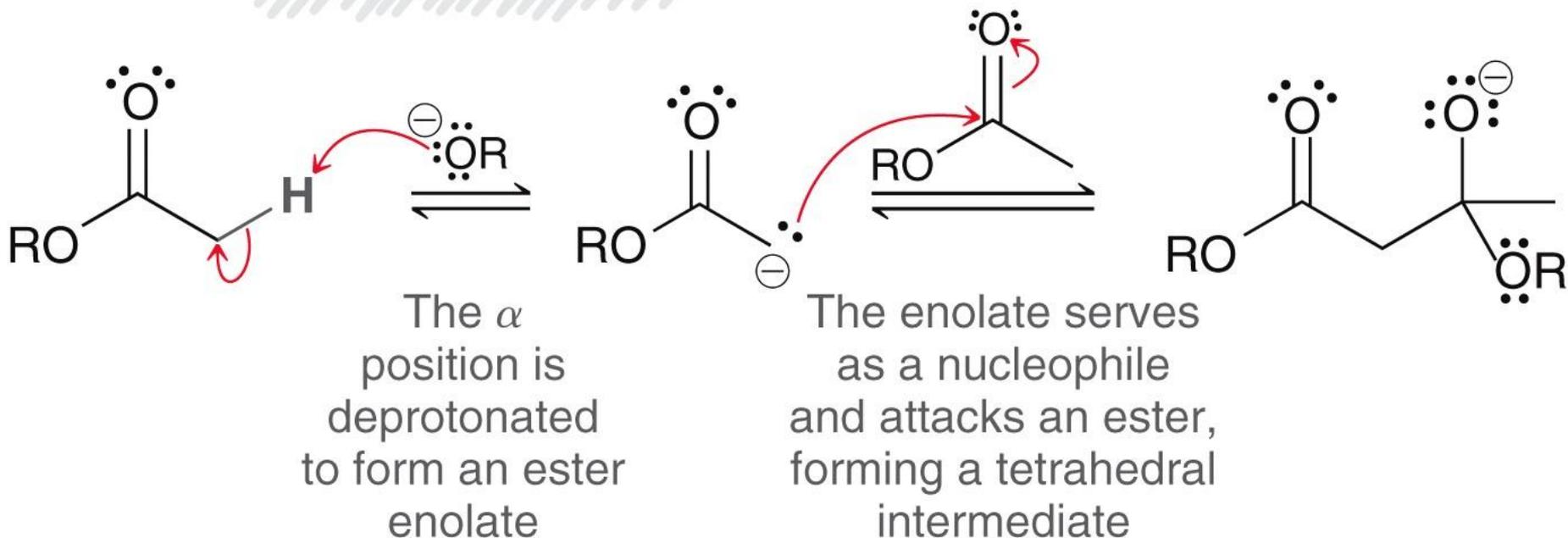


Конденсация Кляйзена

- Сложные эфиры также могут вступать в реакцию конденсации.

Proton transfer

Nucleophilic attack

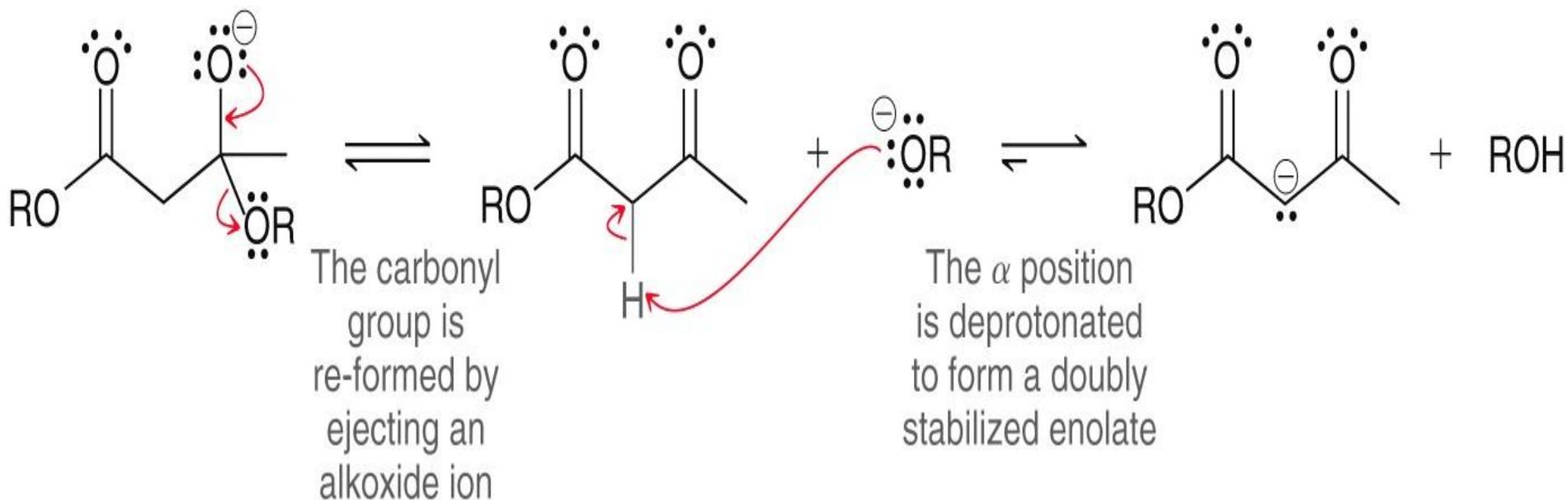


- В отличие от кетонов и альдегидов, у сложных эфиров есть уходящая группа.

Конденсация Кляйзена

Loss of a leaving group

Proton transfer



- Происходит отщепление OR группы.
- Образующийся енолят обрабатывают кислотой с образованием нейтрального β -кетоефира.

Конденсация Кляйзена

- Существуют ограничения для конденсации Кляйзена:

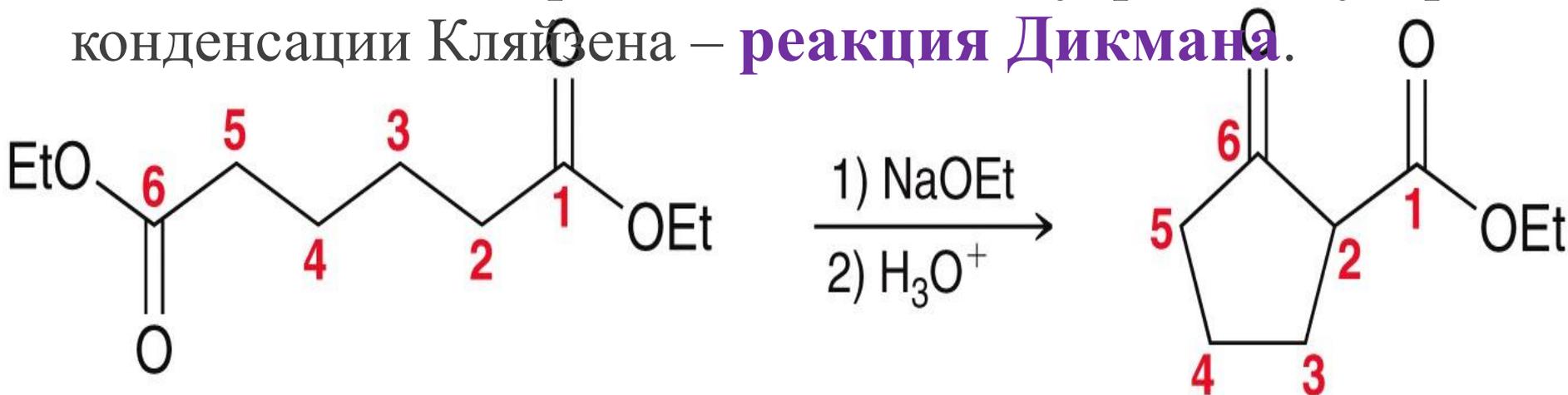
1. Исходный эфир должен иметь 2 α -протона.

2. В качестве основания не может быть использован гидроксид, поскольку происходит реакция гидролиза сложноэфирной связи.

3. В качестве основания используют алкоксид, эквивалентный $-OR$ -группе сложного эфира, поскольку при этом не происходит переэтерификации.

Конденсация Кляйзена

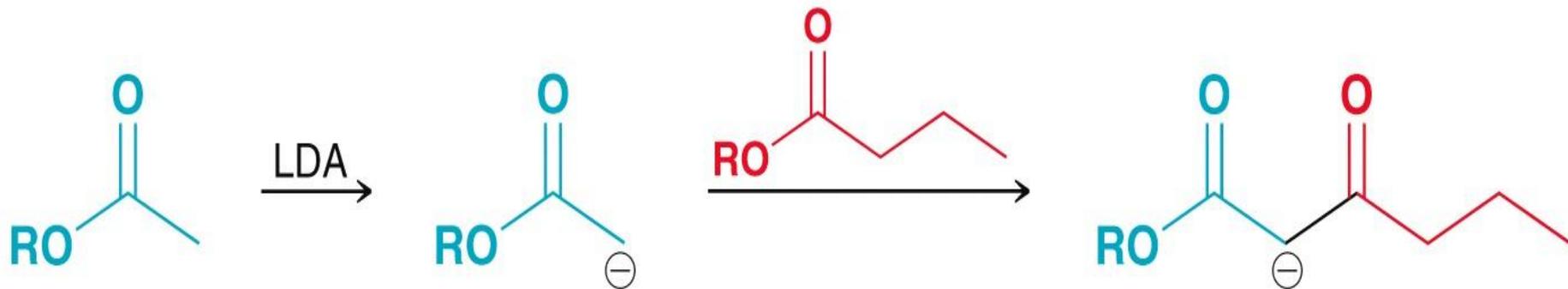
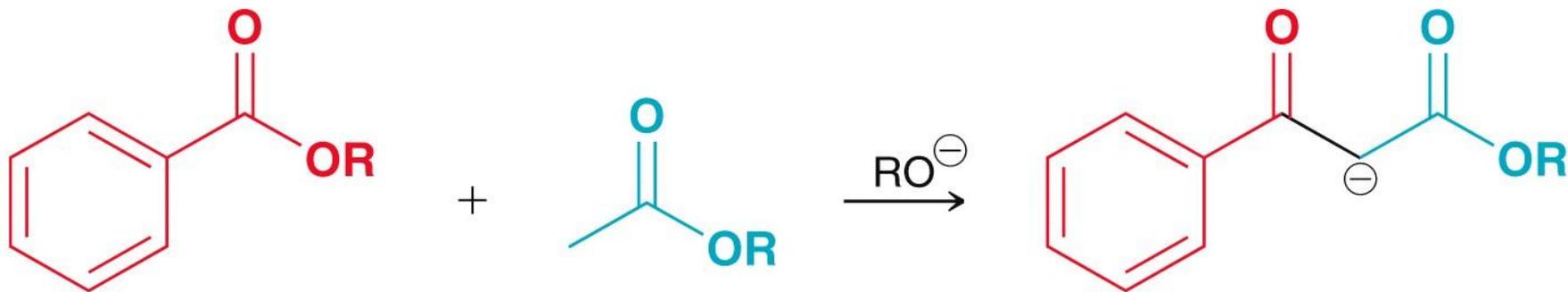
- В отличие от альдольной, реакция не каталитическая – этилат натрия расходуется по мере реакции.
- Конечный продукт представляет собой продукт ацилирования по атому углерода енолята сложного эфира.
- Возможно проведение внутримолекулярной конденсации Кляйзена – **реакция Дикмана**.



(80%)

Кросс-конденсация Кляйзена

- Кросс-реакции могут быть проведены при использовании тех же стратегий (у одного из эфиров нет α -протонов или добавление второго эфира к



Кросс-конденсация Кляйзена

- Реакционноспособные сложные эфиры, не способные к енолизации. Они не могут вступать в реакцию в качестве енолов, и первые три более электрофильны, чем большинство сложных эфиров. Поэтому они должны ацилировать еноляты сложных эфиров быстрее, чем эти сложные эфиры енолизуются сами.



диэтилоксалат



этилформиат

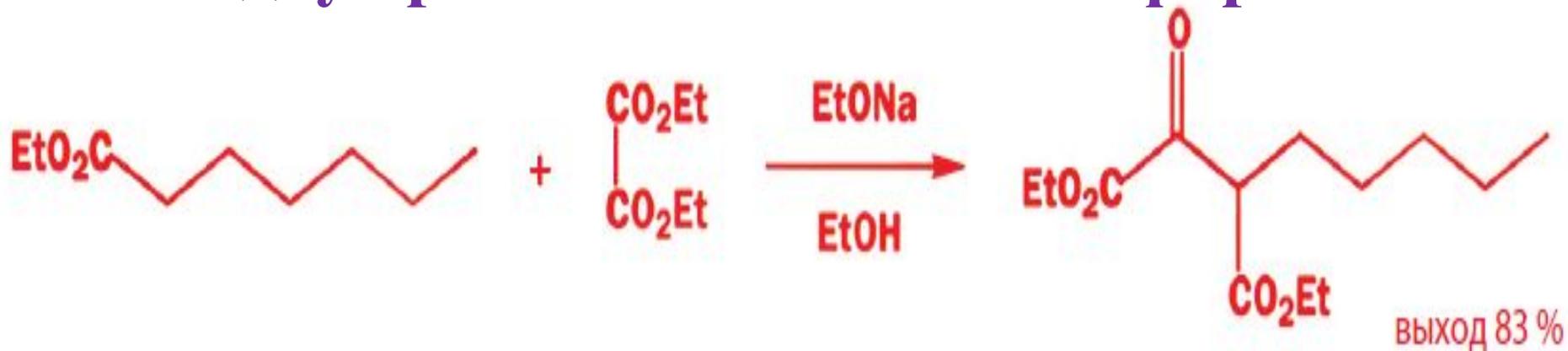


диэтилкарбонат

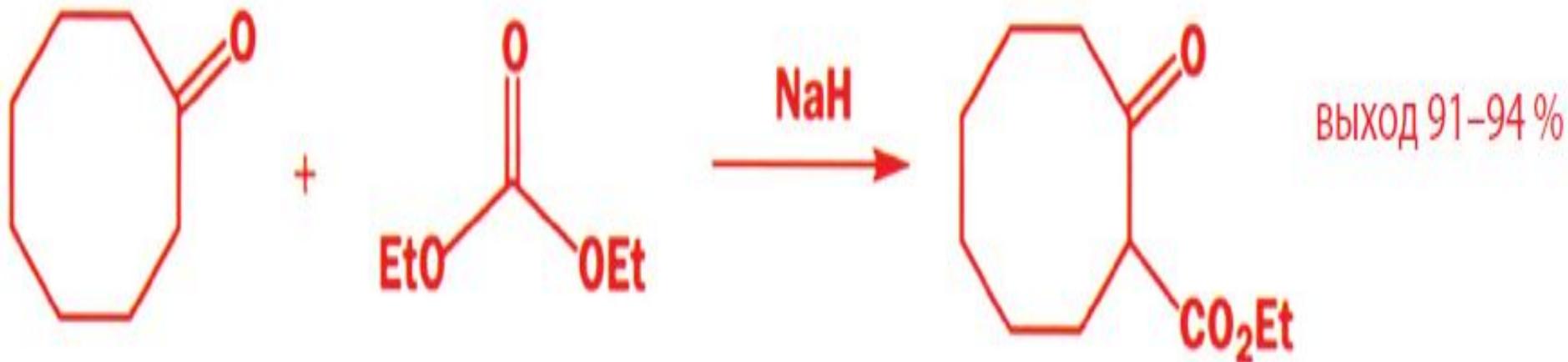


этилбензоат

Перекрестная конденсация Кляйзена двух различных сложных эфиров

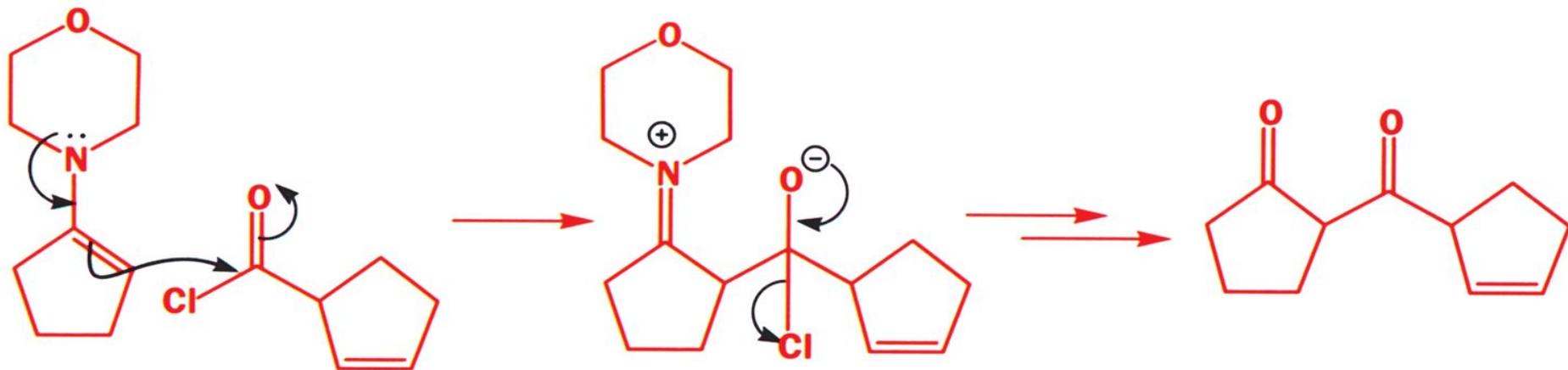
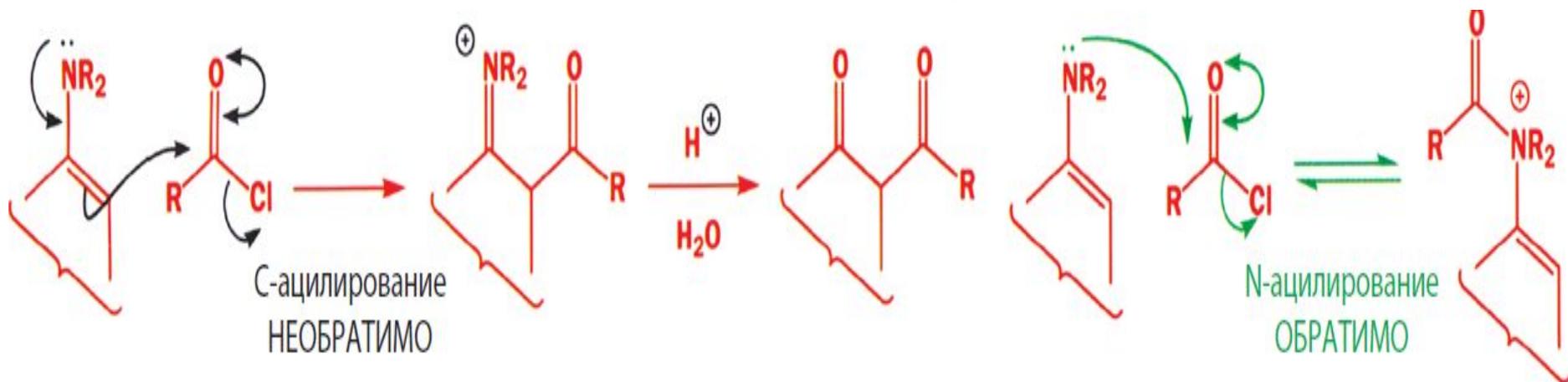


Перекрестная конденсация Кляйзена кетона и сложного эфира



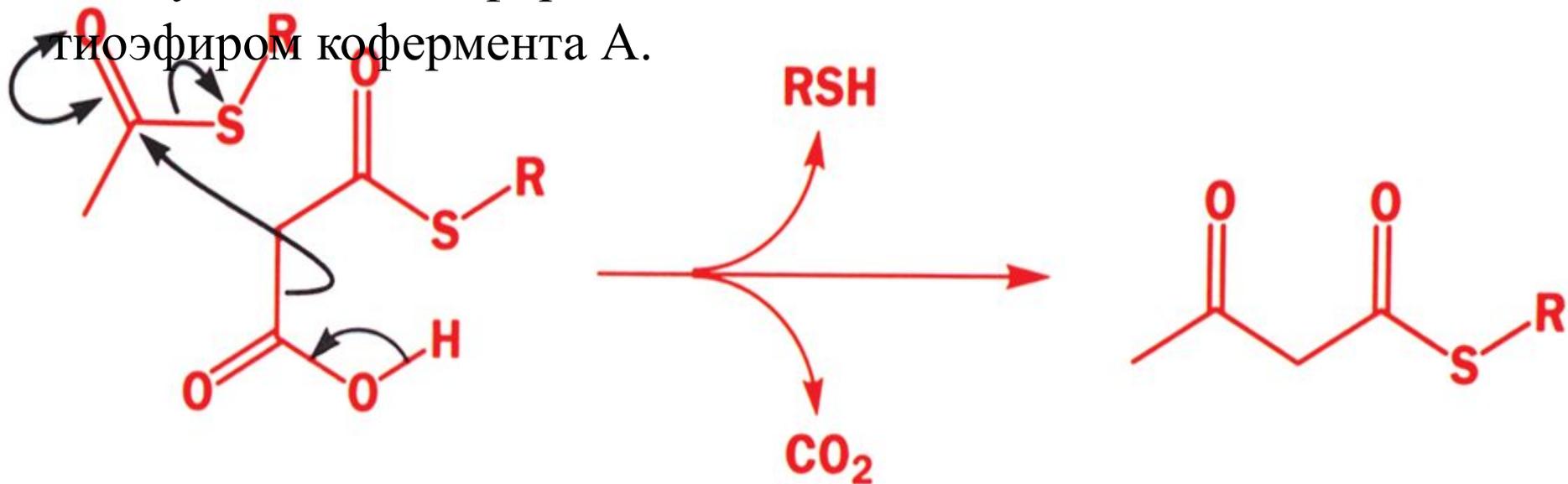
Ацилирование енаминов

- При алкировании енаминов галогеналканами часто протекает нежелательное N-алкилирование.
- Поэтому енамины ацилируют ацилхлоридами. N-ацилирование обратимо. Ацилирование же по атому углерода необратимо. По этой причине енамины в конце концов ацилируются исключительно по углероду.



Сложноэфирная конденсация в Природе

- Жирные кислоты образуются в живых организмах сложноэфирной конденсацией Кляйзена производных уксусной кислоты.
- Реакции сложных эфиров тиолов отличаются от реакций обычных сложных эфиров. Этерифицирующей группой является тиол, называемый коферментом А. Сначала происходит реакция между монотиоэфиром малоновой кислоты и ацетатным тиоэфиром кофермента А.



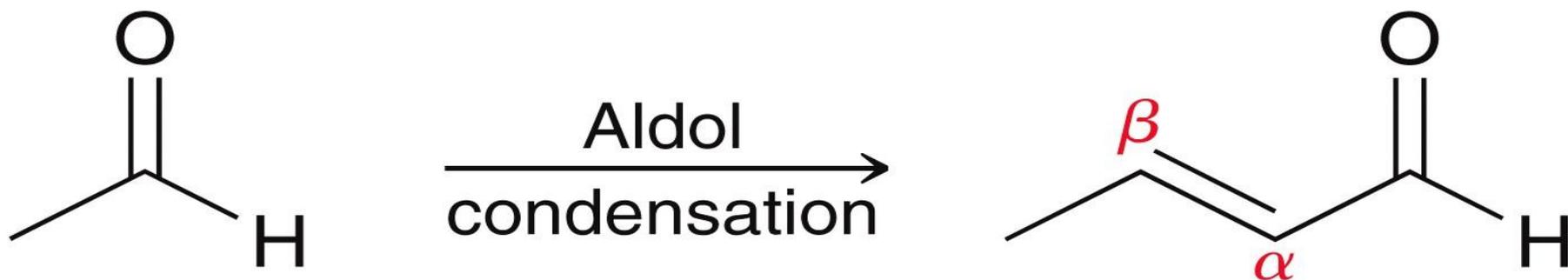
Сложноэфирная конденсация в Природе

- Поскольку на каждом втором атоме углерода растущей цепи находится кетогруппа, такие соединения называют **поликетидами**. Для получения насыщенной жирной кислоты необходимо селективно восстановить кетогруппы до гидроксильных, элиминировать воду и восстановить сопряженные двойные связи.

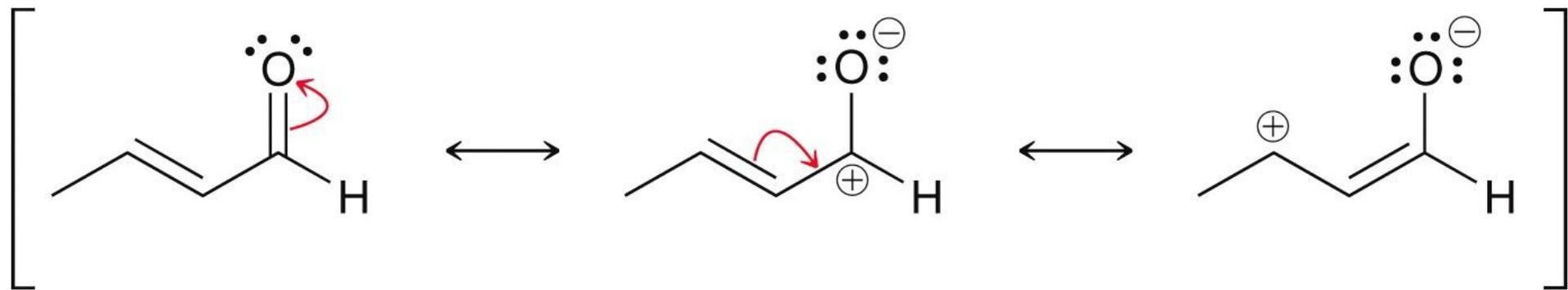


Реакции сопряжённого присоединения

- α,β -ненасыщенные карбонильные соединения получают при альдольной конденсации.

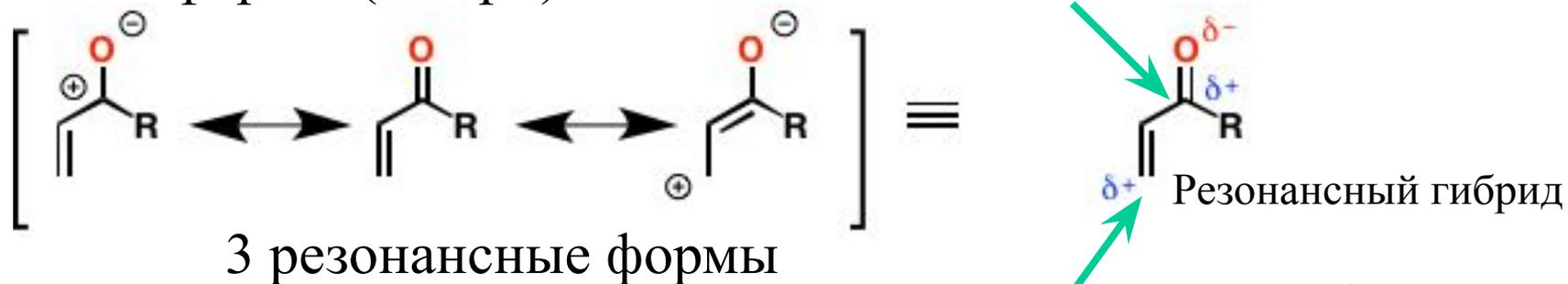


- α,β -ненасыщенные карбонильные соединения имеют три резонансные формы.



Сопряженное присоединение к α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями

- Почему нуклеофил способен присоединяться к β -положению α,β -ненасыщенных карбонильных соединений? Рассмотрим их резонансные формы (их три). Этот углерод электрофильный

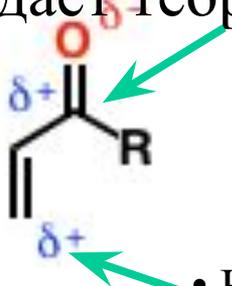


- Как предсказать какой электрофильный углерод будет атаковать нуклеофил в α,β -ненасыщенных карбонильных соединениях? Ответ даёт теория ЖКМО Пирсона.

Карбонильный углерод (жесткий электрофил)

- Высокая электронная плотность
 - Преобладает электростатическое притяжение
 - Реактивы Гриньяра (и литийорганика) атакуют это положение (жесткие Nu)
- β -углеродный атом (мягкий электрофил)

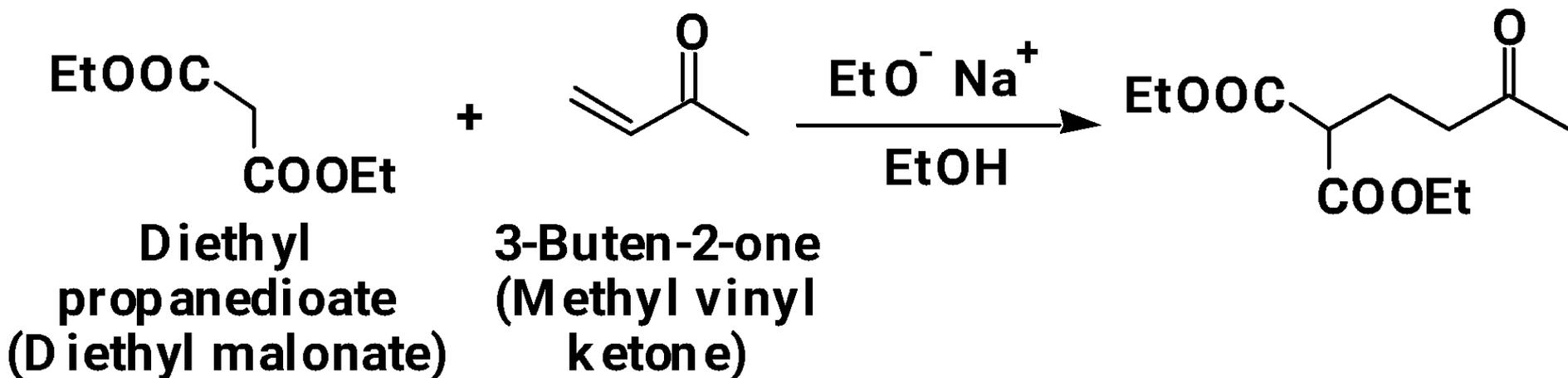
- Низкая электронная плотность
- Преобладает орбитальное взаимодействие
- Реактивы Гилмана и тиолы атакуют это положение (мягкие нуклеофилы)



Сопряженное присоединение по Михаэлю

- **Реакция Михаэля:** нуклеофильное присоединение енолят аниона к α,β -ненасыщенному карбонильному соединению.

Пример:

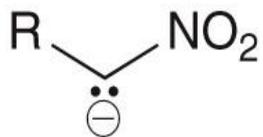
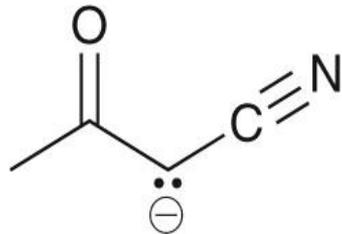
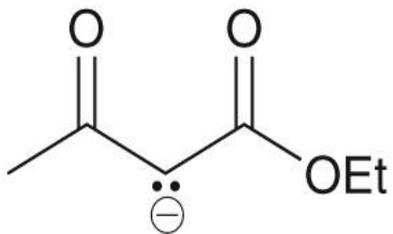
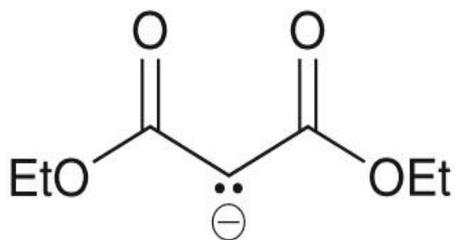
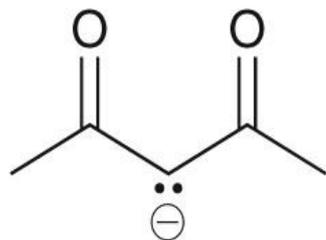


- Сопряженное присоединение енолятов — результат термодинамического контроля.

Сопряженное присоединение по Михаэлю

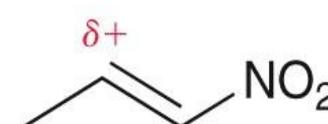
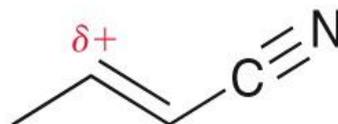
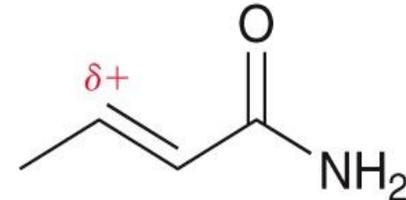
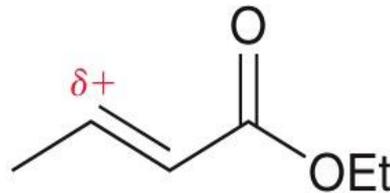
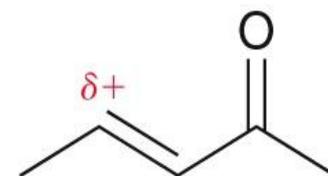
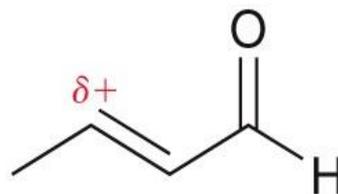
Доноры Михаэля

MICHAEL DONORS



Акцепторы Михаэля

MICHAEL ACCEPTORS



Сопряженное присоединение по Михаэлю

Использование устойчивых енолятов способствует сопряженному присоединению,

- делая альдольную реакцию более обратимой,
- повышая мягкость енолят-аниона.

Использование менее реакционноспособных акцепторов Михаэля способствуют сопряженному присоединению,

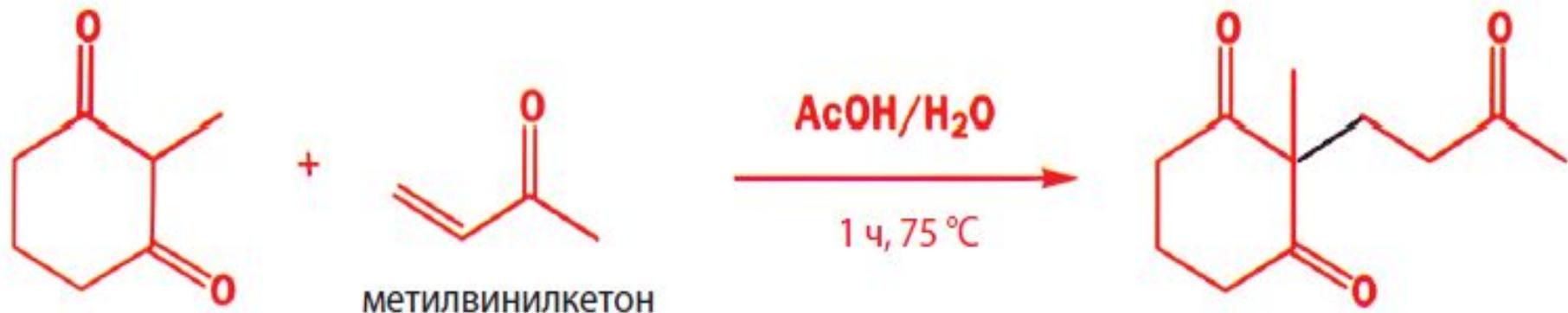
- делая альдольную реакцию более обратимой,
- понижая электрофильность карбонильной группы.

Сопряженному присоединению енолятов способствует наличие электроноакцепторных групп (например, CO_2Et), особенно если:

- две электроноакцепторные группы стабилизируют енолят,
- две электроноакцепторные группы сопряжены с двойной связью.

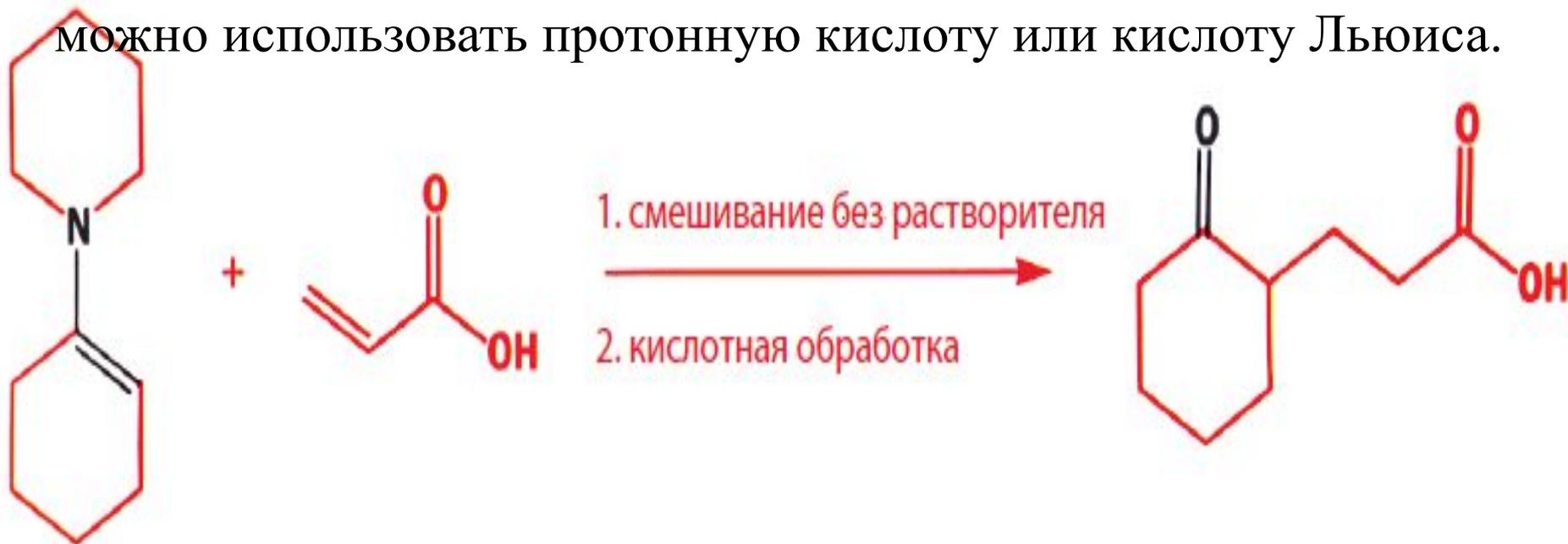
Сопряженное присоединение по Михаэлю

- Енолы более склонны к реакциям сопряженного присоединения, чем еноляты.
- Основной катализ не обязателен для протекания сопряженного присоединения.



Енамины – удобные стабильные эквиваленты енолов в реакциях сопряженного присоединения

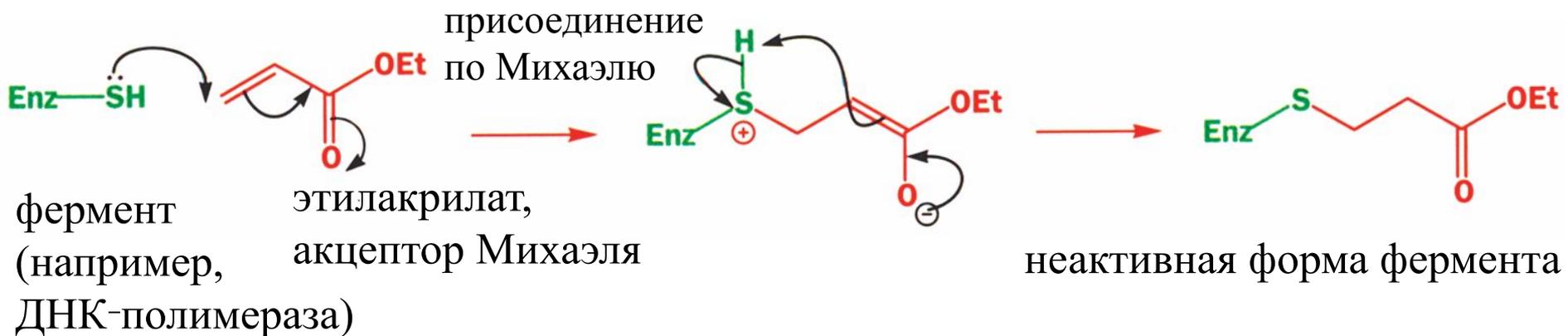
- Идеальны для проведения сопряженного присоединения, так как являются мягкими нуклеофилами, хотя и более реакционноспособны, чем енолы. Реакционная способность енаминов такова, что для проведения реакции требуется только совместное нагревание реагентов, иногда без растворителя. Для катализа реакции, протекающей при более низкой температуре, можно использовать протонную кислоту или кислоту Льюиса.



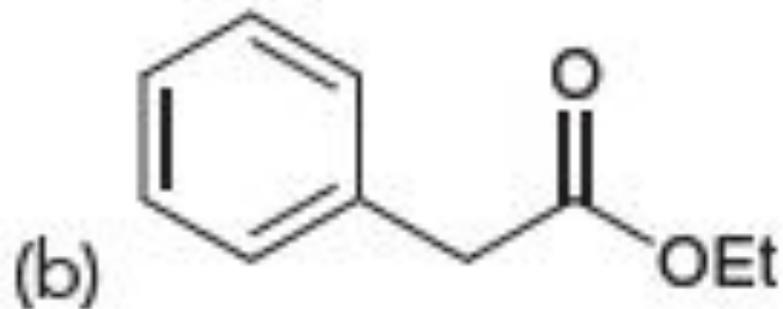
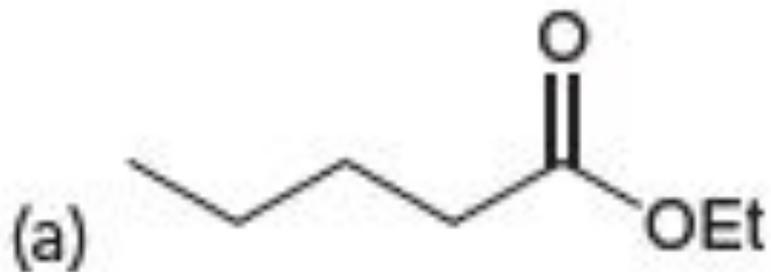
Акцепторы Михаэля представляют

опасность для организма

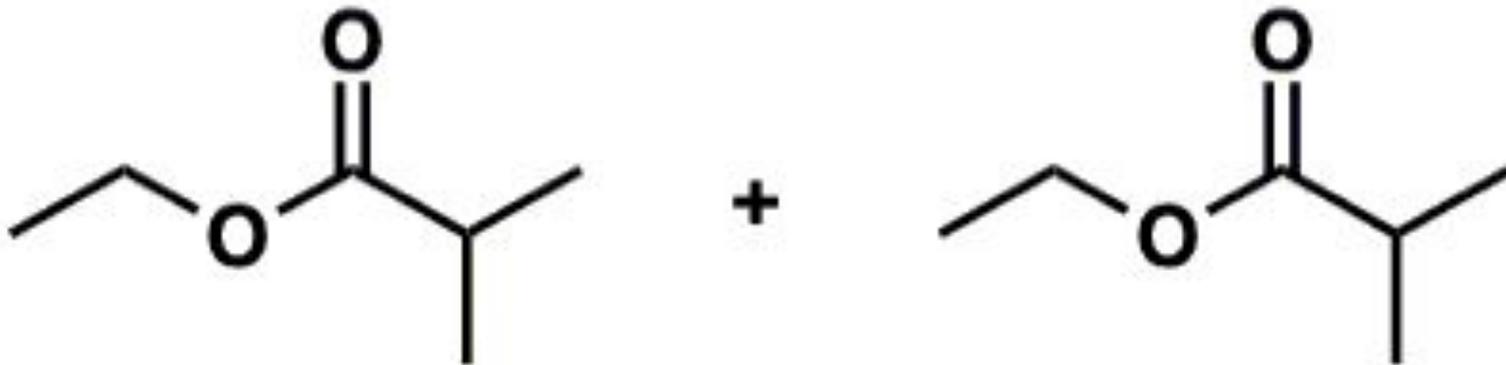
- Соединения, способные к сопряженному присоединению (акцепторы Михаэля) представляют потенциальную опасность для живых организмов. Они атакуют ферменты, особенно ДНК-полимеразы, входящие в состав клеточных мембран, путем сопряженного присоединения по SH- и NH₂-группам фермента.
- Любые соединения, активно вступающие в реакции сопряженного присоединения, являются, вероятно, токсичными и канцерогенными (вызывающими рак).



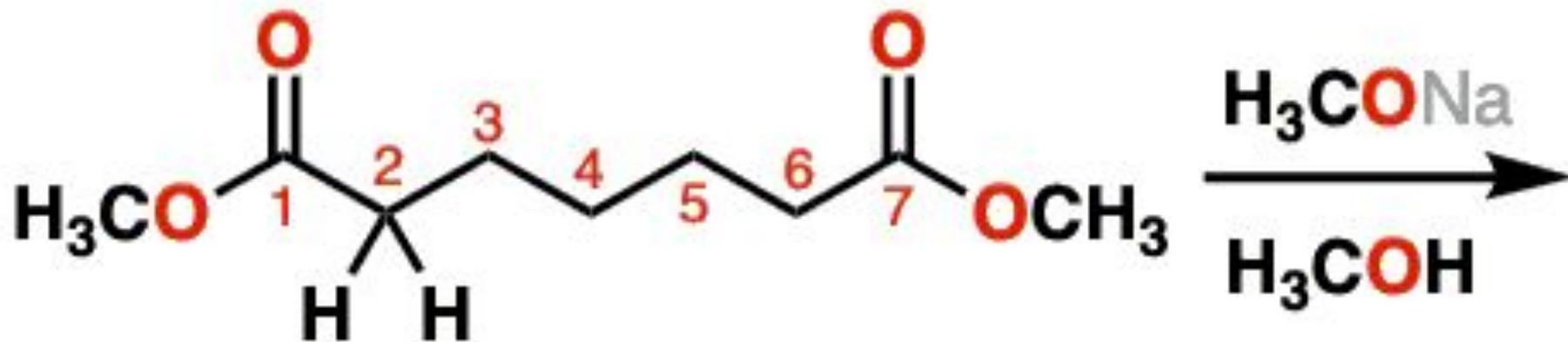
- Изобразите продукт конденсации, когда каждый из следующих сложных эфиров обрабатывают этоксидом натрия, а затем кислотой:



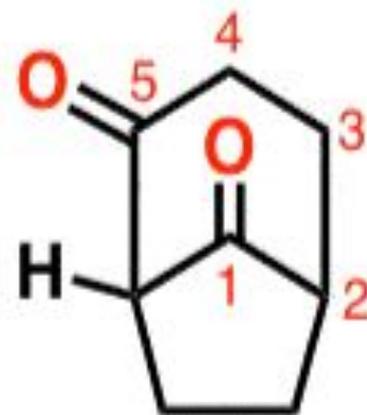
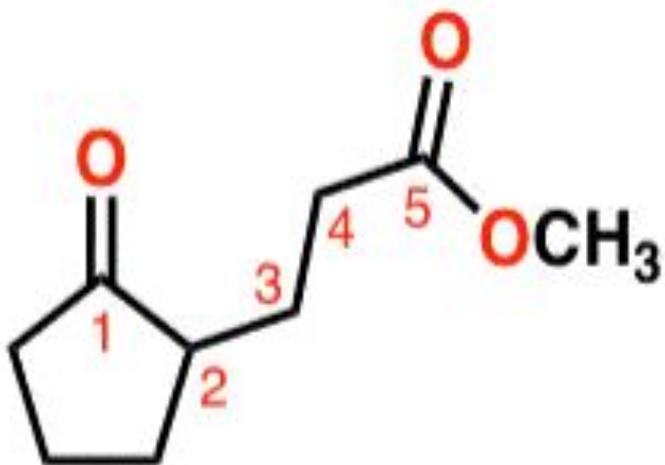
- Изобразите продукт конденсации эфиров при обработке этоксидом натрия, а затем кислотой:



- Изобразите продукт конденсации

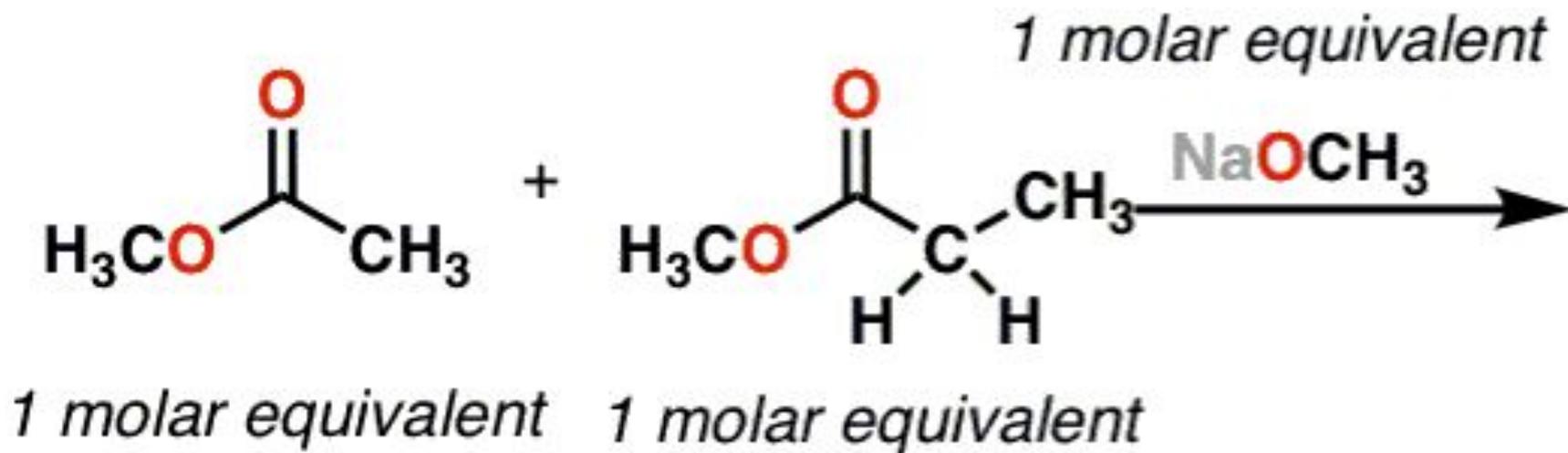


- Почему в данном случае конденсация Дикмана не протекает?

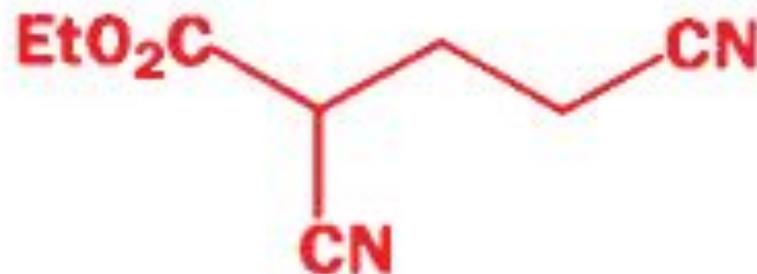
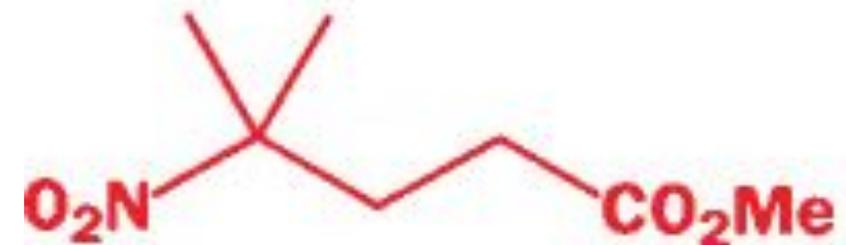


This product
is not obtained

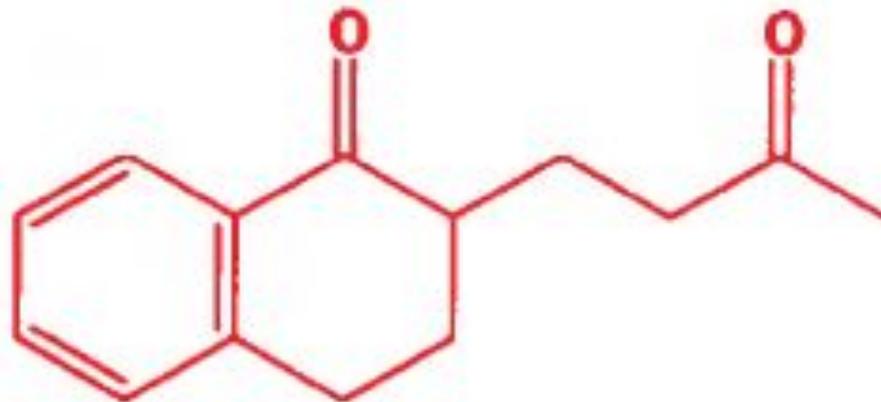
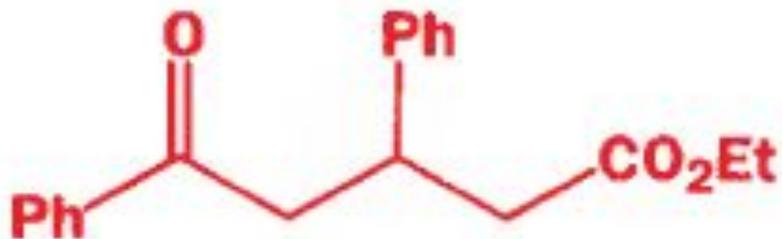
- Напишите продукты реакции:



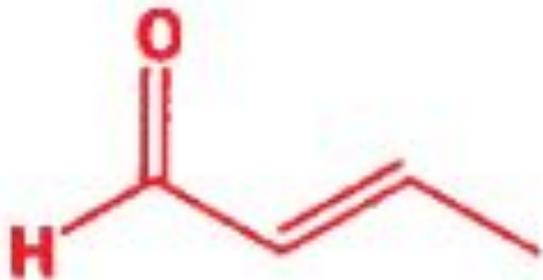
• Предложите исходные вещества для синтеза данных соединений в реакции Михаэля:



- Предложите по два варианта исходных веществ для синтеза данных соединений в реакции Михаэля:



- Предложите схему взаимодействия, учитывая, что образуется циклический шестичленный продукт ($C_{10}H_{14}O_3$):



основание