



中山大學
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

SUN YAT-SEN UNIVERSITY SUN YAT-SEN UNIVERSITY

第十三章 碳负离子的反应

Reactions of carbanions

主讲教师：鲁桂 教授

中山大学药学院

E-mail: lugui@mail.sysu.edu.cn



第一节

• 第一节 缩合反应

- 一、羟醛缩合型反应
- 二、酯缩合反应

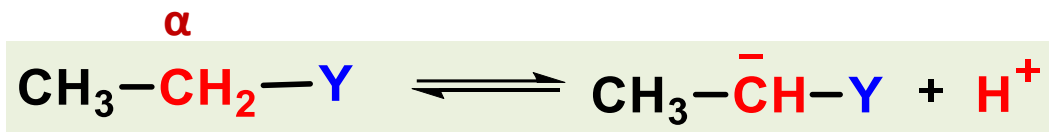
第二节

• β -二羰基化合物的烷基化、酰基化及在合成中的应用

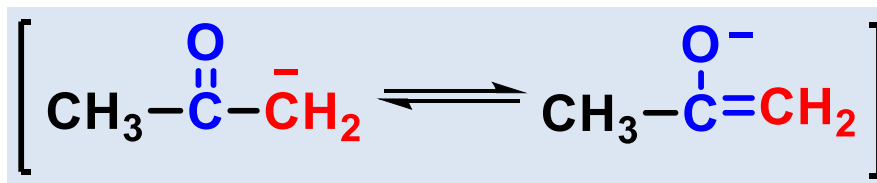
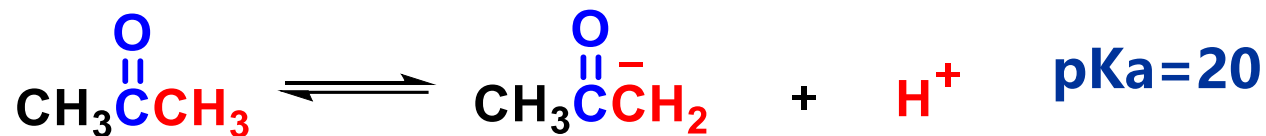
- 一、乙酰乙酸乙酯
- 二、丙二酸二乙酯
- 三、迈克尔加成



一、 α -H的酸性



pKa值**越小**,
 α -氢的**酸性越强**



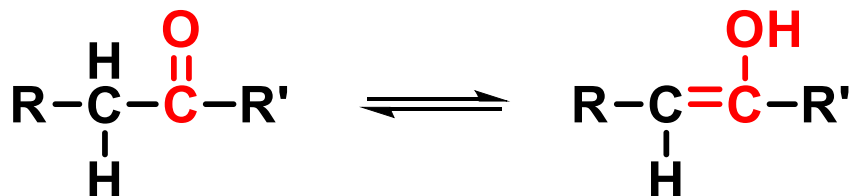


化合物	pKa	化合物	pKa
CH_3NO_2	10.2	$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	3.57
CH_3COCl	16	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	9
CH_3CHO	17	$\text{NCCH}_2\text{COOCH}_3$	9
CH_3COCH_3	20	NCCH_2CN	11.2
$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	25	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt}$	11
CH_3CN	25	$\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$	13

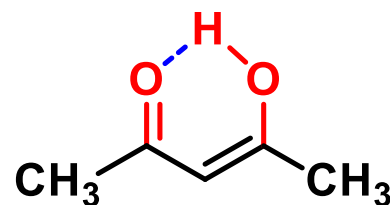
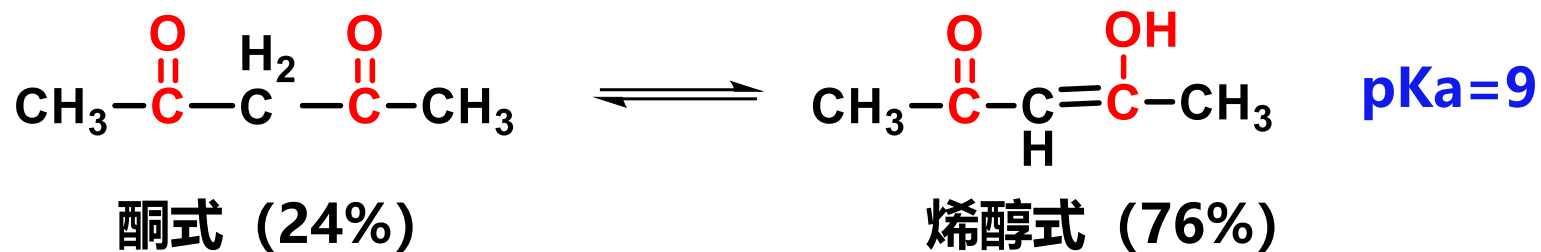
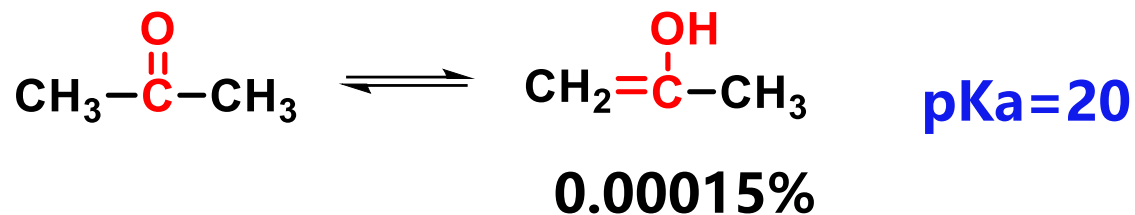
吸电子能力: 硝基 > 酰卤基 > 醛羰基 > 酮羰基 > 酯羰基



二、互变异构



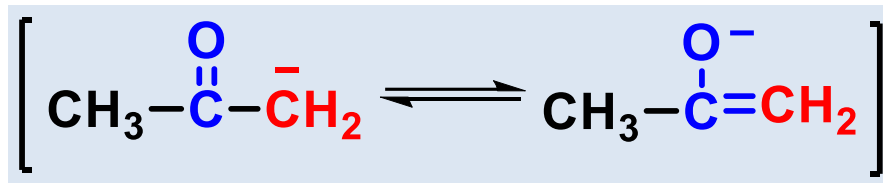
互变异构现象： 同分异构体之间能以一定的比例平衡共存，并且相互转化的现象。





分子存在**明显的烯醇式**须具备的条件:

- 1 分子中**亚甲基 H** 受**两个吸电子基团**影响酸性增强;
- 2 形成烯醇式产生的**双键**应与**羰基**形成 π - π **共轭**;
- 3 烯醇式可形成**分子内氢键**, 构成**稳定性更大的环状螯合物**。



酮式	烯醇式	烯醇式含量	pK _a
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}=\text{CH}_2$	0.00015	20
$\text{EtO}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OEt}$	$\text{EtO}-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OEt}$	0.1	13
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OEt}$	$\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OEt}$	7.5	11
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	76.0	9



第一节

• 第一节 缩合反应

- 一、羟醛缩合型反应
- 二、酯缩合反应

第二节

• β -二羰基化合物的烷基化、酰基化及在合成中的应用

- 一、乙酰乙酸乙酯
- 二、丙二酸二乙酯
- 三、迈克尔加成



第一节 缩合反应 (Condensation reaction)

缩合反应: 两个或多个有机化合物分子通过反应形成一个新的较大分子的反应。

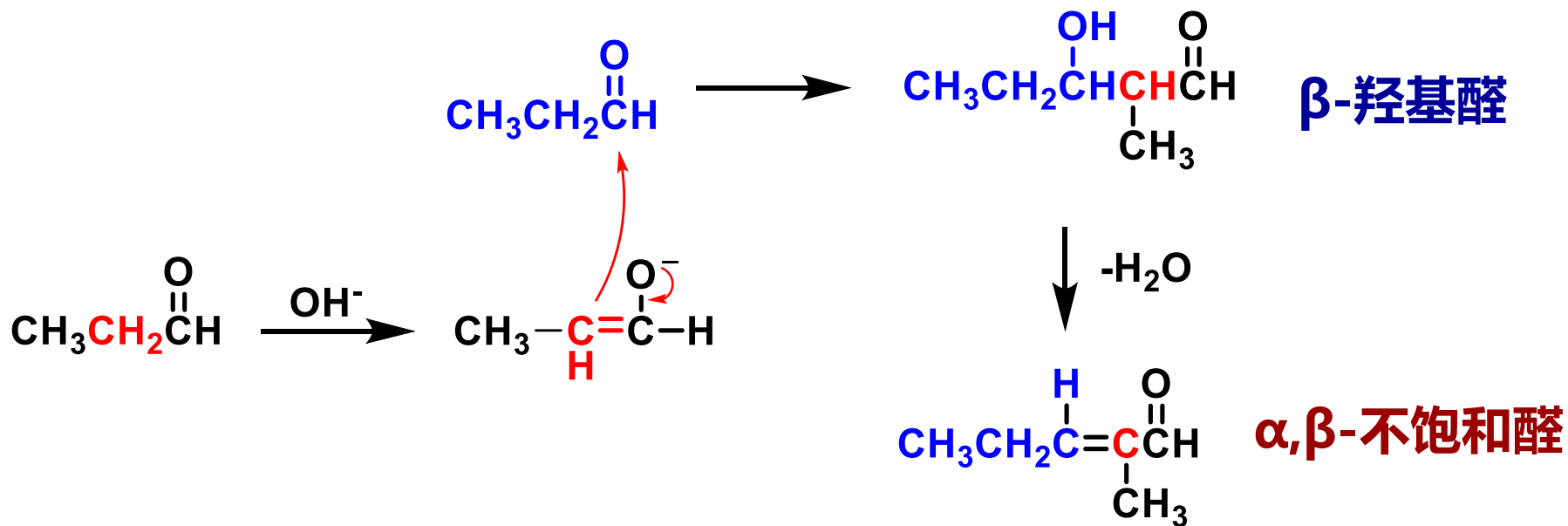
- 特点:**
1. 生成**碳-碳键**或碳-杂键;
 2. 失去**小分子**, 如水、醇等;
 3. **缩合剂:** 酸或碱。

作用: **增长碳链、改变碳链骨架**



一、羟醛缩合型反应

羟醛缩合反应： 含有 α -H 的醛或酮，在酸或碱的催化下缩合生成 β -羟基醛或酮的反应。





一、羟醛缩合型反应

羟醛缩合反应： 含有 α -H 的醛或酮，在酸或碱的催化下缩合生成 β -羟基醛或酮的反应。

- 其他形式的碳负离子或烯醇负离子，也可以对醛或酮的羰基发生类似的缩合反应，生成 α, β -不饱和化合物。
- 这类缩合反应在有机合成和药物合成中经常使用。



(一) 柏琴 (Perkin) 反应

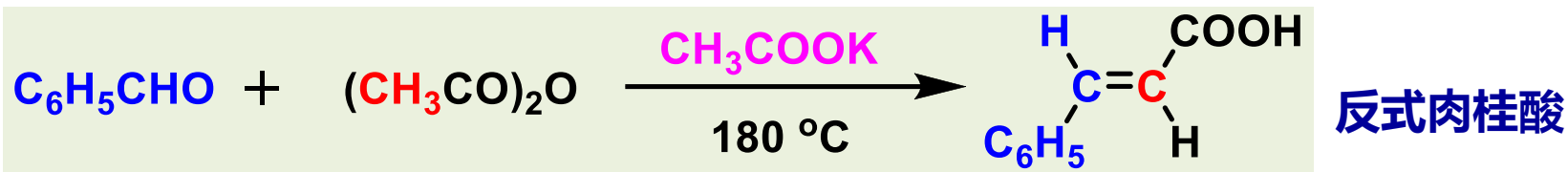
- 在碱性催化剂作用下，芳香醛与酸酐缩合生成 β -芳基- α,β -不饱和羧酸的反应。

反应通式为：

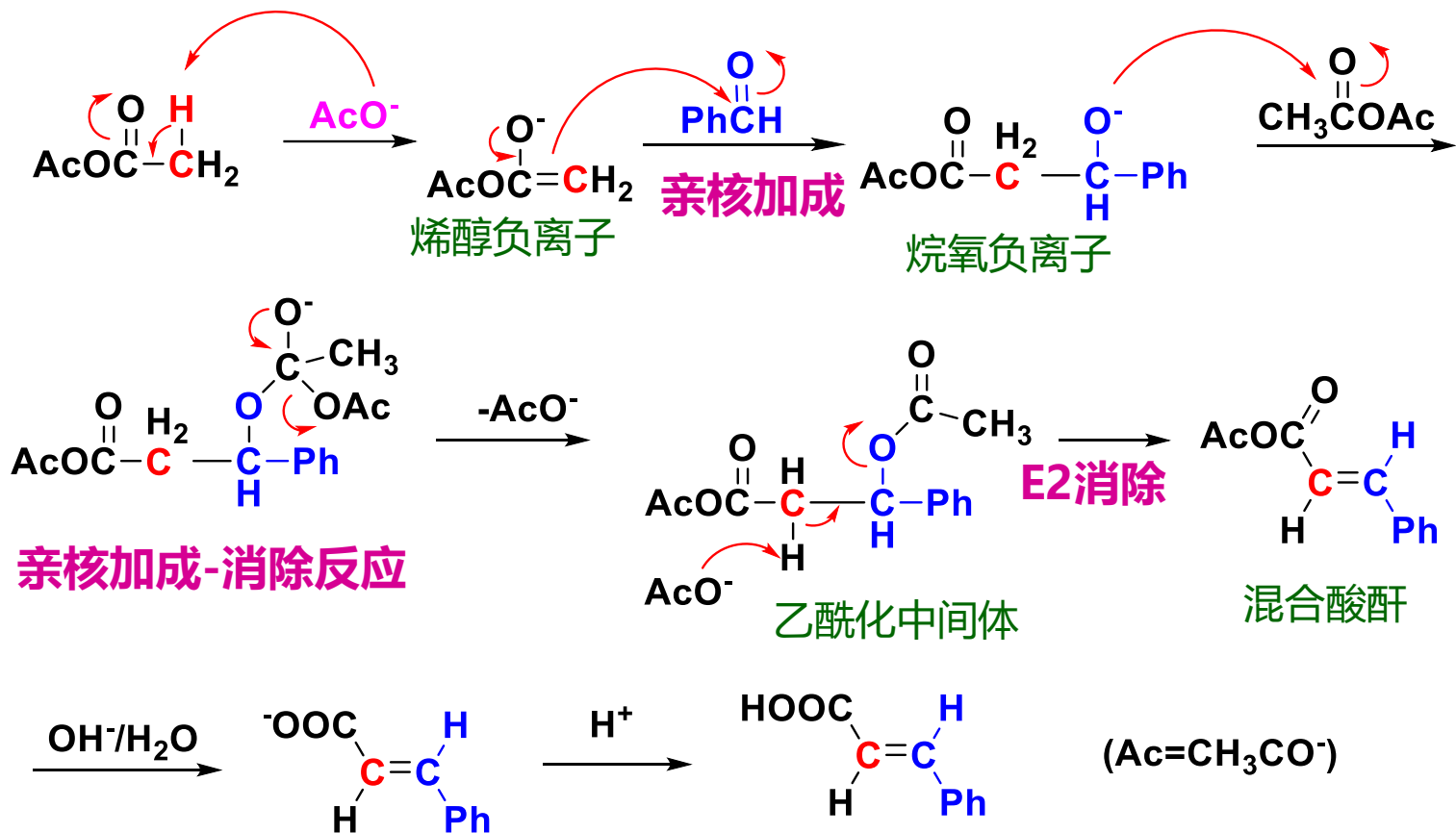


反式 β -芳基- α,β -不饱和羧酸

- 所用碱性催化剂通常是与酸酐相应的羧酸盐。
- 由于羟基同时受羰基和苯环的作用，极易脱水，所以产物几乎全部是 β -芳基- α,β -不饱和羧酸。
- 产物的构型一般总是芳基与羧酸处于双键的异侧。

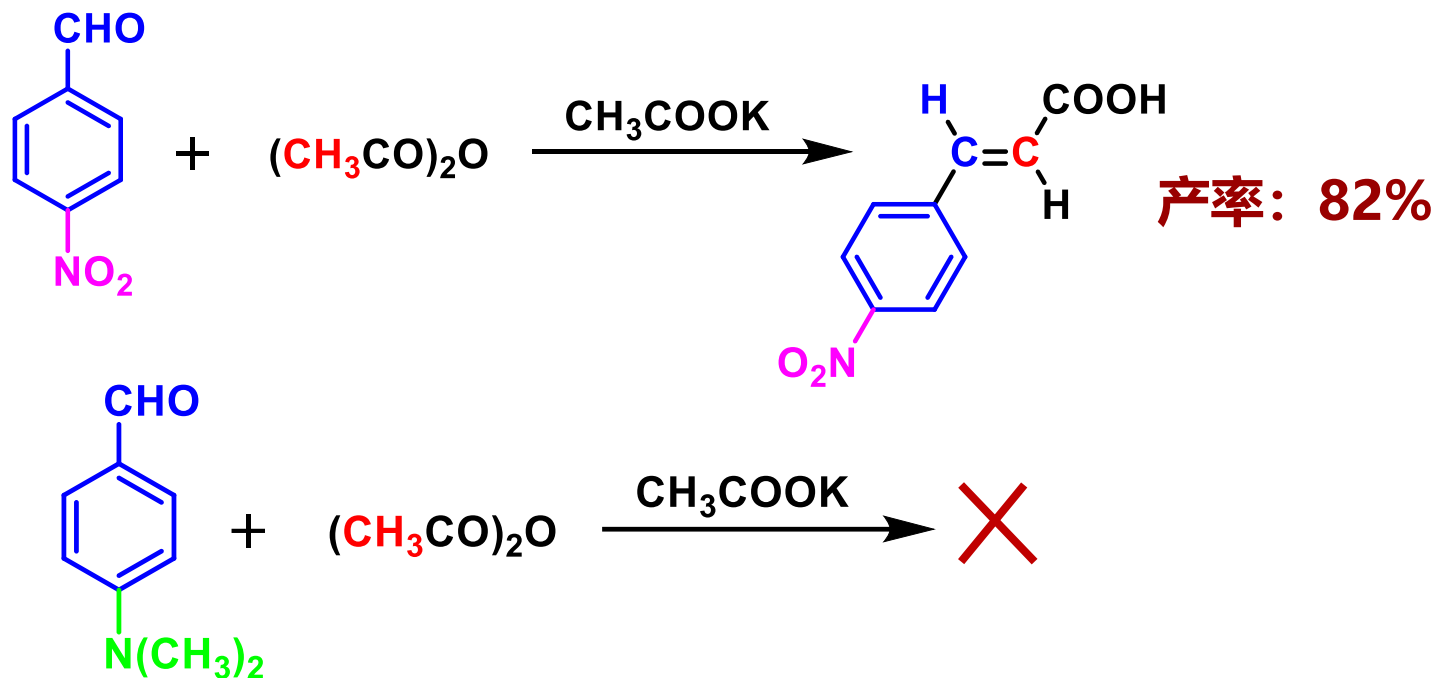


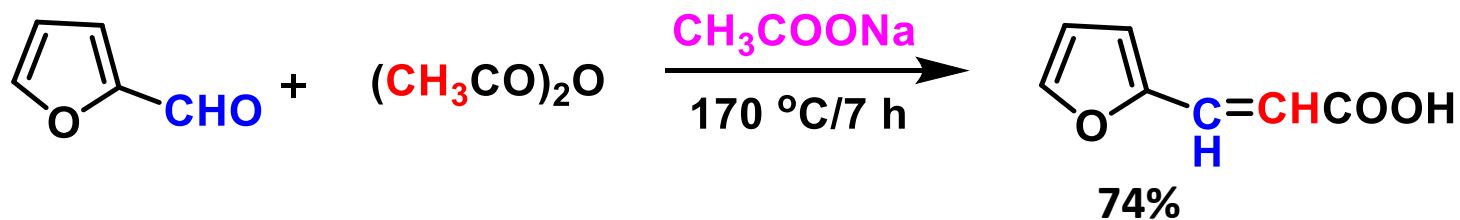
反应机理：羟醛缩合反应



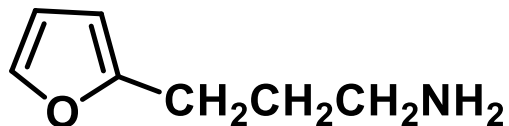


芳环上取代基的电性效应对反应活性的影响





呋喃丙烯酸



呋喃丙胺

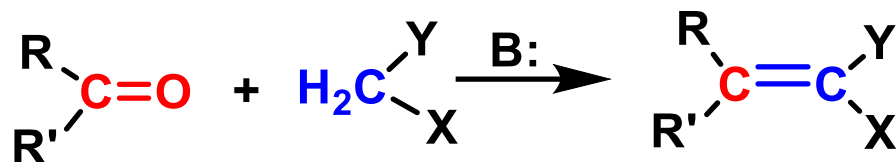
治血吸虫病药



(二) 克脑文格尔 (Knoevenagel) 反应

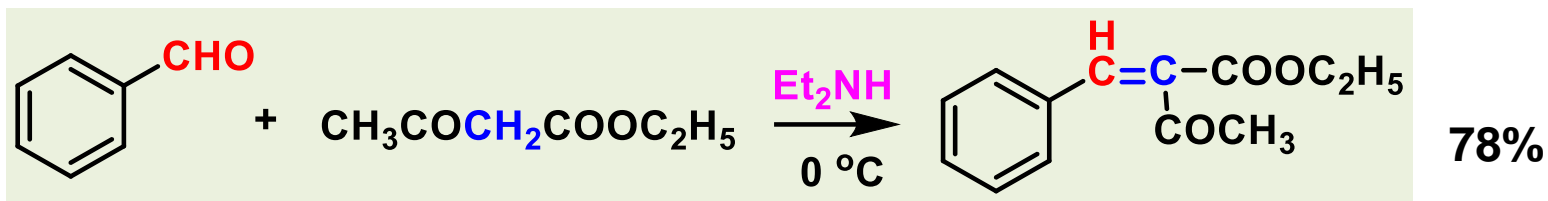
- 在弱碱（吡啶、哌啶、胺等）催化下，醛或酮与具有活泼亚甲基的化合物缩合生成 α,β -不饱和化合物。

反应通式为：

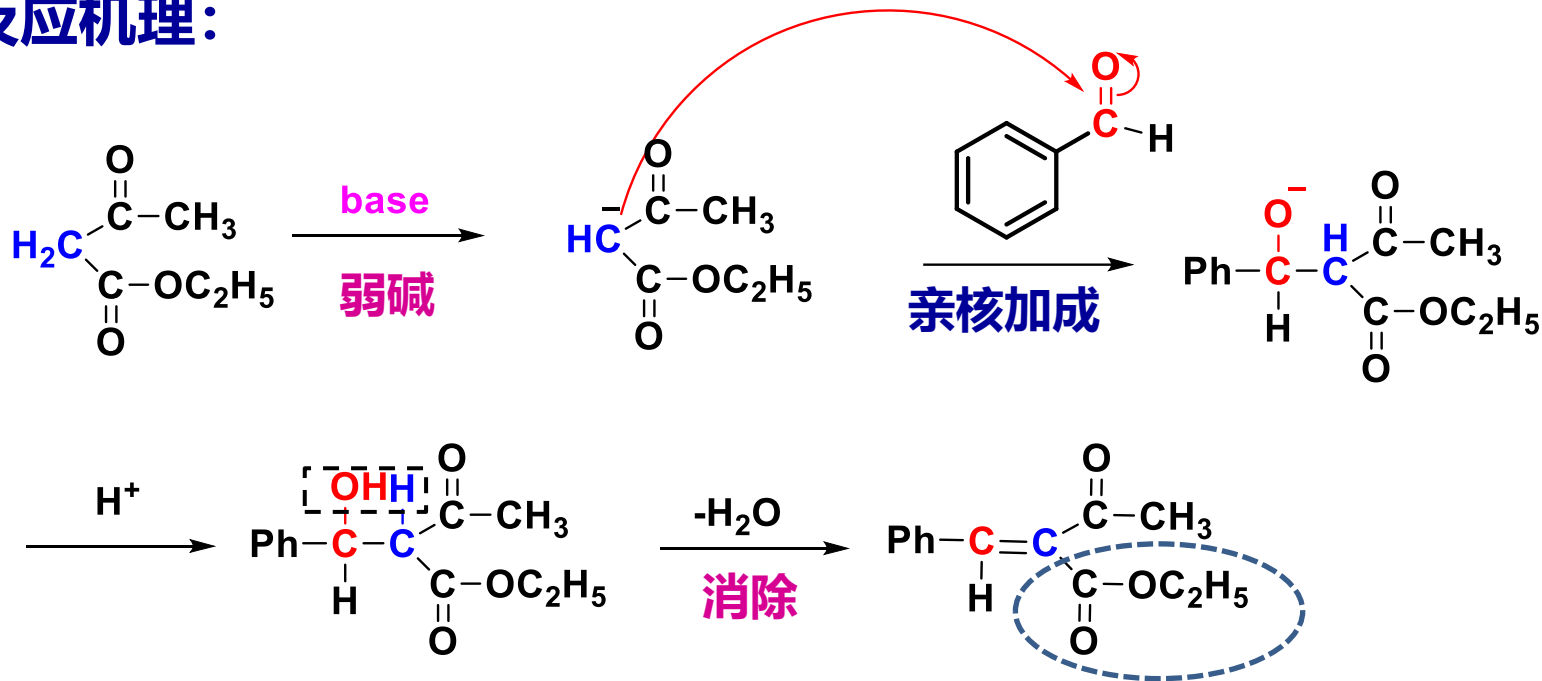


X 或 Y = -COR, -COOR, -COOH, -CN, -NO₂

- 反应机理类似羟醛缩合反应。



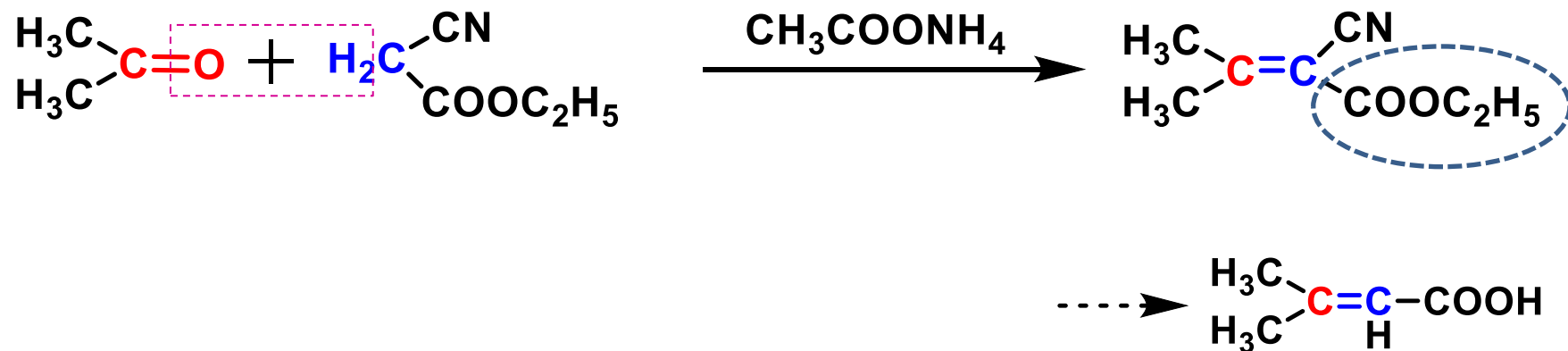
反应机理:



- 一般含有酯基的缩合产物，经水解脱羧可得 α,β -不饱和化合物。



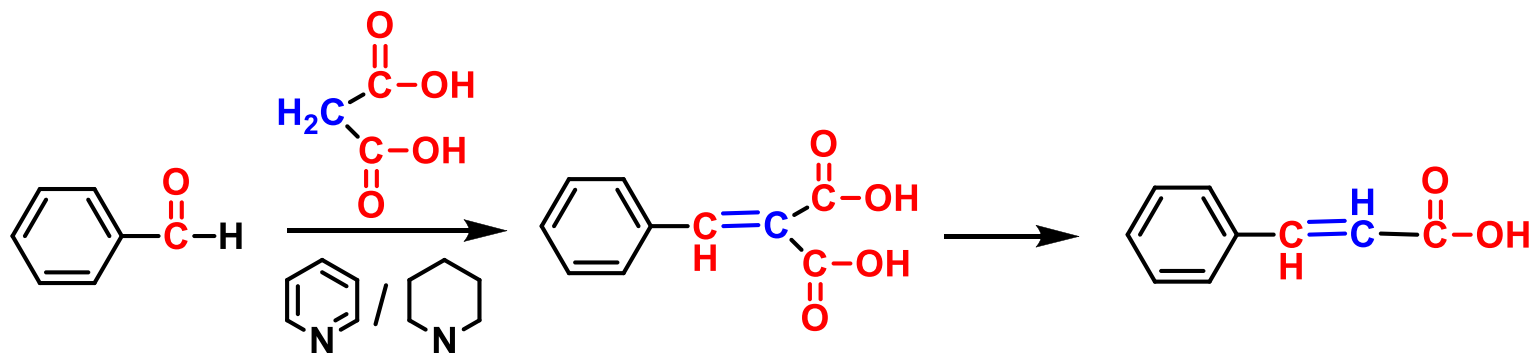
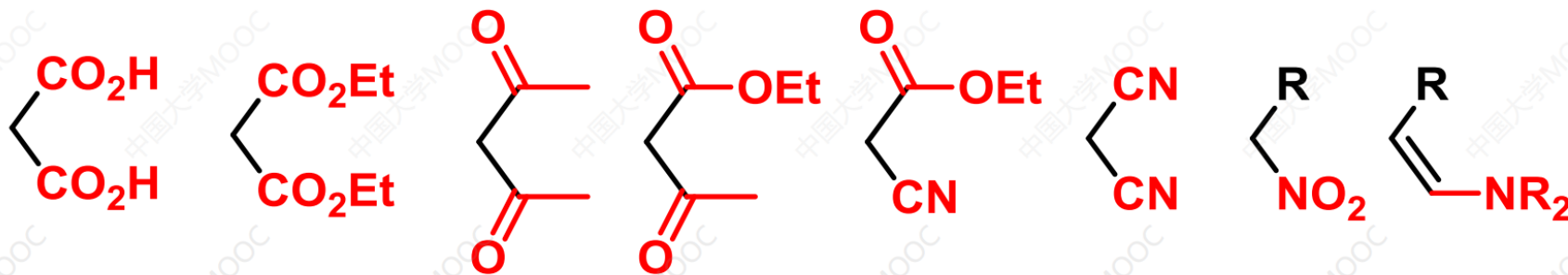
- 酮一般不与丙二酸或丙二酸酯作用，但可与活性更强的氰乙酸酯反应。





具有活泼亚甲基的化合物:

丙二酸、丙二酸二乙酯、2,4-戊二酮、乙酰乙酸乙酯、氰基乙酸乙酯、硝基甲烷、烯胺等。



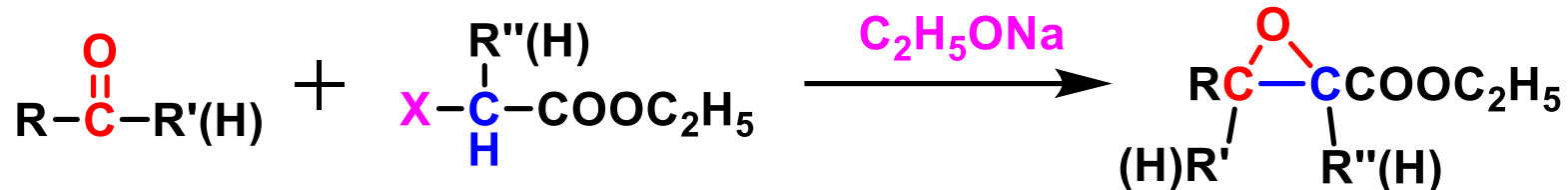
肉桂酸

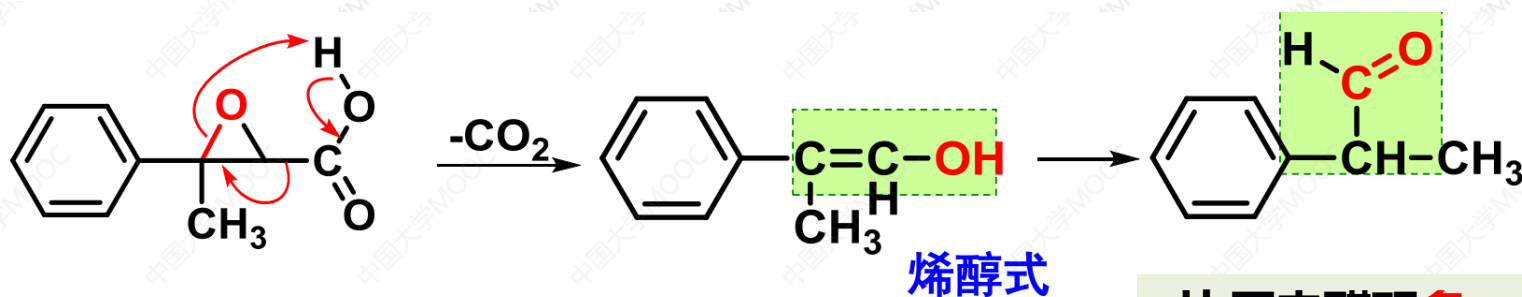
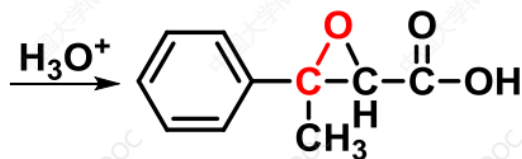
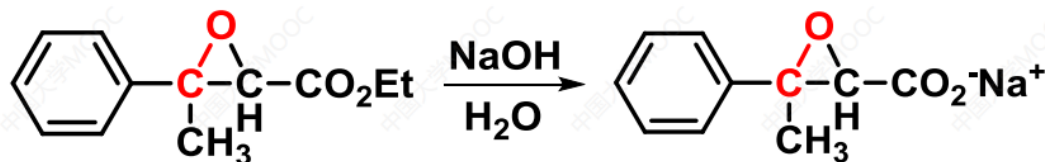


(三) 达琴 (Darzen) 反应

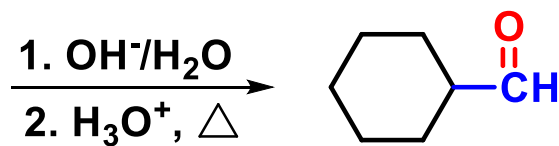
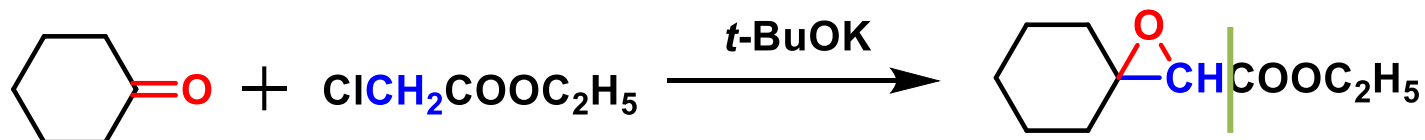
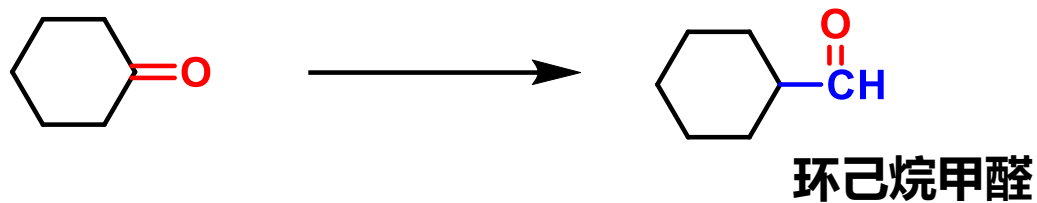
- 在强碱 (醇钠、氨基钠等) 作用下, 醛或酮与 α -卤代酸酯生成 α,β -环氧酸酯的反应。

反应通式为:





比原来醛酮多一个或几个碳的新的醛酮!





羟醛缩合型反应小结

	反应物	反应条件	产物
羟醛缩合	含有 α -氢的醛或酮	在酸或碱的催化下	β -羟基醛或酮， 进一步脱水 α, β -不饱和醛 酮
柏琴反应	芳香醛与酸酐	在碱性催化剂（与 酸酐相应的羧酸盐） 作用下	反式 β -芳基- α, β -不饱和 羧酸
克脑文格尔反应	醛或酮与具有活泼 亚甲基的化合物	在弱碱（吡啶、哌 啶、胺等）催化下	α, β -不饱和化合物
达琴反应	醛或酮与 α -卤代酸 酯	在强碱（醇钠、氨 基钠等）作用下	α, β -环氧酸酯，可再经水 解、酸化，脱羧得到比原 来醛酮多一个或几个碳的 新的醛酮



第一节

• 第一节 缩合反应

- 一、羟醛缩合型反应
- 二、酯缩合反应

第二节

• β -二羰基化合物的烷基化、酰基化及在合成中的应用

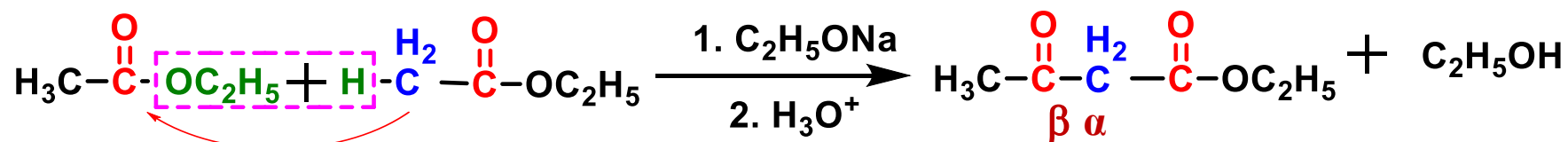
- 一、乙酰乙酸乙酯
- 二、丙二酸二乙酯
- 三、迈克尔加成



二、酯缩合反应

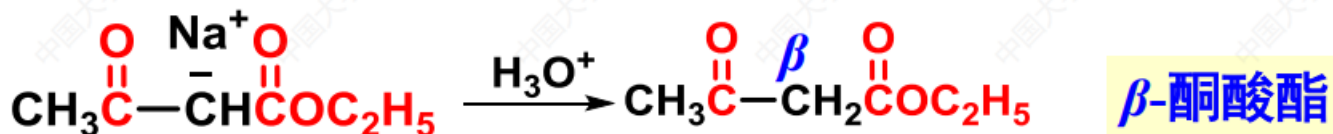
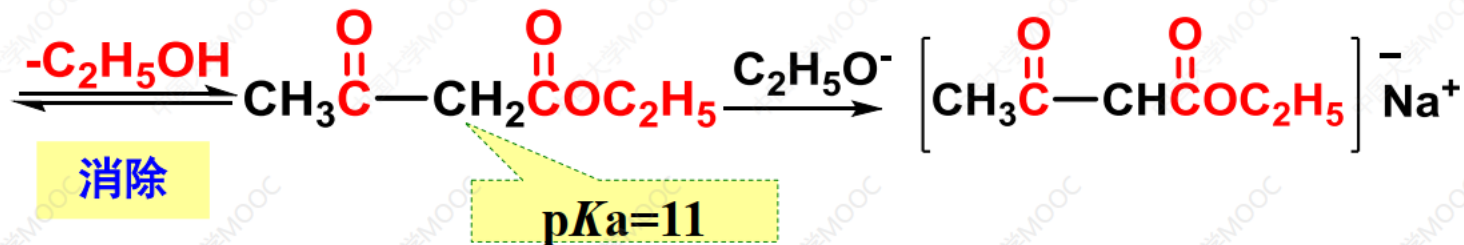
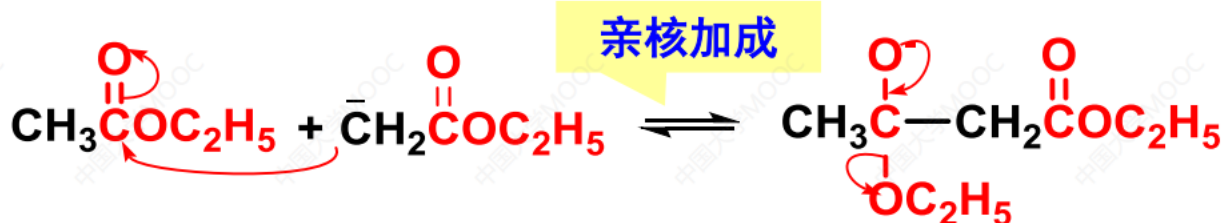
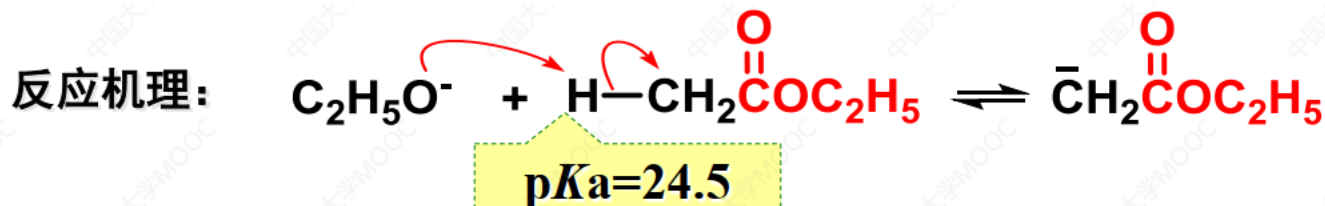
1. 克莱森（Claisen）酯缩合反应：

- 酯在强碱作用下可与另一分子酯发生类似于羟醛缩合的反应，失去一分子的醇，生成 β -酮酸酯的反应。



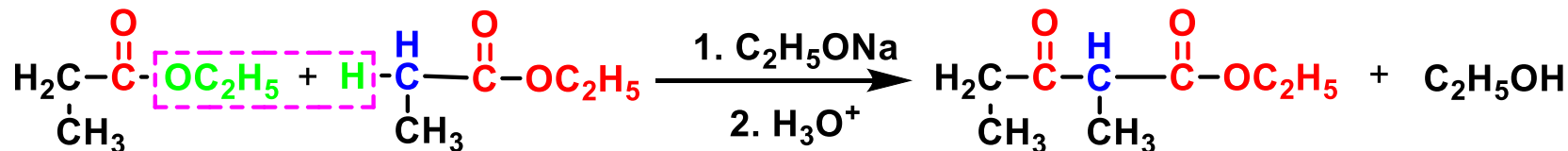
- 相当于一分子酯的 α -氢被另一分子酯的酰基取代。
- Claisen酯缩合反应是有机反应中形成C-C键的重要反应之一。

构筑化合物碳架，增长碳链



Claisen酯缩合成功要诀:

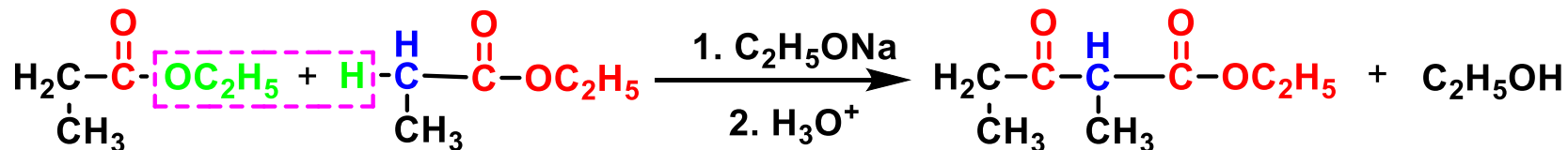
1. 酯有两个 α -H
2. 等摩尔量或过量的碱



2-甲基-3-氧代戊酸乙酯

Claisen 缩合成功要诀：

1. 两个 α -H
2. 等摩尔量或过量的碱



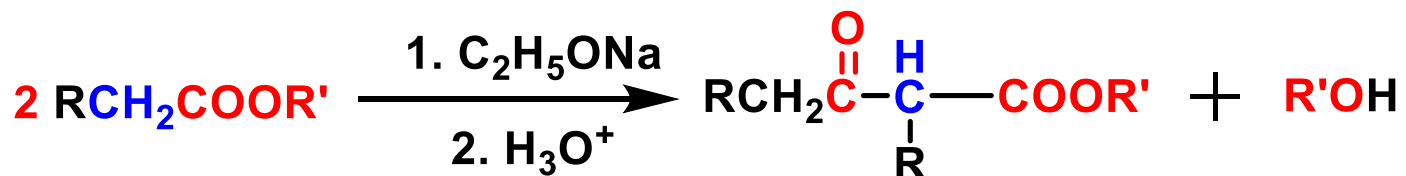
2-甲基-3-氧代戊酸乙酯

Claisen 缩合成功要诀：

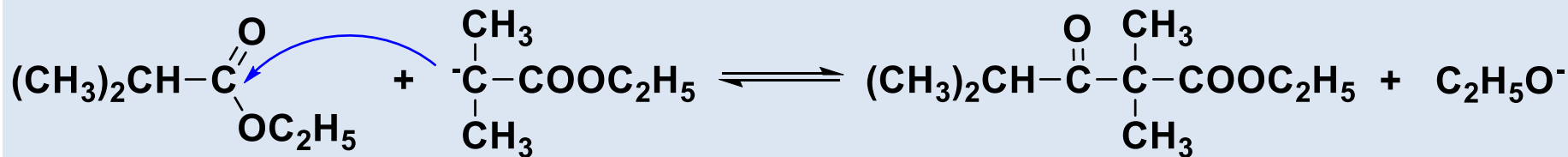
1. 两个 α -H
2. 等摩尔量或过量的碱



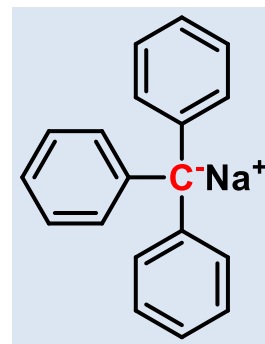
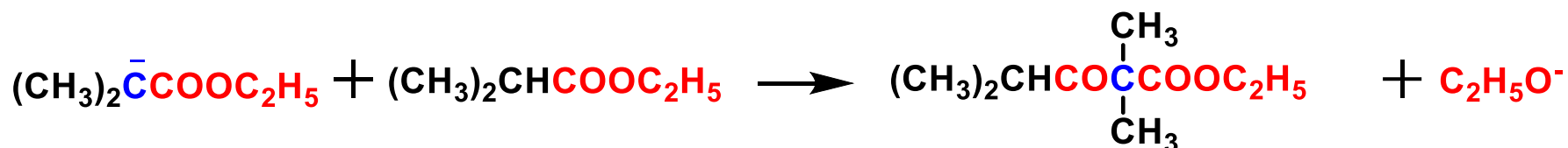
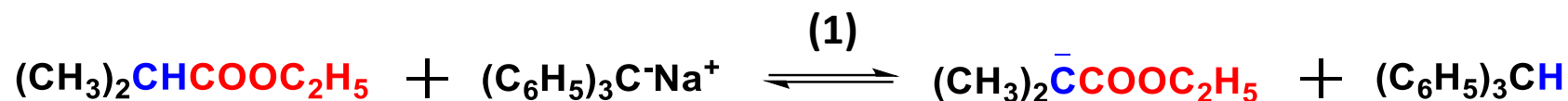
- 具有两个 α -H 的酯，在乙醇钠的作用下，一般都可以顺利地发生 Claisen 酯缩合反应。



- 只有一个 α -H 的酯在乙醇钠的作用下很难发生酯缩合反应。



- 此时若采用一个**很强的碱**如**三苯甲基钠**，使第（1）步平衡向右移动，产生大量的**碳负离子**，酯缩合反应也能完成。



强碱



酯缩合反应

反应物：含 α -H 的酯

产物： β -酮酸酯

反应条件：强碱

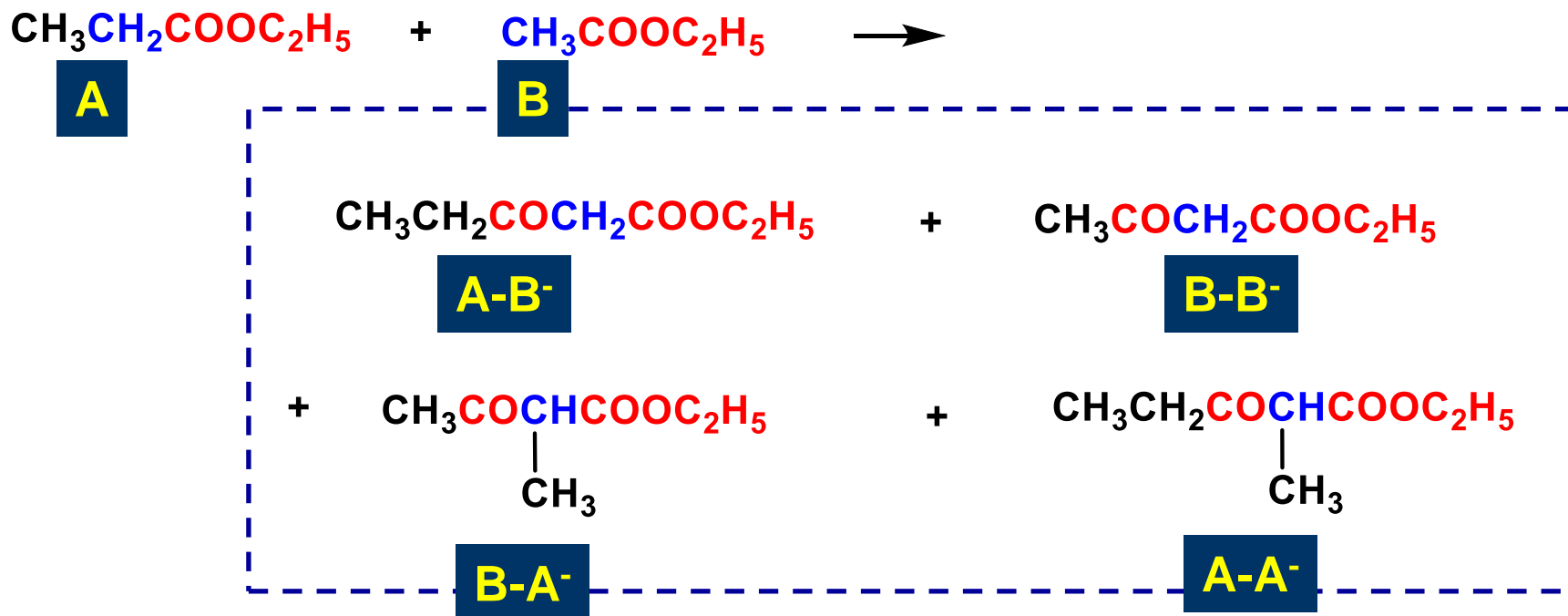
(醇钠用于含有两个以上 α -H 的酯，三苯甲基钠用于含有一个 α -H 的酯)

记忆方法：一分子酯的 α -H 被另一分子酯的酰基取代。



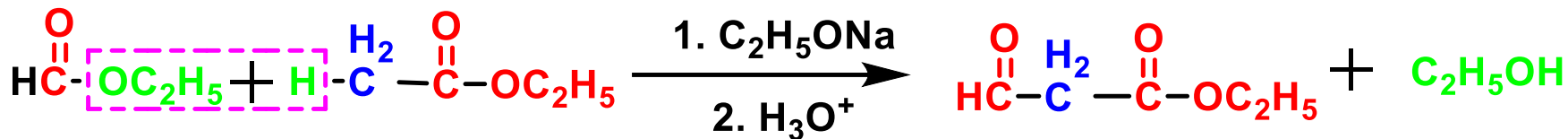
2. 交叉酯缩合反应 (crossed ester condensation)

- 当采用**不同**的具有 α -H 的酯进行缩合时，可能有**四种产物**，在合成上无意义。

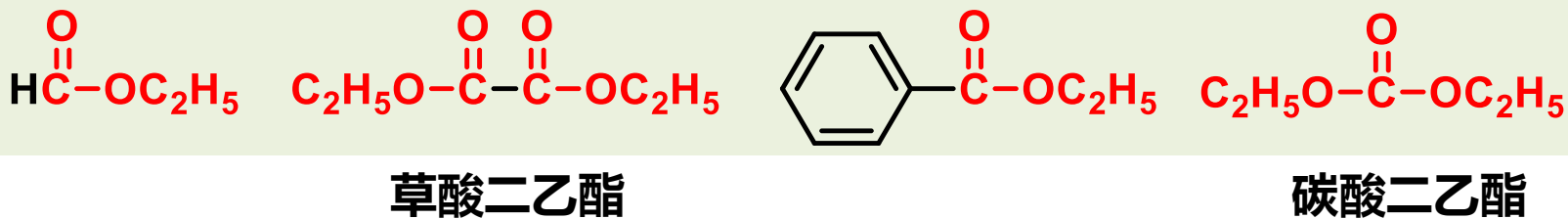




- 若用含 α -H 的酯与无 α -H 且羰基比较活泼的酯进行酯缩合时，可得到单一产物。

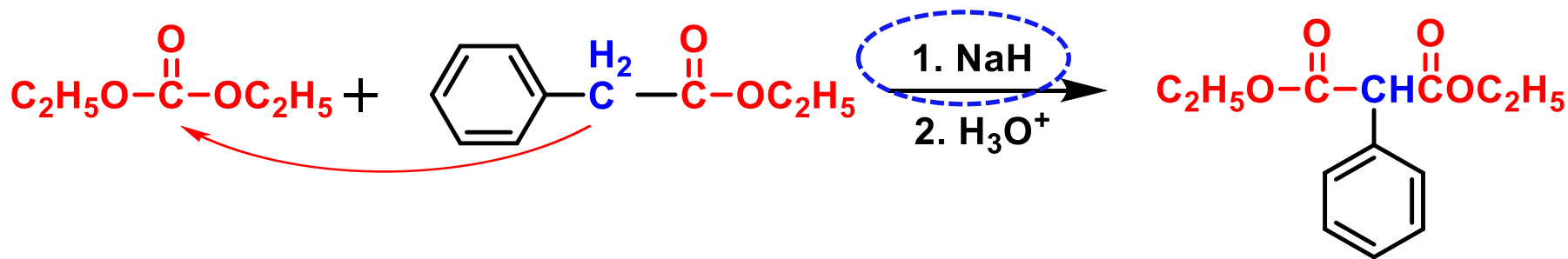
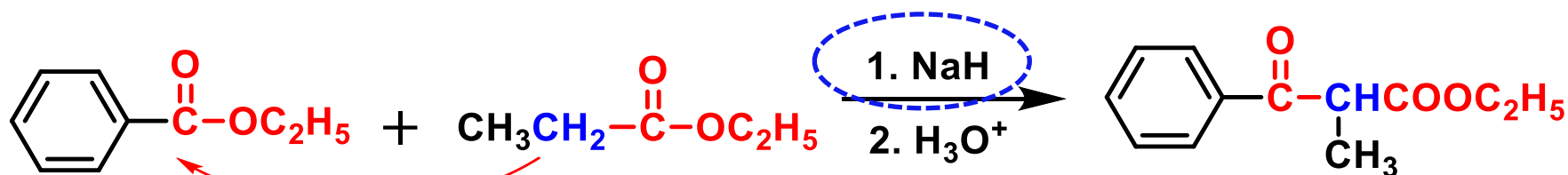


- 常见的不具有 α -H 的可以用于交叉酯缩合反应的酯：





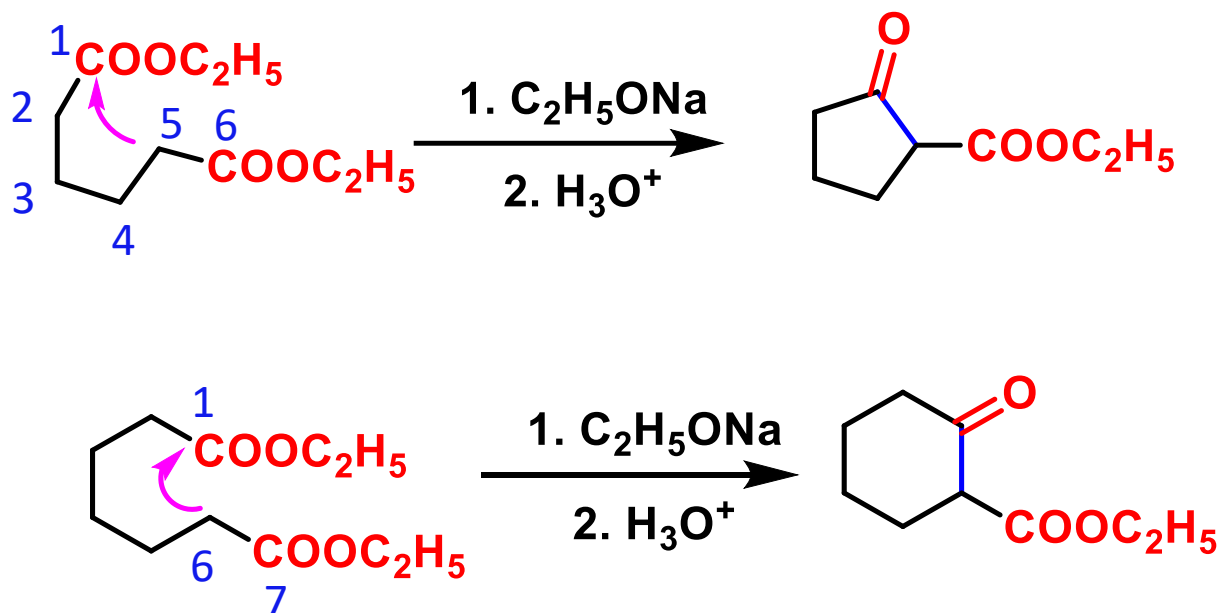
- 芳酸酯、碳酸酯的酯羰基不够活泼，缩合时需要用较强的碱NaH，以保证有足够浓度的烯醇负离子与之反应。

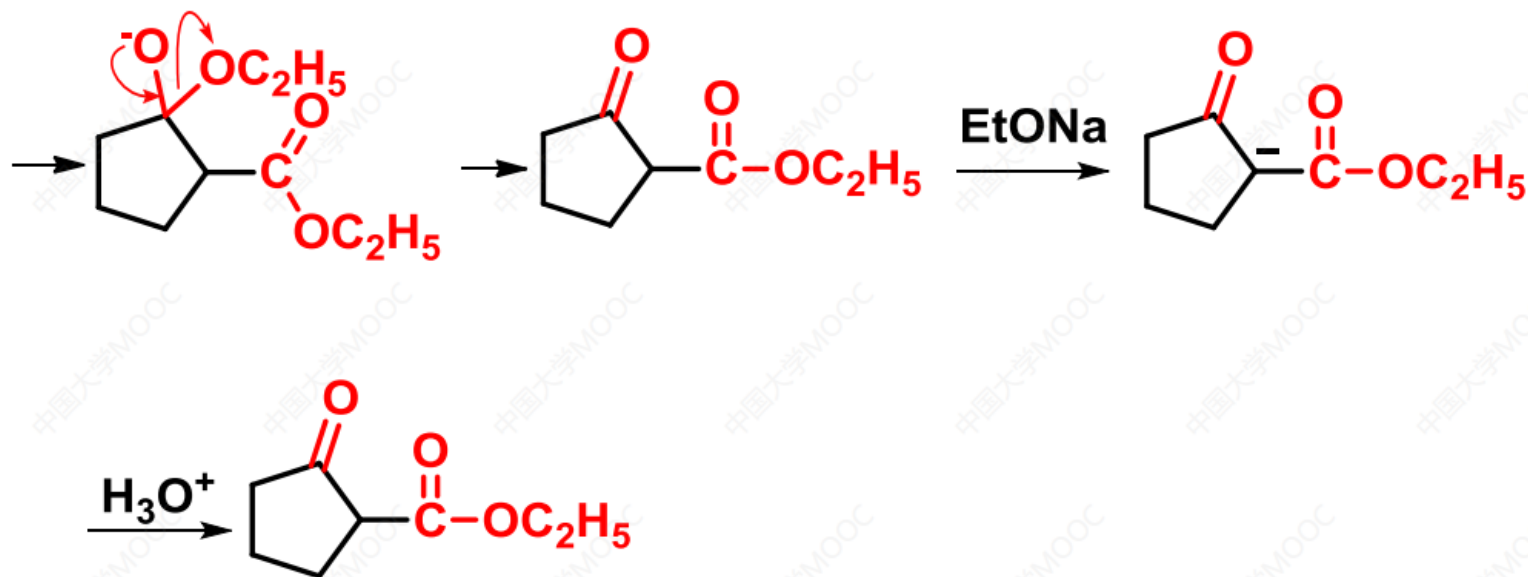


1,3-二酯

3. 狄克曼 (Dieckmann) 反应:

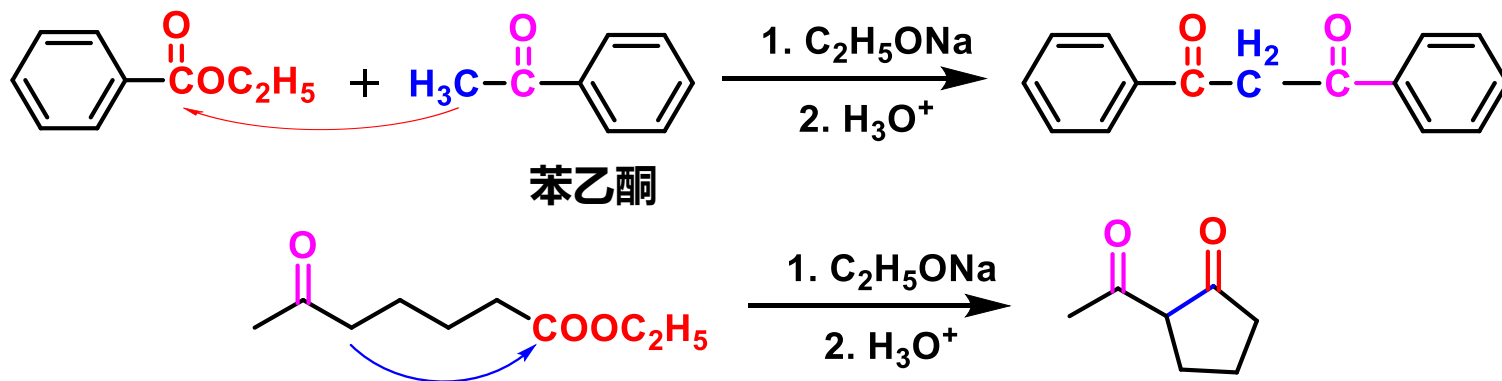
- 己二酸酯或庚二酸酯发生分子内酯缩合反应, 形成五元或六元环 β -酮酸酯。





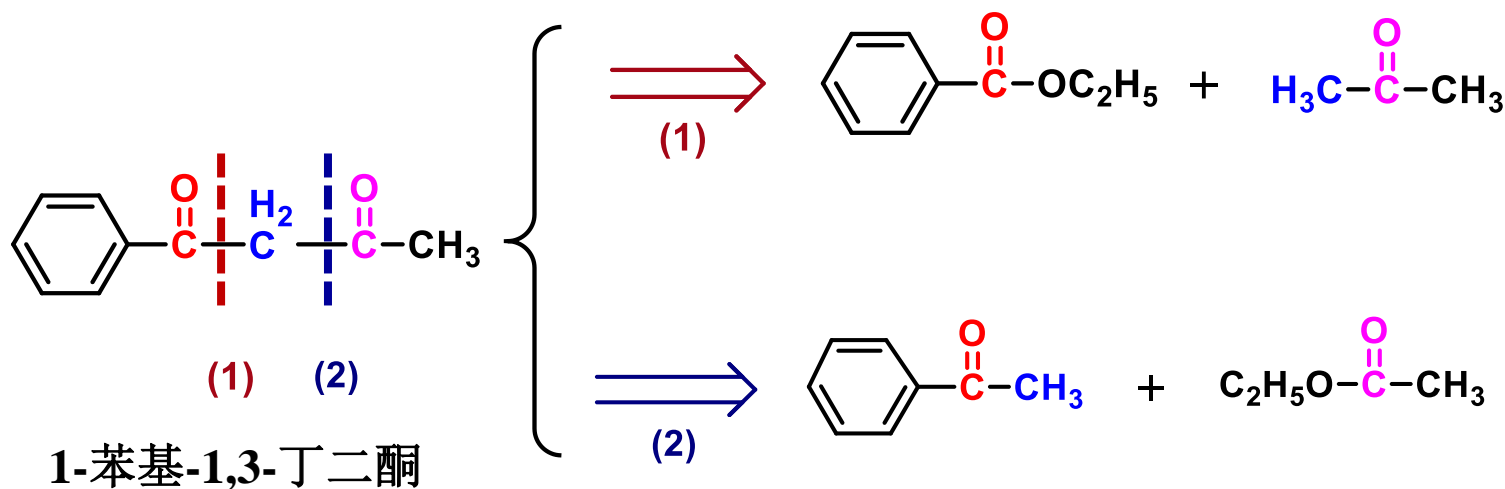
4. 酮与酯的缩合

酮的 α -H 酸性强于酯的 α -H，碱催化下，酮提供 α -H 形成碳负离子，与酯发生亲核加成-消除反应，生成 β -二酮。



- ◆ 酯缩合反应是形成C-C键的重要反应，它可以合成 β -酮酸酯、1,3-二酮、1,3-二酯、环状化合物等，在有机合成和药物合成中具有很重要的价值。

逆合成分析



- ◆ 酯缩合反应是形成C-C键的重要反应，它可以合成β-酮酸酯、1,3-二酮、1,3-二酯、环状化合物等，在有机合成和药物合成中具有很重要的价值。



第一节

• 第一节 缩合反应

- 一、羟醛缩合型反应
- 二、酯缩合反应

第二节

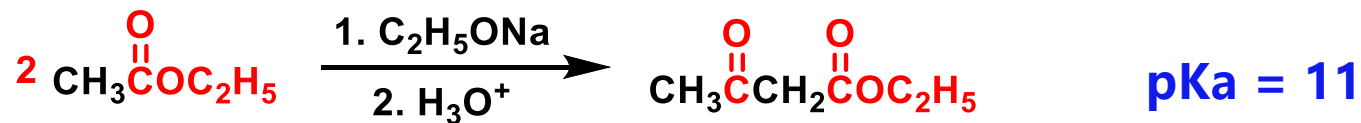
• β -二羰基化合物的烷基化、酰基化及在合成中的应用

- 一、乙酰乙酸乙酯
- 二、丙二酸二乙酯
- 三、迈克尔加成



第二节 β -二羰基化合物的烷基化、酰基化及在合成中的应用

一、乙酰乙酸乙酯



乙酰乙酸乙酯

- 无色，具有水果香味的液体，沸点181℃。
- 微溶于水，可溶于多种有机溶剂。
- 对石蕊呈中性，但能溶解于稀氢氧化钠溶液中。
- 不发生碘仿反应。



1. 乙酰乙酸乙酯的酮式-烯醇式互变异构

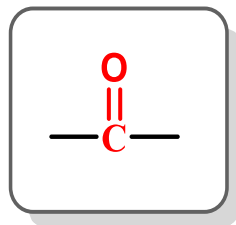
实验事实:

NaHSO_3

HCN

羟胺

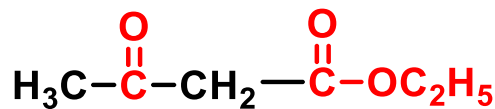
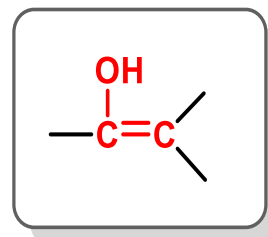
苯肼



使 Br_2/CCl_4 褪色

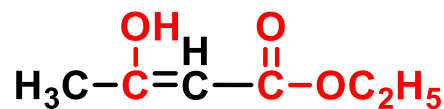
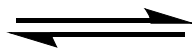
与 FeCl_3 显紫色

与 Na 作用, 产生 H_2



酮式

羰基化合物酮式



烯醇式

烯醇式

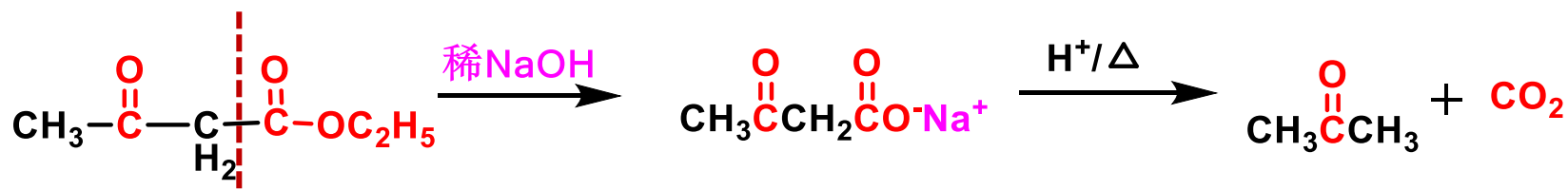
互变异构



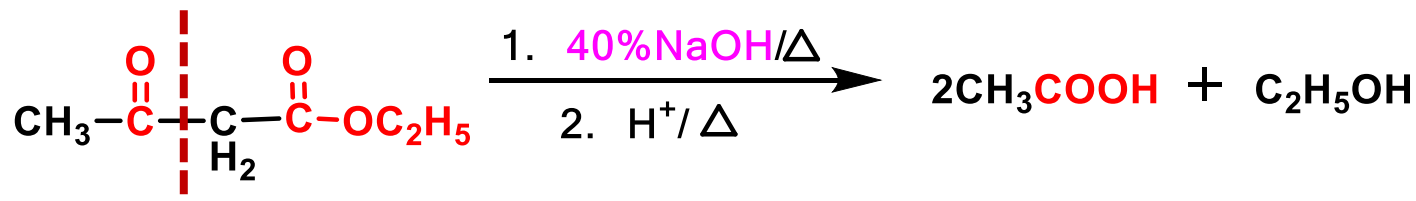


2. 酮式分解和酸式分解

酮式分解： 乙酰乙酸乙酯在**稀碱**中水解生成乙酰乙酸盐，酸化后加热脱羧生成**丙酮**。



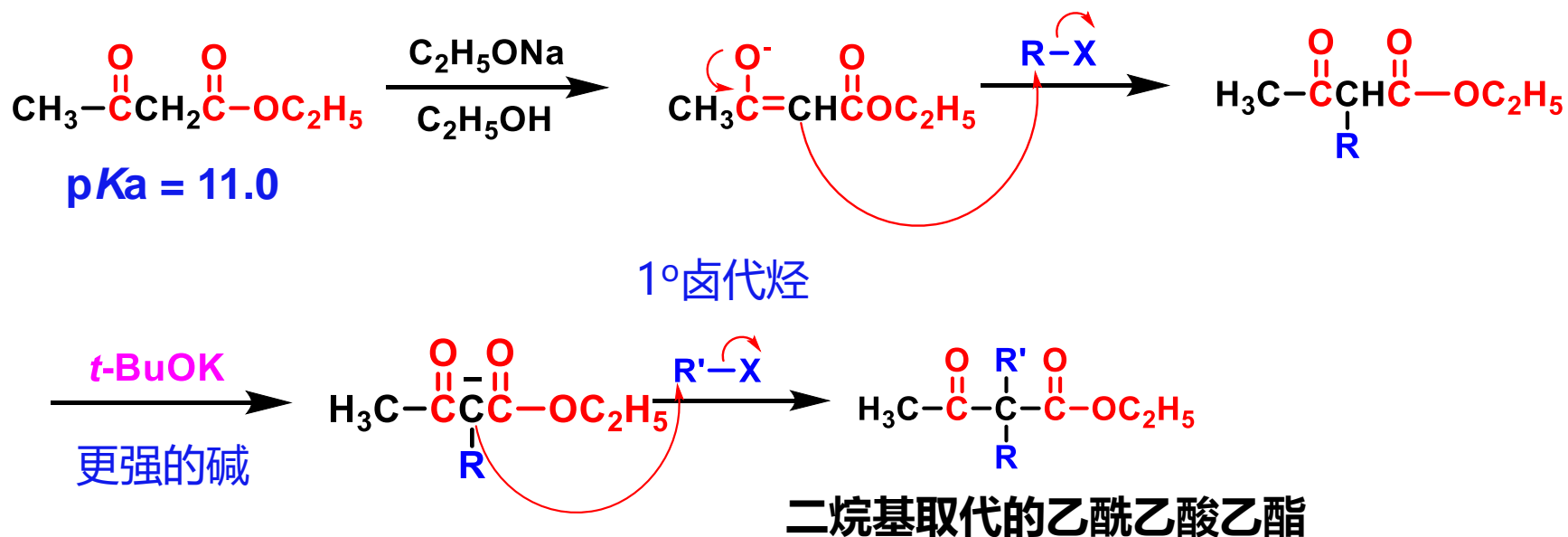
酸式分解： 乙酰乙酸乙酯在**浓碱**中共热，不但酯基发生水解，而且酮羰基受亲核试剂 OH^- 进攻，发生亲核加成，引起碳碳键的断裂，最后生成两分子的**乙酸**。





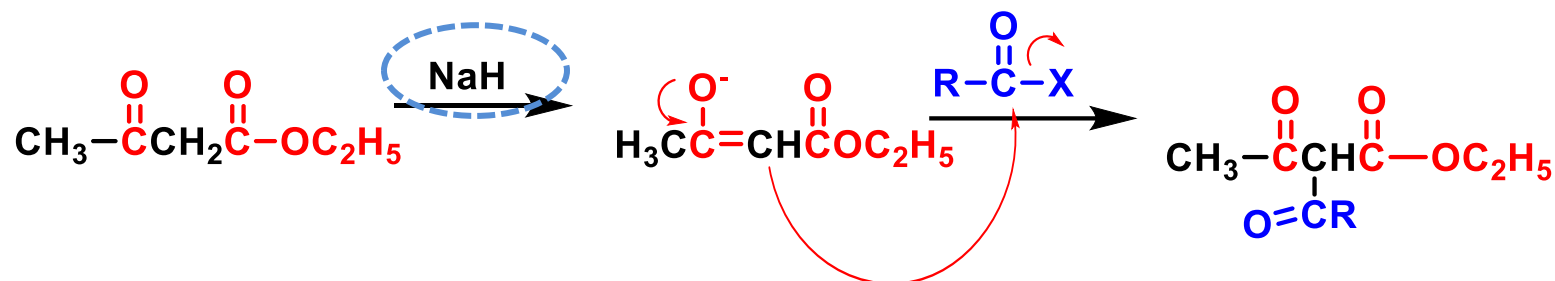
3. 亚甲基上的烷基化、酰基化

烷基化:





酰基化:

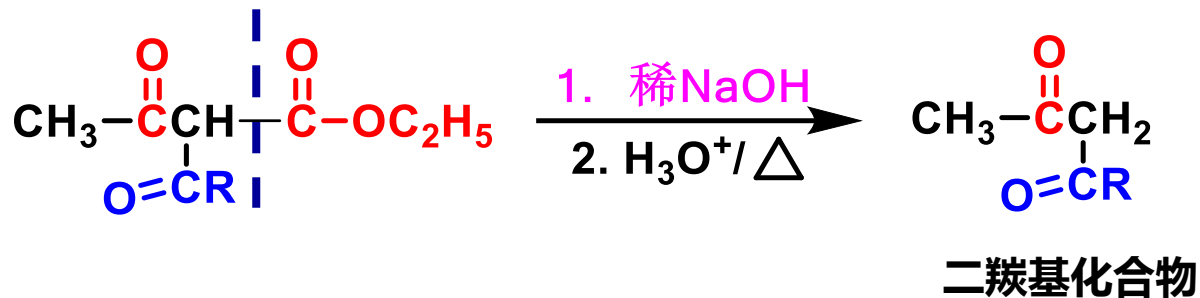
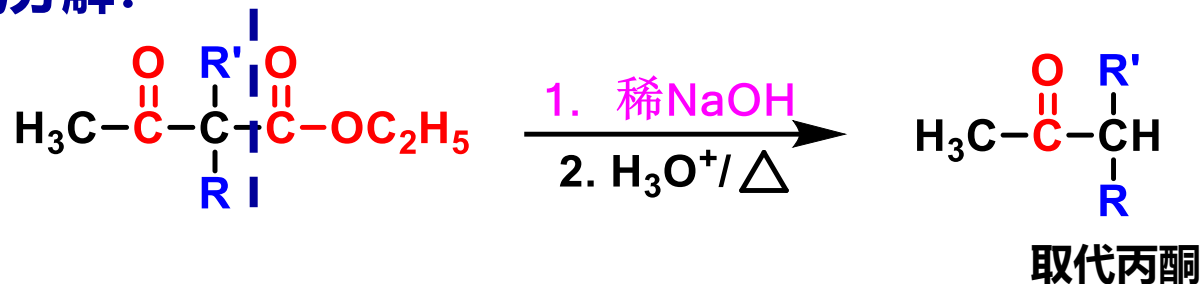


- 由于乙醇可以和酰卤发生反应，因此一般用**NaH**代替醇钠。

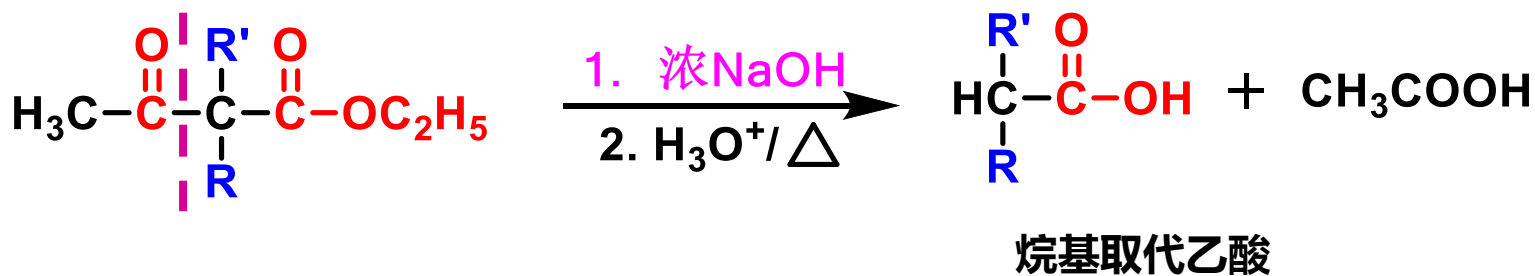
非质子性溶剂



酮式分解:



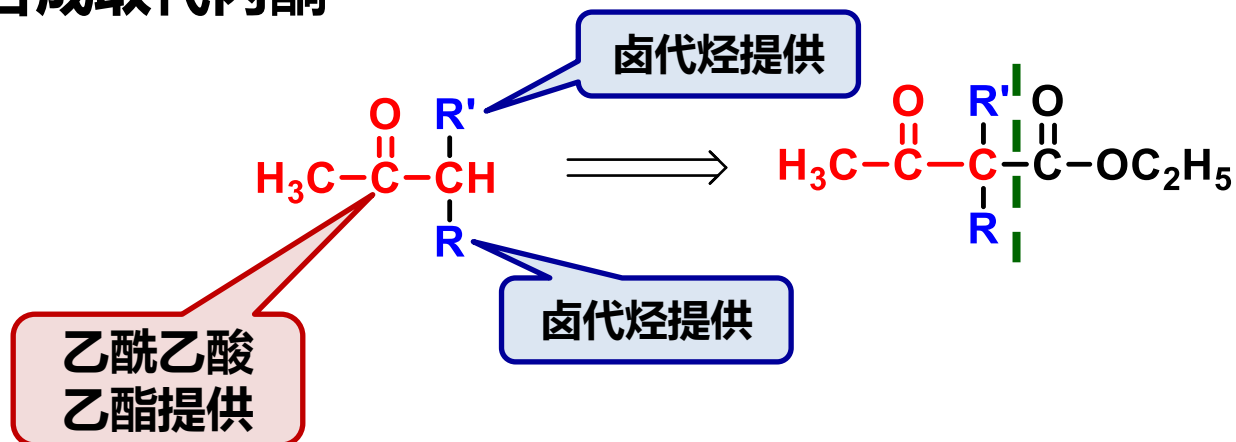
酸式分解:



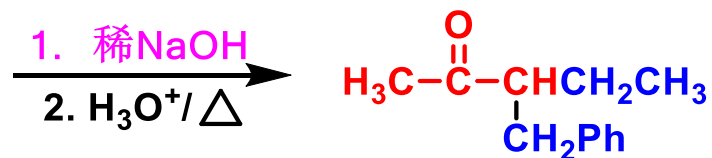
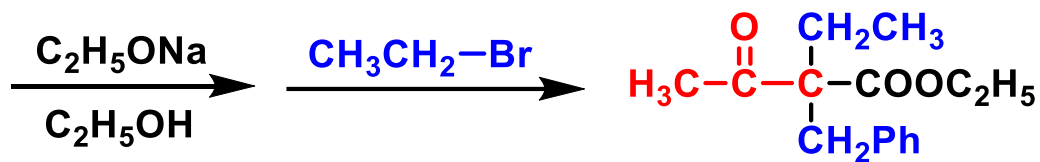
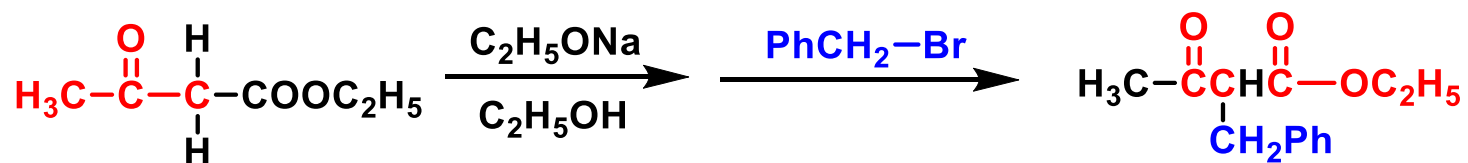
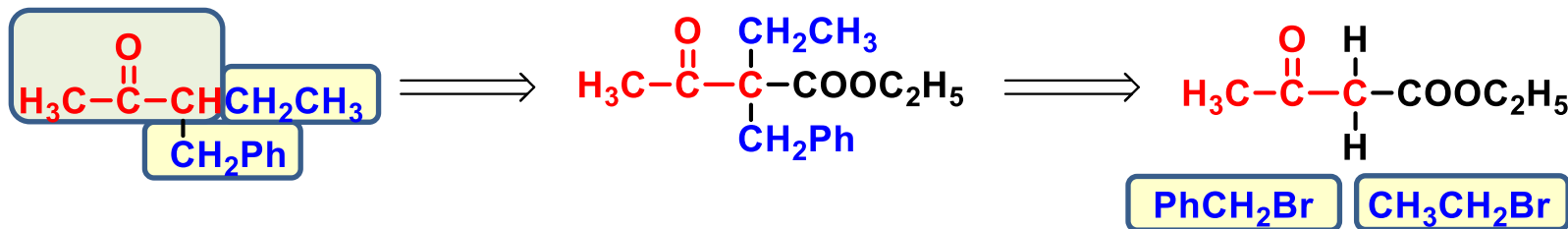
- 烷基化时可以根据需要经过一次或者两次烷基化，引入一个或者两个烷基。当引入的两个不同基团时，一般先引入体积较大的取代基。

4. 在合成中应用

(1) 合成取代丙酮

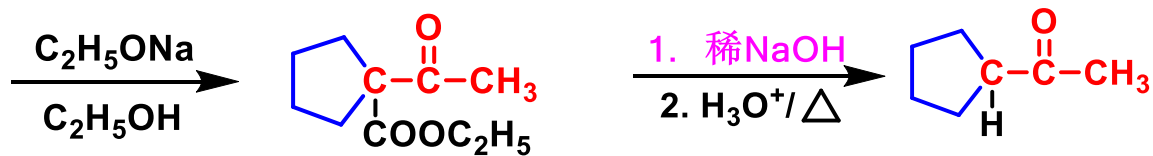
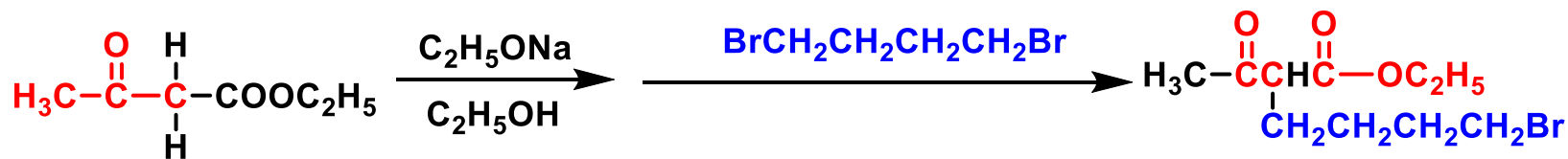
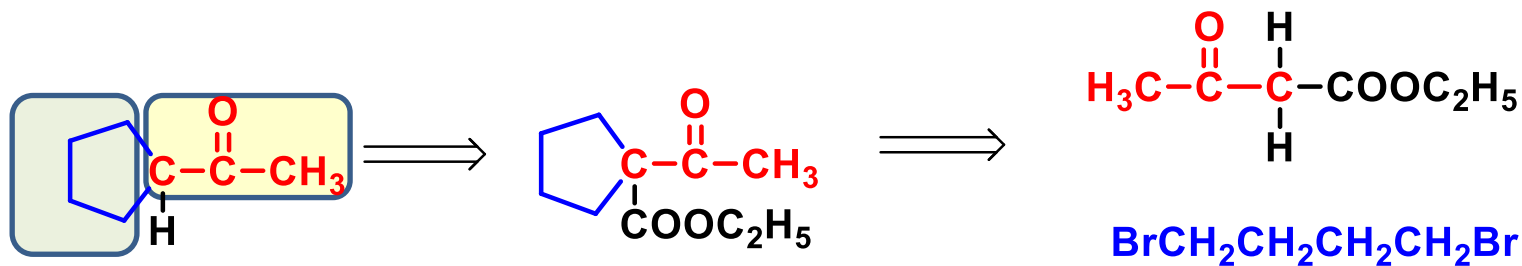


- ◆ 找到产物中**丙酮结构**部分，由**乙酰乙酸乙酯**提供；
- ◆ 找到产物中**取代基**的部分，由**卤代烃**提供；



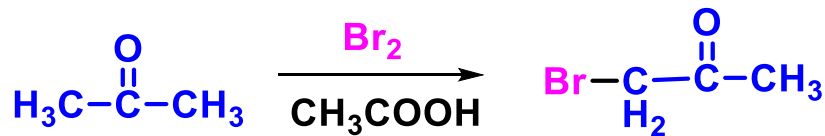
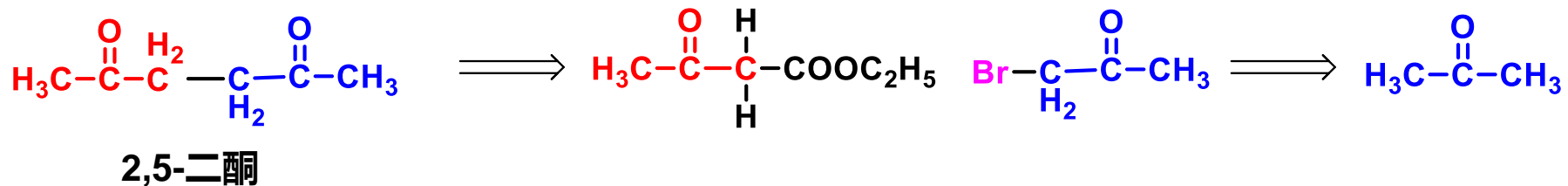
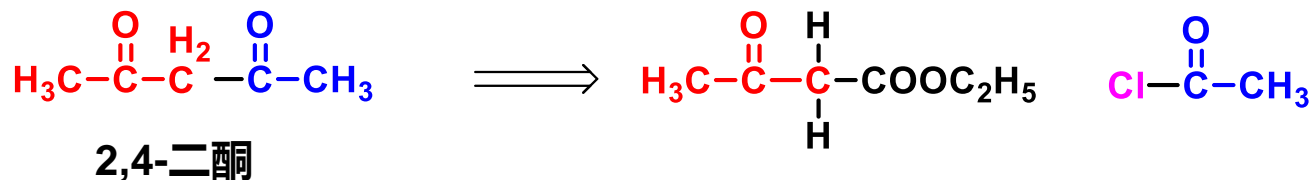


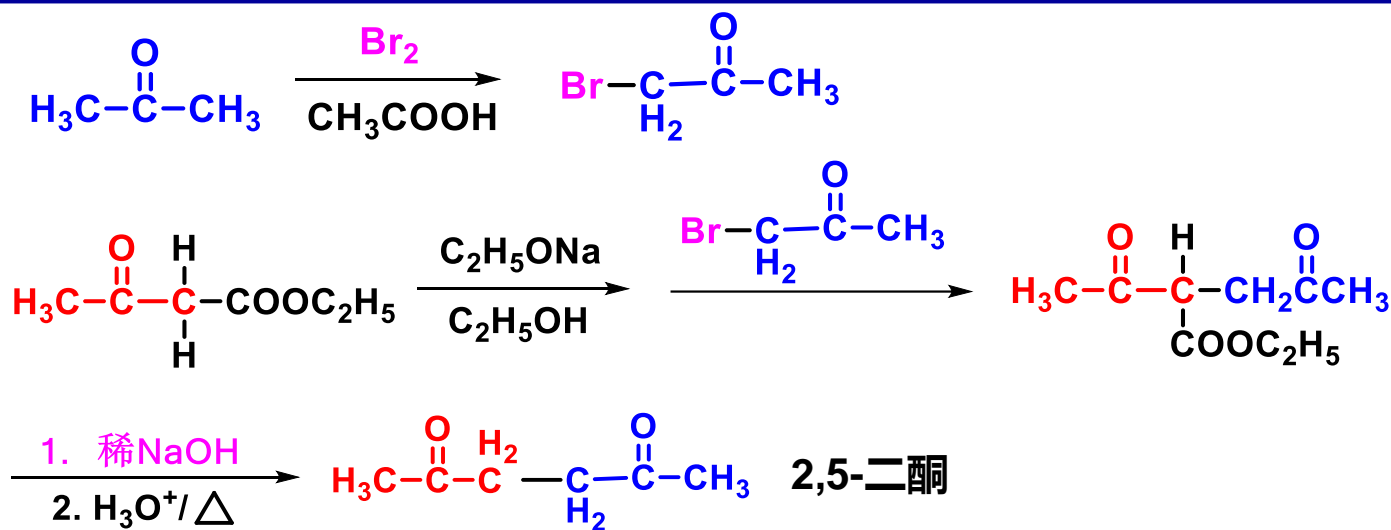
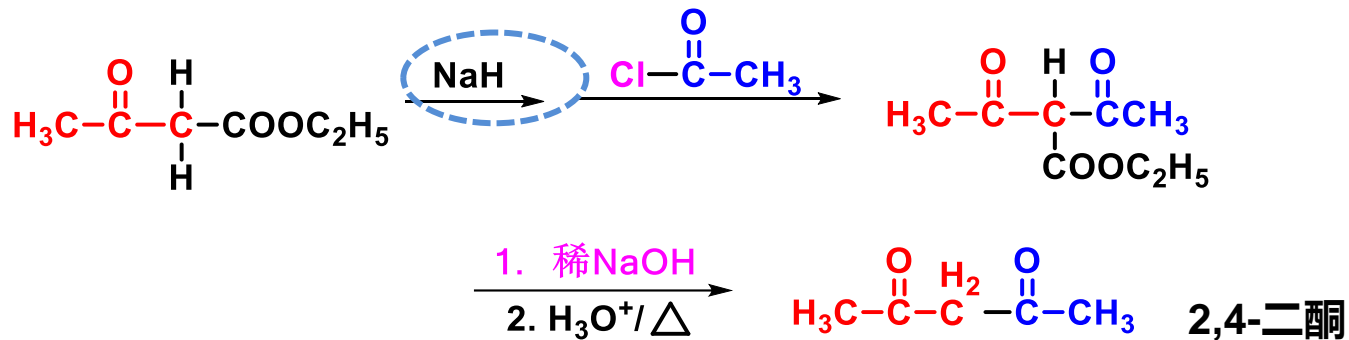
(2) 合成环状化合物





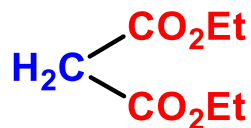
(3) 合成二羰基化合物



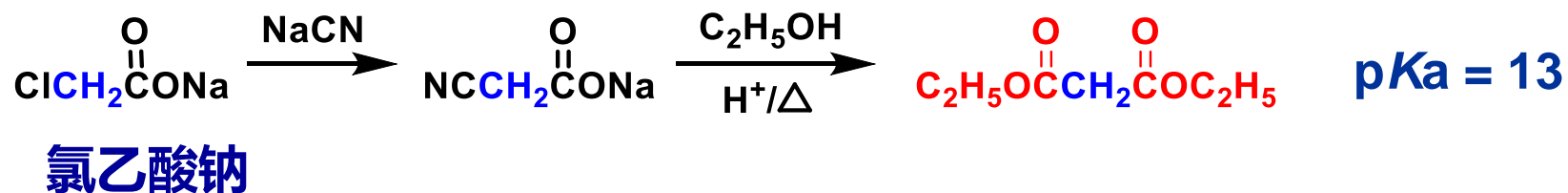


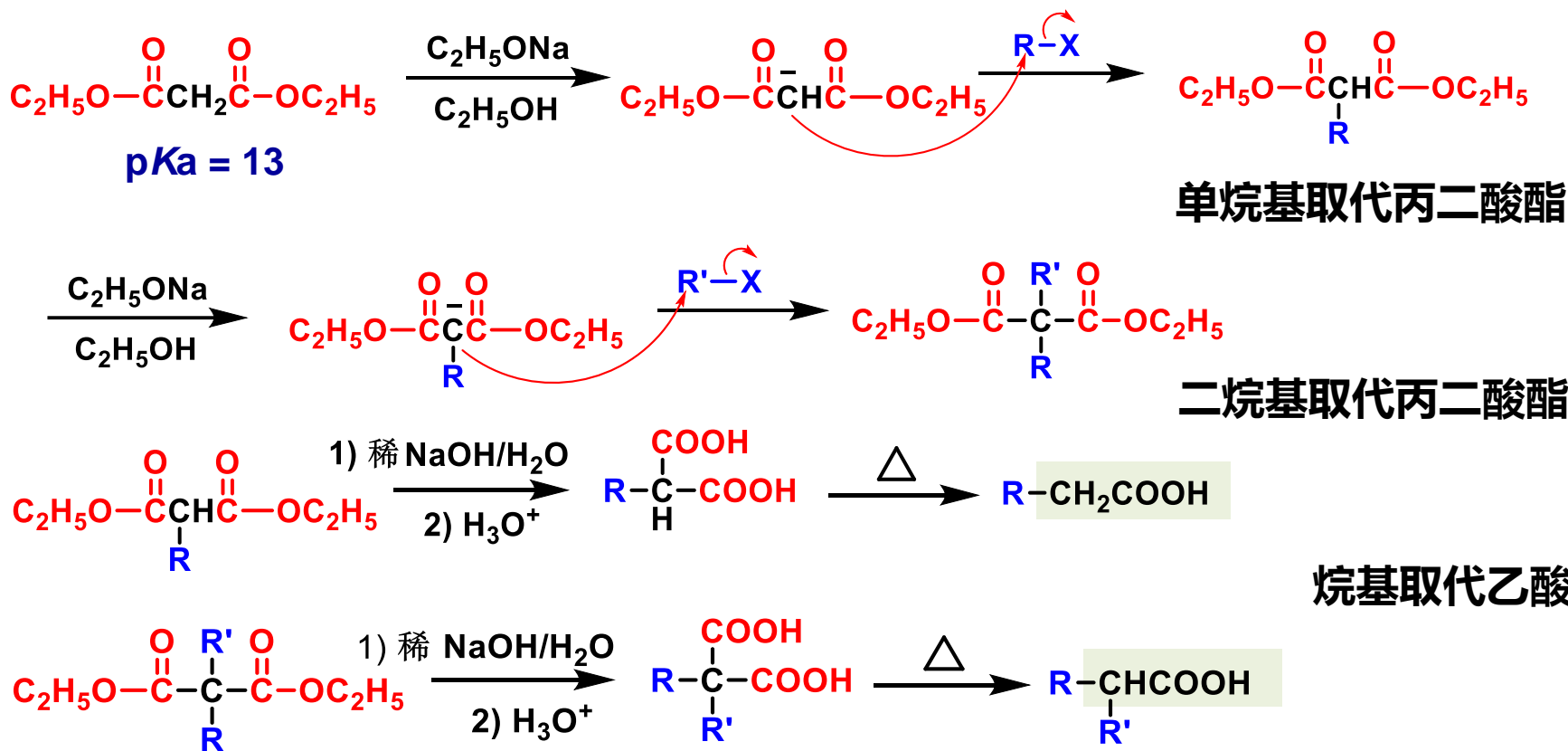


二、丙二酸二乙酯



无色，有香味的液体，沸点199 °C，微溶于水

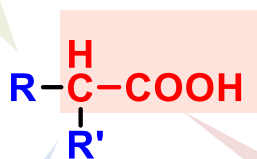




- 丙二酸二乙酯**烷基化反应**，生成一烷基或二烷基取代的丙二酸二乙酯，经水解，脱羧后生成**烷基取代乙酸**，这种方法称为**丙二酸酯合成法**。

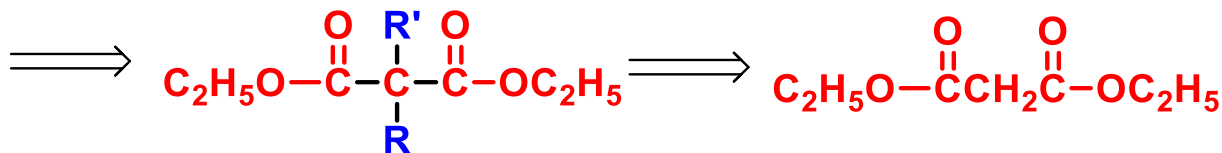


卤代烃
提供



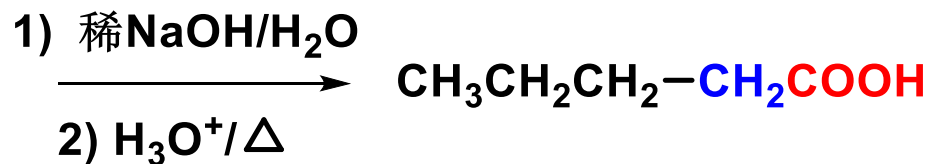
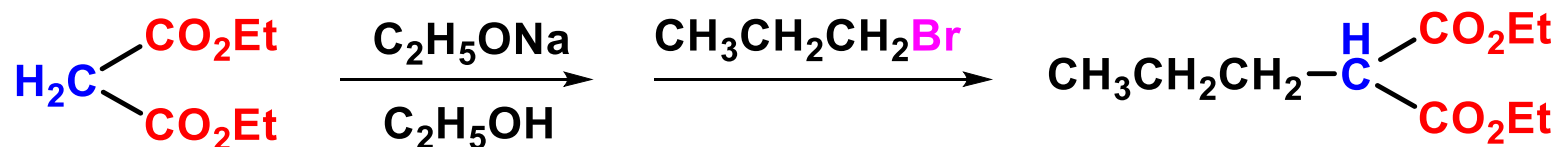
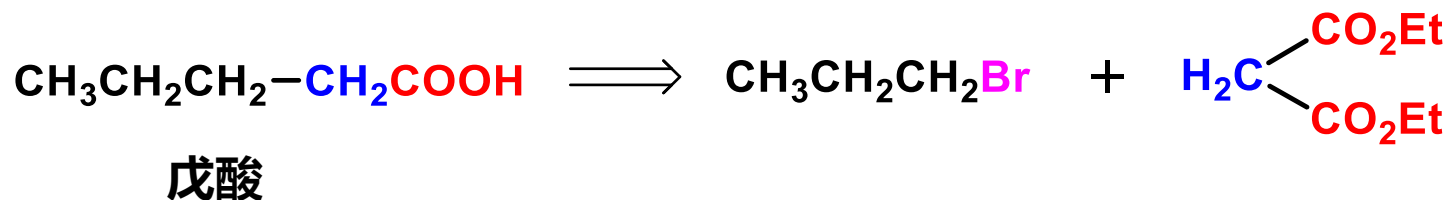
卤代烃
提供

丙二酸二
乙酯提供



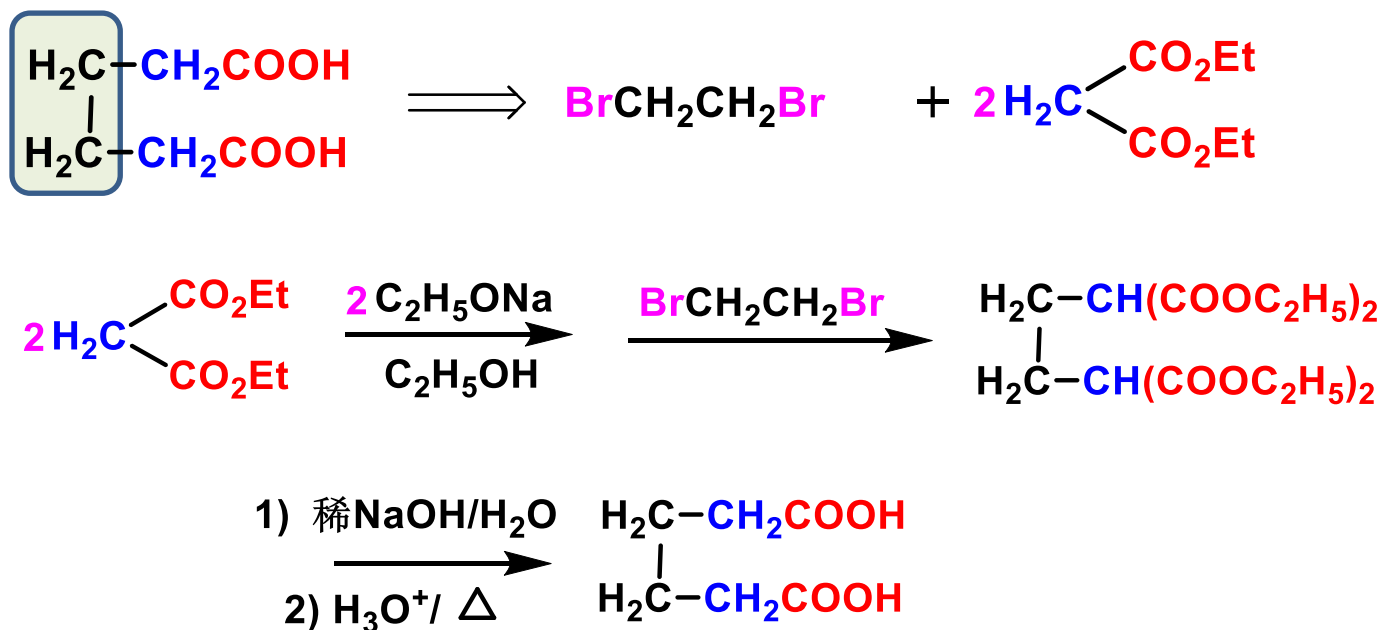


(1) 合成一元羧酸 用一卤代烃为烃化剂





(2) 合成二元羧酸:

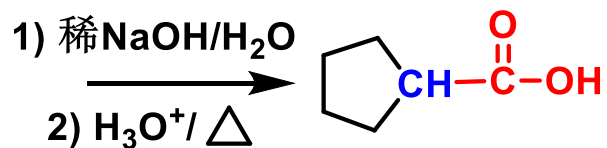
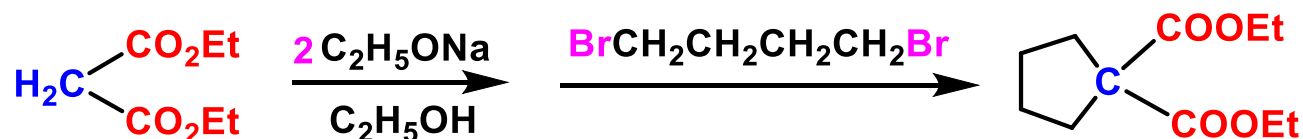
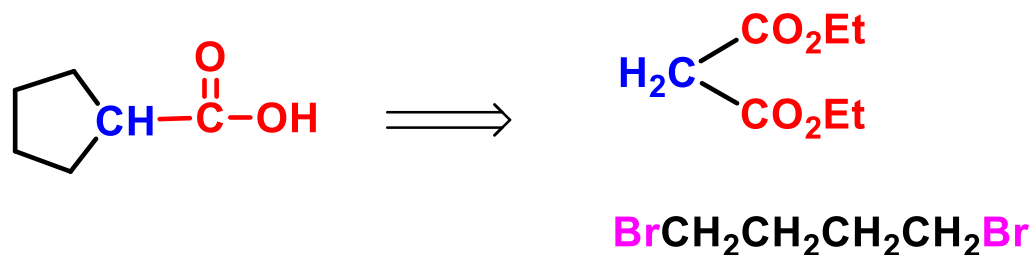


比例的变化:

2 当量的丙二酸二乙酯, 2 当量的醇钠和1当量的二卤代烃作用



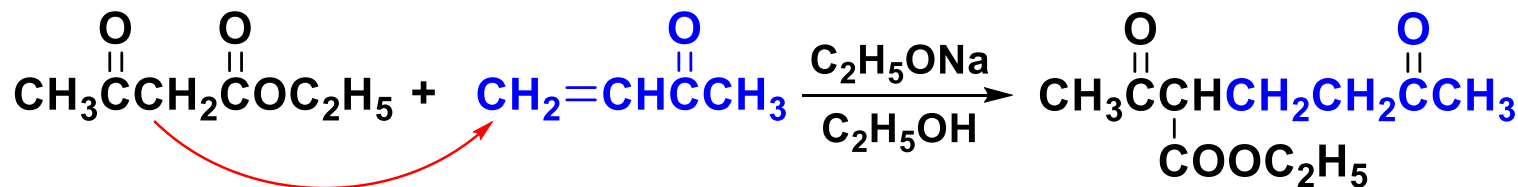
(3) 合成三至六元环烷酸 用二卤代烃为烃化剂





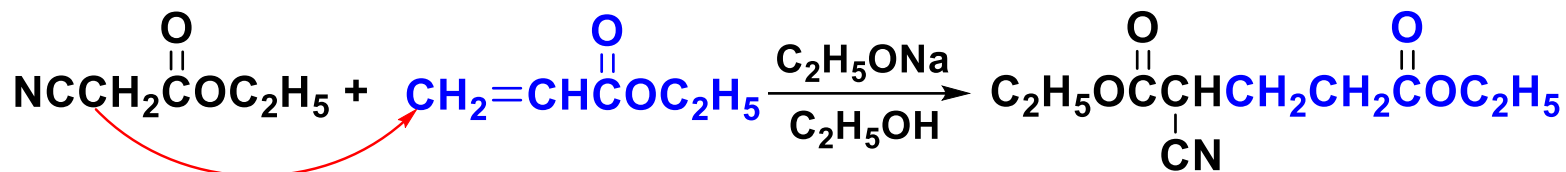
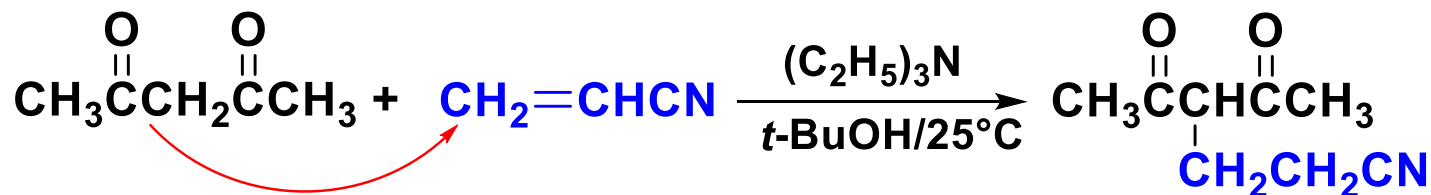
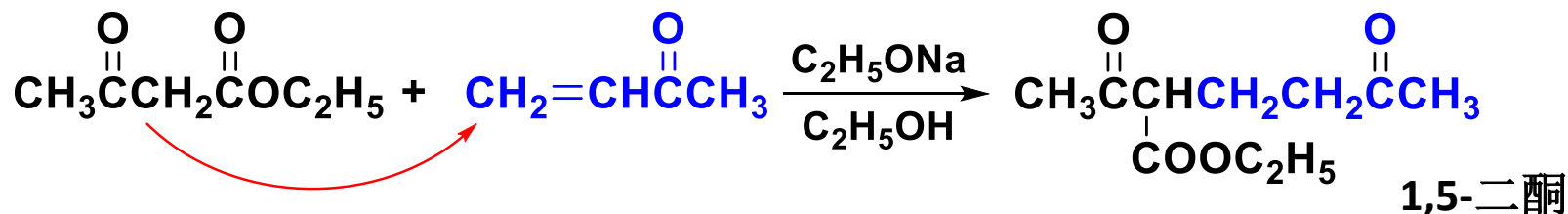
三、迈克尔加成

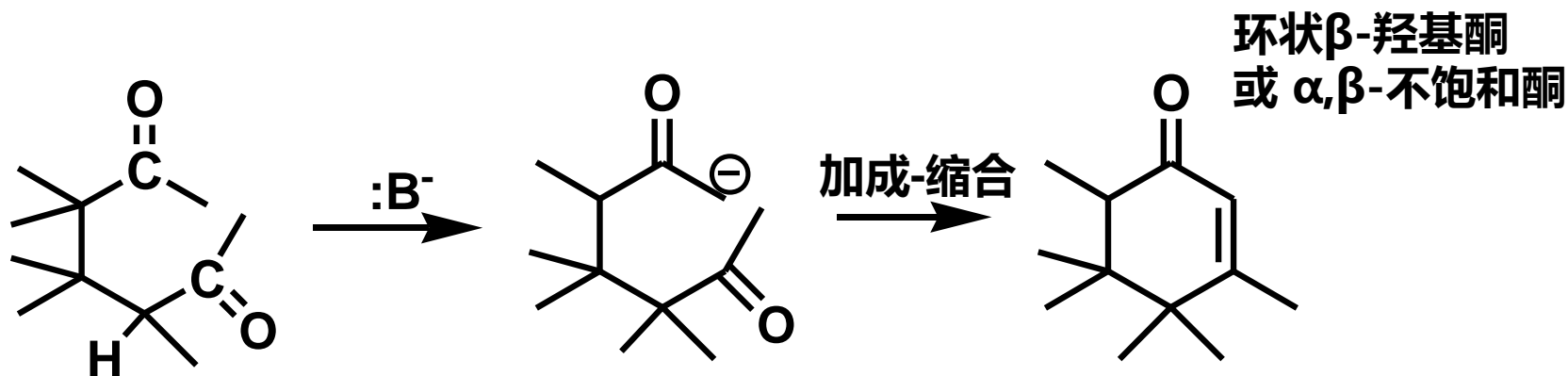
- 在碱性环境下易生成碳负离子的含活泼亚甲基化合物，如乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯、氰乙酸乙酯、 β -二酮、硝基化合物等，也可作为迈克尔供体发生迈克尔加成反应。
- 除 α,β -不饱和羰基化合物外， α,β -不饱和酸酯、 α,β -不饱和腈等具有 α,β -不饱和共轭体系的化合物均可作为迈克尔受体。
- 迈克尔加成反应是形成新的碳碳键的重要方法之一。





三、迈克尔加成





1, 5-二羰基化合物

Robinson成环

- 碳负离子的反应，尤其是乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯的反应，在有机和药物合成当中具有非常重要的作用（**重点和难点**）
- 在合成时需要具体情况具体分析。
- 建议同学们课后自己多做一些练习。



第十三章 基本要求

重点:

1. 掌握: α -氢的酸性; 羟醛缩合类反应 (Perkin反应、Knoevenagel反应、Darzens反应); Claisen酯缩合反应及反应机理; 乙酰乙酸乙酯的制备, 酮式和烯醇式互变, 烃基化和酰基化, 酮式分解和酸式分解及在合成上的应用; 丙二酸二乙酯的制备, 烃基化及在合成上的应用。

2. 熟悉: 涉及碳负离子参与的反应的机理; 碳负离子的反应在合成中的应用

难点: Perkin 反应机理。



本章作业

P349 练习题13.2, P350 练习题13.3,

P356练习题13.9(1),

P358 习题 1(2)(4)(6)(8), 2(1), 3, 5(1), 6(3)

要求: 6月9日前拍照并合并成1个PDF文件上传到课堂派



Thank you very much!

