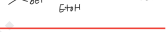
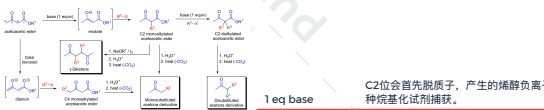
乙酰乙酸乙酯合成法

要点

定义：乙酰乙酸乙酯经C-烷基化制备酮的反应。

制备原料：通常用相应的酯发生克莱森缩合得到。





化学特性：质子酸性 C2的pKa - 11，C4的pKa - 24

1 eq base

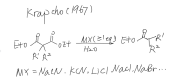
C2位会首先脱质子，产生的烯醇负离子可以被各种烷基化试剂捕获。

水解：常用酸解，酯基被水解后得到的β-酮酸经脱羧生成单取代酮衍生物。

水解：碱解，发生逆克莱森缩合反应，质子化后得到酸。一般不用

烷基化试剂相同，水解脱羧后的产物相同。

Krapcho脱羧：使得脱羧反应在中性条件进行



❶ 碘存在下，发生碱催化的偶联反应。偶联产物经水解和脱羧得到γ-二酮类化合物。

2 eq base，2 eq 烷基化试剂

C2位可能会发生第二次烷基化。

水解：酸解，酯基被水解后得到的β-酮酸经脱羧生成双取代酮衍生物

过量碱>2 eq base

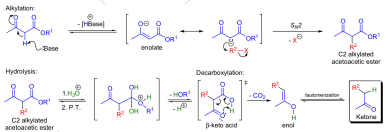
产生两个烯醇负离子（双负离子）

亲核性比较：亲核原子同样是烯醇负离子，因此碱性越强，亲核性就越强。因此，C4位的亲核性比C2位的强（先脱后反应，后脱先反应）

由亲核性可得出：加入一当量的烷基化试剂，先在C4位烷基化。

水解：酸解，酯基被水解后得到的β-酮酸经脱羧生成单取代酮衍生物

机理



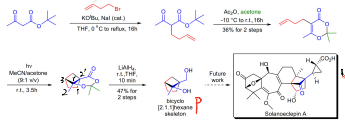
❶ 烷基化：乙酰乙酸在一当量碱的作用下发生C2位脱质子反应。

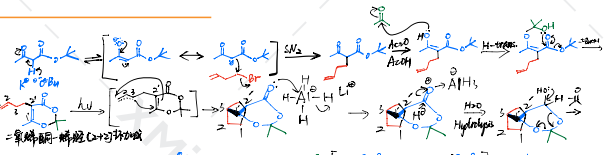
得到的烯醇负离子具有亲核性，因此可以与亲电卤代烷发生SN2反应，生成C2位取代的乙酰乙酸乙酯。

❷ 水解：该酯用酸性水溶液水解后可以得到相应的β-酮酸，β-酮酸是热力学不稳定的，所以会经过六元环过渡态发生脱羧反应从而得到最终的产物。

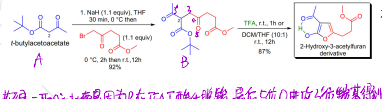
应用例子

在H. Hiemstra的实验室中，利用分子内光化学二氧烯酮-烯烃[2+2]环加成反应，合成了solanoeclepin A的双环[2.1.1]六元环亚结构。以商业可得的乙酰乙酸叔丁酯为原料，采用乙酰乙酸乙酯合成法来制备二恶酮前体。当二恶酮前体在300nm的光照射下，4小时后观察到起始原料全部转化，并以可接受的产率获得了预期的环加成产物。



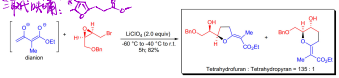
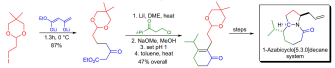


R. Neier等人利用α-卤代酮与乙酰乙酸叔丁酯发生烷基化反应来合成取代的2-羟基-3-乙酰基呋喃化合物，紧接着将得到的中间体用三氟乙酸处理。以β-酮酯和α-卤代酮制备呋喃的反应，被称为Feist-Bénary反应。用各种溴代烷烃与C2位烷基化取代中间体发生第二次烷基化反应可得到2,2-二取代的产物，用三氟乙酸处理后即可获得三取代呋喃。



（教师是三取代呋喃是因为C2在TFA下酸解脱羧，导致5位O更改5位酸取得的三取代呋喃：）

M. Nakada和合作者发展了一种合成四氢呋喃和四氢吡喃衍生物的新方法，该方法利用乙酰乙酸乙酯的双负离子与环氧溴丙烷衍生物发生反应。将LiClO4作为添加剂时，可选择性地生成四氢呋喃衍生物。



C. H. Heathcock实验室开发了一种针对Stemona生物碱典型核心骨架的合成策略。通过乙酰乙酸乙酯双负离子的连续双烷基化反应制备1-氮杂双环[5.3.0]癸烷环系的前体。