

The relevant application of diethyl diphosphonic acid in organic synthesis is expounded

Wenli Ma

Hebei Agricultural University, Baoding, Hebei, 071000, China

Abstract

Diethyl malonate (DEMA) is a pivotal active methylene compound in organic synthesis. With the continuous advancement of the chemical industry, organic synthesis has become increasingly vital for producing chemical products. As a versatile chemical product with extensive applications in pharmaceuticals, fragrances, and polymer monomers, DEMA features a methylene group activated by diester groups, stable carbon anions, and reactivity with various electrophilic reagents. This enables controlled product formation including monocarboxylic acids, dicarboxylic acids, unsaturated carboxylic acids, and cyclic carboxylic acids, serving as a fundamental building block for multifunctional molecules. This study investigates the core reaction mechanisms of DEMA synthesis, explores its practical applications in organic synthesis, and outlines future development directions to provide valuable references for industry professionals.

Keywords

diethyl malonate; organic synthesis; related applications

丙二酸二乙酯在有机合成中的相关运用阐述

马文丽

河北农业大学, 中国 · 河北 保定 071000

摘 要

丙二酸二乙酯是有机合成中核心的活泼亚甲基化合物。随着化学工业不断发展, 有机生产在合成化工产品作用方面也越来越重要, 而丙二酸二乙酯是一种在有机合成上具有广泛用途的化工产品, 广泛应用于药物、香料、高分子单体等领域的合成。丙二酸二乙酯亚甲基受双酯基活化, 碳负离子稳定, 易与各类亲电试剂反应, 产物结构可控, 可合成一元羧酸、二元羧酸、不饱和羧酸、环状羧酸, 是多官能团分子的构建单元。开展本文的研究工作, 分析丙二酸二乙酯合成法的核心反应机制, 探究其在有机合成中的具体应用情况, 以及未来的发展, 以供相关人员参考。

关键词

丙二酸二乙酯; 有机合成; 相关运用

1 引言

丙二酸二乙酯简称丙二酸酯, 又称胡萝卜酸乙酯, 核心在于其结构中的两个关键特征: 活性亚甲基和协同脱羧。通过碳催化生成稳定的碳负离子, 进而与卤代烃、醛酮等发生亲核取代或加成反应, 最终经水解脱羧制备各类羧酸衍生物。近些年来, 随着国内外对于丙二酸二乙酯下游产品的开发应用进一步深入, 对丙二酸二乙酯的需求也急剧增加。通过加强对丙二酸二乙酯在有机合成应用中的研究, 掌握各种应用情况, 可以为化工产业的发展提供助力。

2 丙二酸二乙酯有机合成的核心反应机制

丙二酸二乙酯在有机合成中的应用十分重要并且具有

多功能, 结构中的两个关键特征活性亚甲基和协同脱羧。协同亚甲基指的是受到两个吸电子的羰基影响, 亚甲基上的氢原子具有显著的酸性, 使它容易在强碱作用下形成稳定的碳负离子^[1]。衍生物在加热条件下容易发生水解和脱羧反应, 最终生成取代乙酸, 这是合成羧酸的重要方法。丙二酸二乙酯的核心应用主要围绕烷基化——水解——脱羧这一经典系列。详见表 1 所示

表 1 丙二酸二乙酯在有机合成中的反应步骤

序号	步骤	化学反应式
1	形成碳负离子	$\text{CH}_2(\text{COOEt})_2 + \text{B}^- \rightarrow ^-\text{CH}(\text{COOEt})_2 + \text{HB}$
2	烷基化	$^-\text{CH}(\text{COOEt})_2 + \text{R-X} \rightarrow \text{R-CH}(\text{COOEt})_2$
3	水解与脱羧	水解: $\text{R-CH}(\text{COOEt})_2 + \text{OH}^-/\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R-CH}(\text{COOH})_2 + 2\text{EtOH}$ 脱羧: $\text{R-CH}(\text{COOH})_2 \rightarrow \text{R-CH}_2\text{COOH} + \text{CO}_2 \uparrow$

【作者简介】马文丽 (2004-) , 女, 中国河北沧州人, 本科, 从事制药工程和精细化工研究。

3 丙二酸二乙酯在有机合成中的相关运用

3.1 合成取代乙酸

丙二酸二乙酯合成法在制备取代乙酸中的应用十分广泛，尤其是用于制备单取代和双取代乙酸。首先制备丙二酸二乙酯碳负离子。选择的试剂有丙二酸二乙酯、乙醇钠、无水乙醇。在干燥的三颈烧瓶中加入无水乙醇通入氮气保护，缓慢加入金属钠，形成无色透明的乙醇钠—乙醇溶液。降温至 0~5℃，缓慢滴加丙二酸二乙酯。完成以后室温搅拌 30 ~ 60 分钟，直至溶液变成淡黄色透明液体。其次，亲核取代引入取代基 R。保持碳负离子溶液在 0~5℃缓慢滴加苄氯，滴加完成以后升温至回流，回流反应 4 ~ 6 小时。反应结束后冷却至室温加入乙醇钠，用乙酸乙醇萃取有机相。合并有机相，使用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减去蒸馏除去溶剂，得到苄基丙二酸二乙酯。然后进行酯基水解。在苄基丙二酸二乙酯中加入浓氢氧化钠溶液。监测水解进度，取少量的反应液加入稀盐酸酸化。冷却至室温，使用浓盐酸缓慢酸化析出大量白色固体，为苄基丙二酸。使用冰水洗涤干燥后得到二羧酸中间体。最后，干燥后的苄基丙氨酸与蒸馏装置结合，固体融化释放气泡。冷却后烧瓶中残留的淡黄色液体即为粗苯乙酸。经过减压蒸馏或者重结晶纯化，可以得到白色针状晶体苯乙酸。该方法应用中可通过选择不同卤代烃引入芳基、烷基、脂环基，从而合成结构多样的取代乙酸。反应条件温和，对设备的要求低^[2]。

3.2 合成环状化合物

当二乙酯合成环状化合物，利用其活性亚甲基与适当的双官能团氢键试剂反应形成分子内或分子间的关环。主要用于构建三元、四元、五元、六元碳环以及杂环。合成三元环羧基中，选择的亲电试剂为 1,2- 二卤乙烷。首先，第一次烷基化，丙二酸二乙酯碳负离子进攻氯甲基环氧乙烷的位阻较小的环氧碳，开环生成一个带有氯原子和羟基的中间体。其次进行官能团活化，将中间的羟基转化为更好的离去基团。然后进行分子内烷基化：分子内的碳负离子进攻酰氧基所在的碳原子，形成环丙烷骨架。最后，环状中间体在酸性或者碱性条件下水解，由酯基转变为羧基生成环丙基丙二酸，加热脱羧得到环丙烷羧酸。

合成四元环及以上使用标准的 1,n- 二卤代烷可以有效地构建更大的环。首先进行双烷基化，得到双丙二酸化合物。第二次烷基化，上次的产物在非常强的碱作用下，选择性地夺取其中一个酸性更强的亚甲基氢生成双碳负离子。它会在分子内进攻同一分子中另一个丙二酸酯单元的亚甲基，发生烷基化反应，从而实现关环^[3]。关环后的产物是一个桥连的环状四酯，经过水解和双脱羧后得到最终的环状羧酸。合成四元环及以上的化学步骤详见表 2 所示

表 2 合成四元环及以上的化学步骤

序号	步骤	化学反应式
1	双烷基化	$\begin{aligned} &\text{CH}_2(\text{COOEt})_2 + 2 \\ &\text{NaOEt} \rightarrow \text{Na}_2\text{CH}(\text{COOEt})_2 \\ &\text{Na}_2\text{CH}(\text{COOEt})_2 + \text{Br}-(\text{CH}_2)_n- \\ &\text{Br} \rightarrow (\text{EtOOC})_2\text{C}[(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{COOEt})_2] \end{aligned}$
2	第二次烷基化与关环	$(\text{EtOOC})_2\text{C}[(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{COOEt})_2] \rightarrow [\text{环状中间体}]$
3	水解脱羧	$[\text{环状中间体}] \rightarrow \text{H}_2\text{O}, \text{OH}^- \rightarrow \Delta \rightarrow \text{环戊烷乙酸(或更高同系物)}$

此外，在杂环合成中也能得到一定应用。丙二酸二乙酯是合成许多重要杂环，特别是含嘧啶结构药物的关键前提的物质。最典型的是巴比妥类药物的合成。核心结构是巴比妥酸。丙二酸二乙酯与脒在醇钠催化下发生缩合反应，生成巴比妥酸。通过使用取代的脒，例如烷基脒，或者先将丙二酸二乙酯烷基化再与脒反应，可以合成一系列具有镇静催眠作用的巴比妥类药物。

合成大环羧酸指的是七元环及以上，可选择 1,6- 二卤己烷、1,7- 二卤庚烷等长链二卤代烃。长链二卤代烃的碳链容易弯曲，碳负离子更易与其他分子的卤原子发生分子间反应生成链状二聚体。针对这一难点可使用高稀释法。将二卤代烃缓慢地滴入极稀的丙二酸二乙酯碳负离子溶液中，降低分子间碰撞的概率，从而促进分子内关环。例如在合成环戊烷羧基时，丙二酸二乙酯在无水乙醇中与乙酸钠发生反应生成碳负离子，缓慢滴加 1,4- 二溴丁烷。室温搅拌 2 ~ 3 小时完成分子内关环，生成环戊基丙氨酸二乙酯，加入稀硝酸回流水解，得到环戊基丙氨酸。加热至 120℃脱羧，蒸馏纯化后得到环戊烷羧酸。

该方法的优势在于可通过调整二卤代烃的链长精准控制环大小，且能通过 先烷基化再关环引入取代基，灵活性强。该方法是有机合成中构建环状羧酸骨架的经典手段，在医药、精细化工领域具有重要应用。

3.3 合成酮类

丙二酸二乙酯先通过酯化转化与脱羧制备多碳羧酸，再将羧酸或其衍生物通过亲和取代反应转化为酮，本质是利用丙二酸二乙酯的碳链增长功能，构建酮的碳骨架。首先，丙二酸二乙酯生成亲核性的碳负离子，进而与卤代烃发生取代反应，引入烷基实现碳链增长。其次，进行水解脱羧反应。烷基化的丙二酸二乙酯在酸性或者碱性条件下，水解酯基转化为羧基生成取代丙二酸，丙二酸的结构并不稳定，受热容易脱羧，最终生成单羧酸^[4]。羧酸需要先转化为高活性酰基供体，再与有机金属试剂或者酮烯醇负离子发生亲核取代反应，生成酮。其中酰氯与有机镉试剂反应是制备酮的经典方法。两者反应时，有机镉试剂的亲核性适中，仅攻击酰氯的酰基碳生成酮，是制备对称或者不对称酮的高效方法。羧酸

与氯化钠试剂反应羧基转化为碱基,提高碱基的氢碱性,便于后续亲核攻击。需要注意的是,有机镉试剂需无水制备与使用,它遇水会分解为 $\text{Cd}(\text{OH})_2$,失去反应活性

例如合成 2-戊酮时,可通过丙二酸二乙酯引入乙基再转化为酮。先将丙二酸二乙酯与乙醇钠反应生成碳负离子。再与溴乙酸反应生成乙基丙二酸二乙酯。经过碱性水解酸化后加热脱羧生成丁酸。丁酸与亚硫酸酐发生反应生成丁酰氯。再与二乙基镉在低温下反应生成 2-戊酮。丙二酸二乙酯的烷氨基化反应选择性高,可精准的构建同的碳链,而且脱色反应条件温和,仅需要加热即可,副产物比较少。

4 丙二酸二乙酯在现代合成化学中的应用与发展

4.1 新材料和功能化的应用

丙二酸二乙酯与异氰酸酯反应可形成动态共价化学酰胺键,基于此开发聚氨酯类粘合剂。在高于 120°C 时,通过可控的脱羧反应实现热触发解聚,使粘层分离,且不释放异氰酸酯^[5]。这种可逆黏合特性对设计可回收可修复的材料至关重要。丙二酸二乙酯也可以参与金属有机框架的构建中,其活性亚甲基和酯基可以为合成修饰提供位点,有效调控金属有机框架的孔径表面性质以及功能。在气体储存、催化等领域有着一定的应用潜力。

4.2 工业生产创新

随着化工工艺水平的不断发展,在丙二酸二乙酯生产方面也在持续优化。目前国内广泛应用氰化酯化法,以氯乙酸为起始原料,经中和、氰化、水解、酯化等一系列步骤完

成制备。此外,还包括氰乙酸钠法、催化羰基化法等一些工艺,在生产丙二酸二乙酯中也发挥着重要作用,目前,各生产方法正朝着更经济、绿色、环保、安全的合成路径发展。

4.3 未来发展方向

丙二酸二乙酯在化学合成中的应用广泛,未来发展中会朝着绿色可持续方面发展,开发更加环境友好的合成路线,减少三废排放。同时向下游高附加值精细化学品和专用化学品进行延伸。也结合了过程强化、连续流化学等一些新技术,提高生产效率和安全性。有效应对现阶段面临的一些挑战,抓住机遇实现可持续发展。

5 结语

综上所述,丙二酸二乙酯因其特殊的化学性质在有机合成方面的应用十分广泛。具体应用中,可根据丙二酸二乙酯的特点,选择合适的工艺,有效生成取代乙酸、环状化合物和酮类,满足化学生产的要求。而且在未来发展中,丙氨酸二乙酯会朝着更加绿色高附加值产品的方向有效发展,融合新技术加入新材料,实现可持续发展。

参考文献

- [1] 龙德清,唐传球,程玉龙. 丙二酸二乙酯在有机合成中的应用研究[J]. 汉江师范学院学报,2023,43(3):27-31.
- [2] 陈静,王刚. 杂多酸催化合成丙二酸二乙酯[J]. 化学与黏合.2001,(2).
- [3] 卫涛涛,喻宗沅,吕士杰. 相转移催化羰基化合成丙二酸二乙酯的研究[J]. 合成化学.1997,(4).389-393.
- [4] 潘鹤林,田恒水,黄振华,等. 多用途的丙二酸二乙酯[J]. 化工进展.1997,(3).35-38,53.