三. 官能团的保护和导向:

(1) 选择合适的条件:

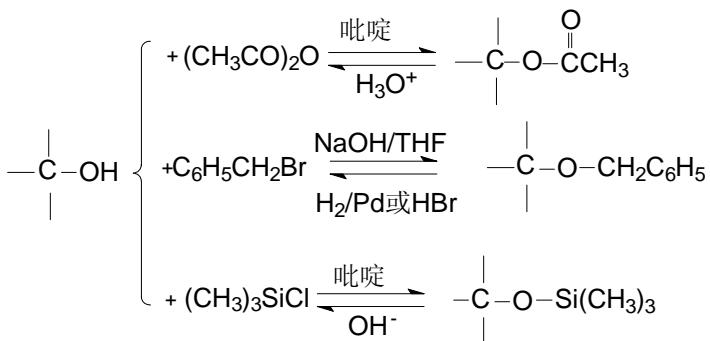




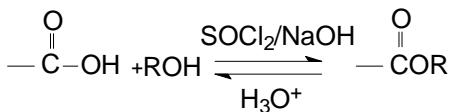
(2) 官能团的保护:



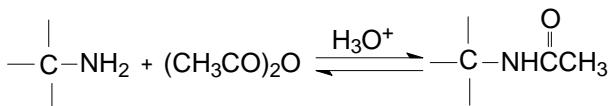
b) 羟基:



c) 羧基:



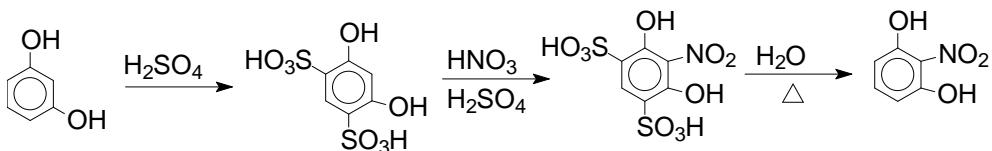
d) 氨基:



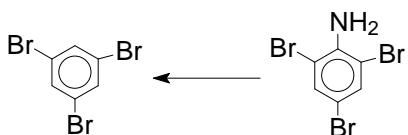
一般只有在必要时才争取保护官能团的措施,因为保护措施会增加反应步骤,加大损失,影响收率.只能在全面周到地权衡之后才争取.

(3) 官能团占位, 导向:

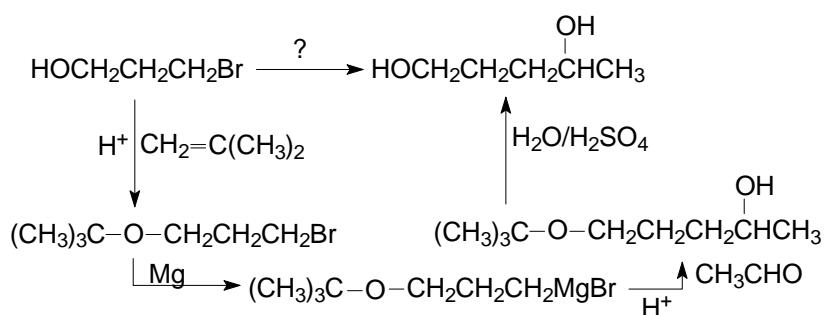
a) 占位:



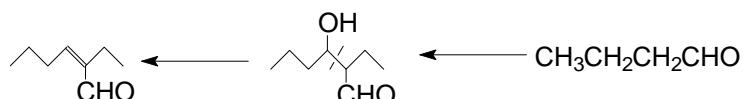
b) 导向:



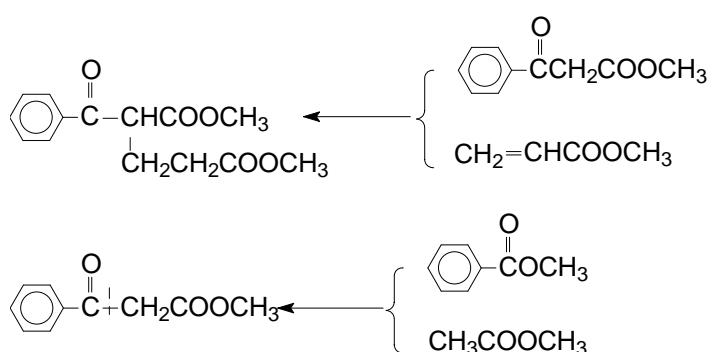
例8.



例9.



例11.



例12.

