

ივანე ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ქიმიის დეპარტამენტი

IV სემესტრის დოქტორანტი

მარინა სოსელია

სემინარი

მიხაელის რეაქცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

საქ.ეროვნული აკად.წევრ. კორ.,

ქიმიის დეპარტამენტის ხელმძ.

სრული პროფესორი

შოთა სამსონია

ქიმიის დოქტორი

დავით ზურაბიშვილი

თბილისი

2014 წელი

სარჩევი

1) შესავალი	3
2) მიხაელის რეაქციის არსი.	3
3) ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის მექანიზმი.	4
4) ფუძის სიმძლიერის დამოკიდებულება რეაქციის მიმდინარეობაზე	5
5) გამხსნელის ეფექტი რეაქციის მიმდინარეობაზე.....	5
6) სუბსტრატის ეფექტი რეაქციის მიმდინარეობაზე	6
7) სხვა ნახშირბადული მიხაელის კატალიზატორები.....	7
8) ჰეტეროატომური დონორები მიხაელის რეაქციაში.....	7
9) აზა-მიხაელის რეაქცია	8
10) თიოლები როგორც მიხაელის დონორები.....	10
11) ასიმეტრული მიხაელის რეაქცია.....	10
12) გამოყენებული ლიტერატურა	12

შესავალი

მიხაელის რეაქცია ანუ იგივე მიხაელის მიერთება წარმოადგენს ნუკლეოფილურ მიერთების რეაქციას [1-2]. ის მიეკუთვნება შეუღლებული მიერთების ფართო კლასს. ის ერთ-ერთ ყველაზე გამოყენებითი რეაქციაა C-C მის ადვილი წარმოქმნისთვის [3]. თუმცა ის გამოიყენება ასევე ნახშირბადთან სხვა ჰეტეროატომის მიერთებისთვის, მაგალითად აზოტის ან გოგირდის ატომების მისაერთებლად. არსებობს ამ რეაქციის ბევრი ასიმეტრული ვარიანტი [4-5].

მიხაელის მიერთების რეაქცია წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ატომურ-ეკონომიურ მეთოდს დიასტერეოსელექტიური და ენანტიოსელექტიური C-C ბმის წარმოქმნისთვის [6-7]. მიხაელის რეაქცია ასევე წარმატებით გამოიყენება პოლიმერების სინთეზში [8].

მიხაელის მიერთების რეაქცია პირველად აღმოჩენილ იქნა 1887 წელს ამერიკელი მკვლევარის, არტურ მიხაელის მიერ. მან გამოიყენა დიეთილ მალონატი და შეიყვანა რეაქციაში დარიჩინის მჟავის ეთილის ეთერთან, რის შედეგადაც მიიღო პირველი მიხაელის პროდუქტი [9].

მიხაელის რეაქცია ორგანული სინთეზის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რეაქციაა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ლაბორატორიულ და სამრეწველო პრაქტიკაში პოლიფუნქციური ნაერთების მისაღებად.

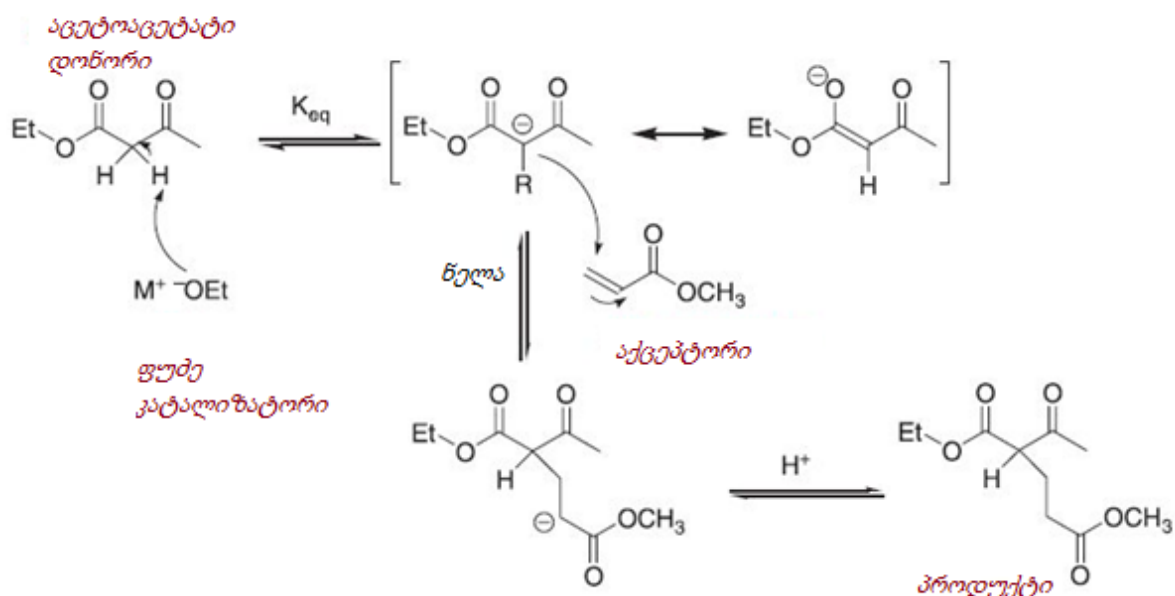
მიხაელის რეაქციის არსი.

მიხაელის რეაქცია მოიცავს ნუკლეოფილის, ე.წ. „მიხაელის დონორის“ მიერთებას გააქტივებულ ელექტროფილ ოლეფინთან, ე.წ. „მიხაელის აქცეპტორთან“, შედეგად მიიღება „მიხაელის პროდუქტი“. მიუხედავად იმისა, რომ მიხაელის მიერთების რეაქციის ქვეშ ძირითადად განიხილავენ ენოლური ნუკლეოფილის მიერთებას გააქტივებულ ოლეფინებთან, არსებობს ფუნქციური ჯგუფების ფართო სპექტრი, რომელიც შეიძლება განიხილებოდეს როგორც მიხაელის დონორი. მაგალითად ისეთი არა-ენოლური წარმოშობის ნუკლეოფილები, როგორებიცაა ამინები, თიოლები და ფოსფინები, ძალიან კარგად მონაწილეობენ მიხაელის რეაქციაში. მიხაელის აქცეპტორები როგორც წესი შეიცავენ ელექტრონოაქცეპტორულ და რეზონანსულად მასტაბილიზირებელ ჯგუფებს, რომლებიც ასტაბილიზირებენ ანიონურ შუალედურ პროდუქტს. მიხაელის აქცეპტორები რაოდენობრივად უფრო მეტია, ვიდრე დონორები, რადგან მრავლადაა ელექტროაქცეპტორული ჯგუფები, რომლებიც ხელს უწყობენ მიხაელის მიერთებას ოლეფინებთან და ალკინებთან. მიხაელის აქცეპტორებია: აკრილატები, აკრილონიტრილები, აკრილამიდები, მალეიმიდები, ალკილ მეტაკრილატები, ციანოაკრილატები, ვინილსულფონები, ვინილ კეტონები, ნიტრო ეთილენები, α , β - უჯერი ალდეჰიდები, ვინილ ფოსფონატები, აკრილონიტრილები, ვინილ პირიდინები, აზო და β - კეტო აცეტილენები და აცეტილენის ჯგუფის შემცველი ეთერები და სხვა.

მიხაელის რეაქცია ძირითადად მიდის ფუძე გარემოში. ფუძეებად ჩვეულებრივად გამოიყენება ტუტე და ტუტემიწათა მეტალების ალკოჰოლატები, ჰიდრიდები, ჰიდროქსიდები და კარბონატები. ხოლო გამხსნელებად გამოიყენება ეთერები, დიოქსანი, ტეტრაჰიდროფურანი დიმეთილფორმამიდი, დიმეთილსულფოქსიდი და სხვა [8].

ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის მექანიზმი.

ერთ-ერთი ყველაზე კარგად ცნობილი ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის ტრანსფორმაცია არის ფუძით კატალიზებული ეთილ აცეტოაცეტატის მიერთება მეთილ აკრილატთან. რეაქცია თერმოდინამიკულად დამოკიდებულია ფუძის სიმძლიერეზე და აცეტოაცეტატის ბუნებაზე. რეაქციის პირველ ეტაპზე ხდება აცეტოაცეტატის დეპროტონირება ფუძით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ენოლატის ანიონი (მიხაელის დონორი) (სურ.1)

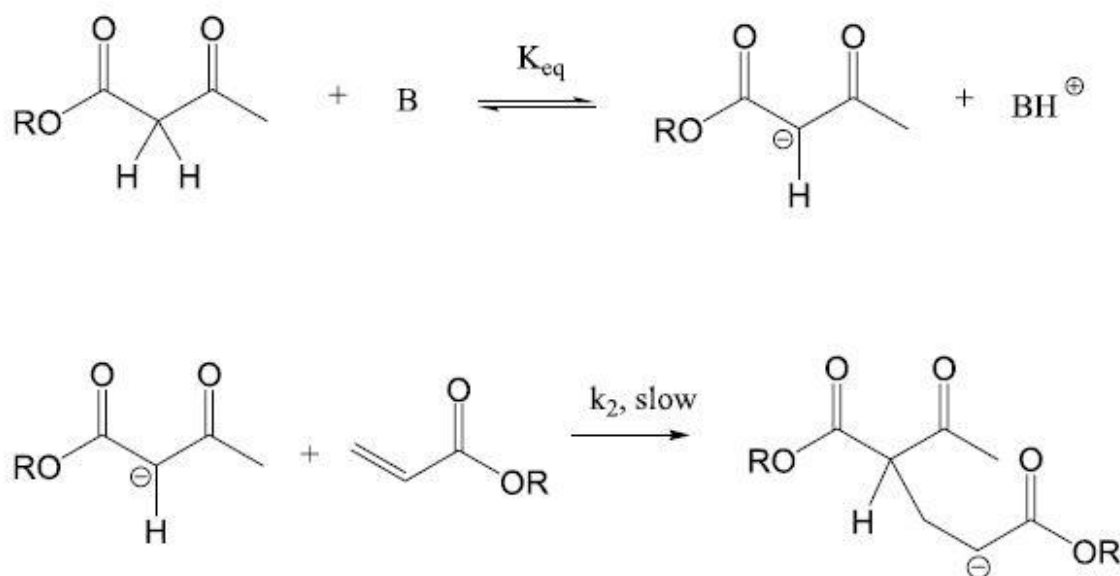


სურ.1 ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის ზოგადი მექანიზმის სქემა.

ენოლატის ანიონი შემდეგ რეაგირებს ოლეფინთან (მიხაელის აქცეპტორი) 1,4-მიერთებით. აკრილატის კარბონილი ასტაბილიზებს წარმოქმნილ ანიონს სანამ მოხდება პროტონის ტრანსფორმაცია. შეუღლებული მიერთების მთავარ მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს ენთალპიის ცვლილება, რომელსაც იწვევს p -ბმის შეცვლა σ -ბმით. ზუსტად ეს განაპირობებს 1,4-მიერთების უპირატესობას 1,2-მიერთების მიმართ.

სურათი 1 -ზე კარგად ჩანს, რომ რეაქციის სიჩქარის განმსაზღვრელი საფეხურია ენოლატის ანიონის შეტევა აქტივირებულ ოლეფინზე. უნდა აღინიშნოს, რომ პირველ მიხაელის მიერთების პროდუქტს კიდევ აქვს დარჩენილი აქტიური

მეთილენის წყალბადი, რომელიც შეიძლება შეუერთდეს მეორე აკრილატს (სურ 2)



სურ.2: მიხაელის რეაქციის მექანიზმის სქემა

ფუძის სიძლიერის დამოკიდებულება რეაქციის მიმდინარეობაზე.

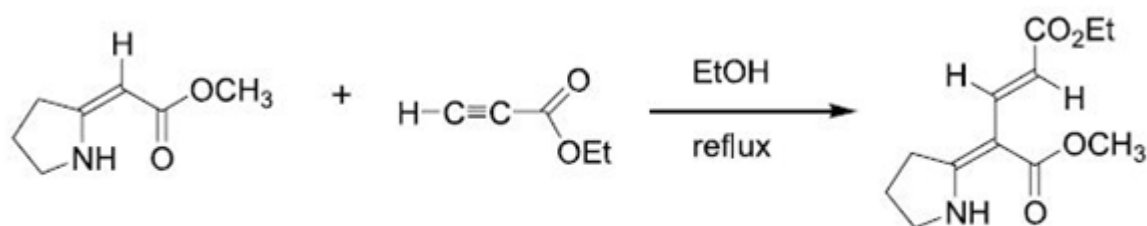
რეაქციის კინეტიკაზე დიდ გავლენას ახდენს კატალიზატორის ფუნქციის მქონე ფუძის ბუნება. ფუძე კატალიზატორის არჩევისას ძალიან მნიშვნელოვანია მიხაელის დონორის pK_a , რომელიც იმავე სიდიდის უნდა იყოს, როგორიცაა მისი შეუღლებული მჟავა. ძლიერი ფუძე, ისეთი როგორიცაა ტეტრამეთილგუანიდინი (pK_a 13,6) პროტონირებული ფორმით, კარგად გამოიყენება ენოლატის ნახშირბადული მიხაელის მიერთებისთვის, რადგან აცეტოაცეტატის ჯგუფის pK_a ასევე მაღალია ($\text{pK}_{a1} = 12$, $\text{pK}_{a2} = 13,6$). ფუძე კატალიზი არ არის ხელსაყრელი ამინების შემთხვევაში, აზოტის ატომის ძლიერი ნუკლეოფილობის გამო, ხოლო თიოლების შემთხვევაში სუსტი ფუძე საკმარისია რეაქციისთვის [8].

გამხსნელის ეფექტი რეაქციის მიმდინარეობაზე.

ნახშირბადული მიხაელის რეაქციისთვის ძირითადად იყენებენ მეთანოლს, ეთანოლს, დიეთილის ეთერს, ტეტრაჰიდროფურანს, ბენზოლს, ქსილოლს, დიოქსანს ან ამ გამხსნელების ნარევს. თავდაპირველად, ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის წარმართვისთვის იყენებდნენ პროტონულ გამხსნელებს, რომ მოეხდინათ პროტონის სწრაფი ტრანსფორმაცია და დაესტაბილიზებინათ დამუხტული შუალედური ნაერთი, თუმცა, შლესინგერის ჯგუფმა გამოიკვლია, რომ რეაქცია შეიძლება მაღალი გამოსავლით მიმდინარეობდეს აპროტონულ გამხსნელშიც [10-12]. გამხსნელის არჩევა ძლიერ არის დამოკიდებული კატალიზატორის, დონორის და აქცეპტორის ხსნადობაზე და ასევე თანამდე რეაქციის მგრძნობელობაზე. თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში მიხაელის რეაქცია მიმდინარეობს გამხსნელის გარეშე [13]

სუბსტრატის ეფექტი რეაქციის მიმდინარეობაზე

ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის საწყისი საფეხური არის აქტიური მეთილენის პროტონის დეპროტონირება. აქედან გამომდინარე, სისტემაში უნდა არსებობდნენ ისეთი დონორები, რომლებიც ასტაბილიზირებენ წარმოქმნილ უარყოფით მუხტს. ასეთი ფუნქციური ჯგუფებია: კეტონები, ალდეჰიდები, ნიტრილები, ამიდები, მალონატები და აცეტოაცეტატები. ძალიან დიდი მნიშვნელობა აქვს შესაბამისი დონორის და ფუძის შერჩევას და ასევე რეაგენტების pKa. ძლიერმა ფუძეებმა, როგორებიცაა ჰიდროქსიდი და მეთოქსიდი, შეიძლება გამოიწვიონ გვერდითი რეაქციები, მაგალითად, ეთერის ჰიდროლიზი, ასე რომ სასურველია არანუკლეოფილური ფუძეების არჩევა. ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის აქცეპორებად ძირითადად იყენებენ ოლეფინებს, რომლებიც აქტივირებულია ნუკლეოფილური შეტევისთვის. ნუკლეოფილის შეტევის შედეგად წარმოქმნილი ანიონი უნდა იყოს სტაბილური რომ წარიმართოს რეაქცია. ამრიგად, ყველაზე ფართოდ იყენებენ α , β - უჯერ კარბონილურ ნაერთებს, აქცეპტორის რეაქციისუნარიანობა ეცემა, თუ ის შეიცავს ელექტორულად მდიდარ ჩანაცვლებლებს, როგორებიცაა ალკილი, არილი ან კარბოეთოქი ჩანაცვლებული ოლეფინები. აქ ასევე მნიშვნელოვანია სტერიული ფაქტორი, რაც უფრო დიდია α და β მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ჯგუფები, მით უფრო ძნელად მიმდინარეობს მიხაელის რეაქცია. აქცეპტორებს შორის რეაქციისუნარიანობის განსხვავება მოითხოვს ასევე მიხაელის დონორების ნუკლეოფილობას შორის განსხვავებას. მაგალითად, ალკილ მეტაკრილატები არიან მეტნაკლებად სუსტი მიხაელის აქცეპტორები, ამგვარად, მათთან მიხაელის მიერთებისთვის ხელსაყრელია ძლიერი ნუკლეოფილები, როგორიცაა კარბანიონი. უფრო კარგი აქცეპტორებისთვის, მაგალითად ალკილ აკრილატებისთვის ან აკრილამინებისთვის გამოიყენება შედარებით სუსტი ნუკლეოფილები - ამინები ან თიოლები (სურ.3).

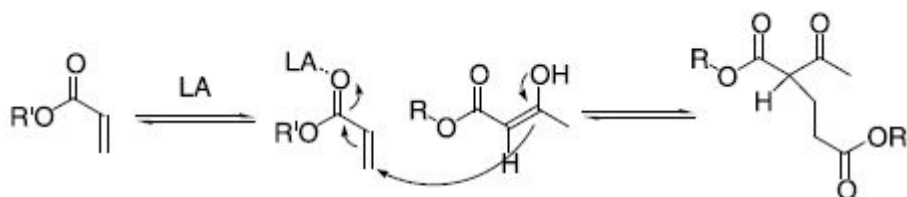


სურ.3: მიხაელის რეაქცია ალკენის აქცეპტორის მონაწილეობით

ელექტრონულად მდიდარი ენამინები ადვილად ურთიერთქმედებენ გააქტივებულ ალკინებთან მდულარე ეთანოლში [14]. ალკინებთან მიხაელის რეაქციის პროდუქტებს აქვთ უჯერი ნაერთების სტერეოქიმიის შესაძლებლობები და დიჩანაცვლებული ალკინური აქცეპტორების სტერეოქიმიური მიერთების შესაძლებლობა.

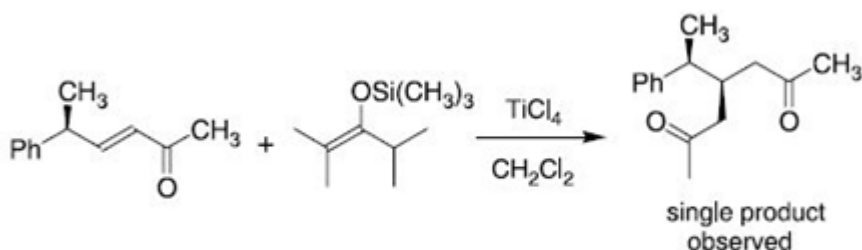
სხვა ნახშირბადული მიხაელის კატალიზატორები.

მიუხედავად იმისა, რომ ნახშირბადული მიხაელის რეაქციისთვის იყენებენ ფუძე კატალიზატორებს, მიერთების რეაქცია შეიძლება ასევე წარიმართოს მჟავა კატალიზატორების გამოყენებით, კერძოდ კი ლუისის მჟავების თანაობისას. ცნობილია რეაქციის ინიცირება ბორის ტრიფტორიდის, ალუმინის და თუთიის ქლორიდის გამოყენებით [15]. ამ შემთხვევაში ლუისის მჟავა უკავშირდება აკრილატის კარბონილს და ააქტიურებს ოლეფინს (სურ 4).



სურ.4 მიხაელის რეაქცია ლუისის მჟავების მონაწილეობით

წარმოქმნილი კომპლექსი შემდეგ უტევს ნუკლეოფილს იგივე პროდუქტის წარმოქმნით, რაც ფუძე კატალიზის შემთხვევაში. ლუისის მჟავების კომპლექსებს მეცნიერები იყენებენ წლების განმავლობაში, განსაკუთრებით ენანტიოსელექტიური მიერთებისთვის. მაგალითად, ჰითოქოქის ჯგუფმა აჩვენა, რომ სილილ ენოლატები ენანტიოსელექტიურად მოქმედებენ α , β - უჯერ კეტონებთან TiCl_4 თანაობისას (სურ 5) [16].



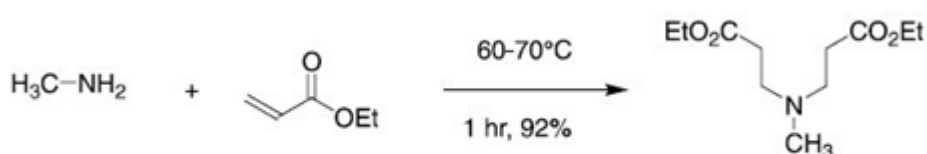
სურ.5: სტერეოსელექტიური მიხაელის რეაქცია ენონის და სილილ ენოლატს შორის TiCl_4 -ის თანაობისას.

ჰეტეროატომური დონორები მიხაელის რეაქციაში.

ნახშირბადის შემცველი ნუკლეოფილები წარმოადგენენ მხოლოდ დონორების ერთ კლასს მიხაელის მიერთების რეაქციაში. არსებობენ ასევე ჰეტეროატომური ნუკლეოფილები, რომლებიც შეიცავენ ასევე აზოტს, გოგირდს, ჟანგბადს და ფოსფორს. ძალიან საინტერესოა აზა და თიო მიხაელის მიერთების რეაქციები, რადგან აზოტის და გოგირდის შემცველი ნუკლეოფილები მრავლადაა ბიოლოგიურ სისტემებში. განვიხილოთ აზა და თიო მიხაელის მიერთების რეაქციები და მათი პირობები [8].

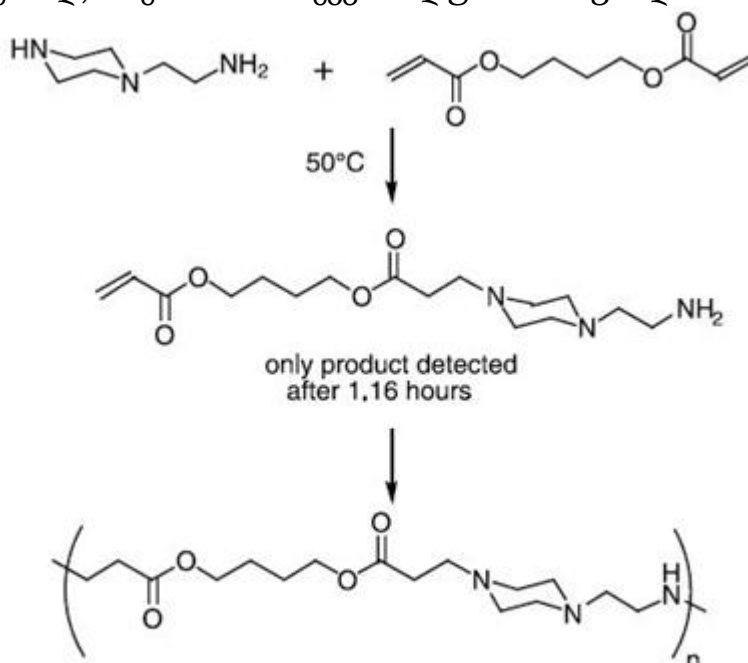
აზა-მიხაელის რეაქცია

აზოტის დონორული ჯგუფის, როგორც ნუკლეოფილის არსებობას მიხაელის მიერთების რეაქციაში მივყავართ აზა-მიხაელის რეაქციამდე. რადგან ამინები მოქმედებენ როგორც დონორები და ასევე როგორც ფუძეები, ამ რეაქციაში კატალიზატორად ფუძის გამოყენება აღარ არის საჭირო. პირველადი ამინებს შეუძლიათ რეაქციაში შევიდნენ აქცეპტორების ორ ეკვივალენტურ რაოდენობასთან მეოთხეული ამინების წარმოქმნით. მეთილამინის ურთიერთქმედების რეაქცია ეთილ აკრილატთან მეოთხეული ამინის ძალიან კარგი გამოსავლით მოცემულია სურ 6-ზე. [17].



სურ.6: აზა-მიხაელის რეაქცია მეთილ ამინისა და ორი ეკვივალენტი ეთილაკრილატის მონაწილეობით.

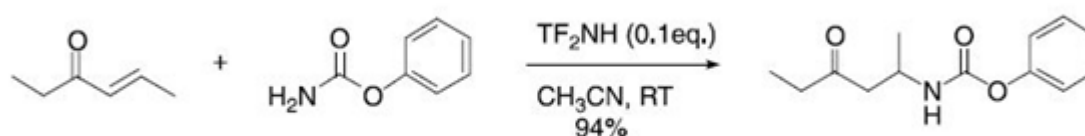
აზა-მიხაელის რეაქციაში, მეორეული ამინები უფრო ნუკლეოფილურებია, ვიდრე პირველადი ამინები და შესაბამისად უფრო აქტიურებია. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ეს დამოკიდებულია ამინის ელექტრონულ და სტერიულ გარემოცვაზე. მაგალითად, 1,4-ბუტანდიოლ დიაკრილატი რეაქციაში შეიყვანეს 1-(2-ამინოეთილ)პიპერაზინთან ეკვიმოლური თანაფარდობით (სურ. 7) [18]



სურ.7: მეორადი ამინის მაღალი რეაქციისუნარიანობა აზა-მიხაელის რეაქციაში

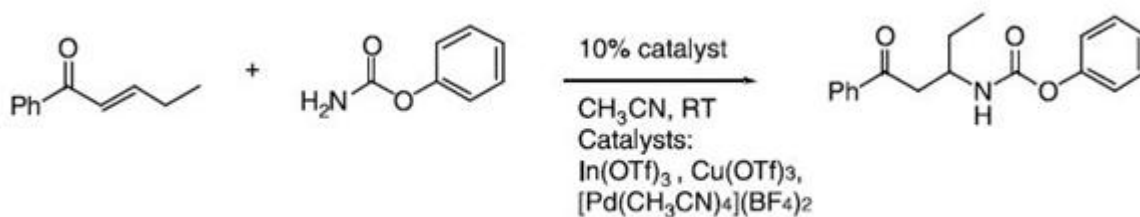
ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე ნაჩვენები იქნა, რომ პიპერაზინის ბურთვში არსებული მეორეული ამინი შევიდა რეაქციაში და მხოლოდ ხანგრძლივი რეაქციის დროს მოხდა პირველადი ამინის შესვლა რეაქციაში, რასაც მოყვა პოლიმერიზაცია.

ინტენსიურად არის შესწავლილი ასევე მჟავით კატალიზებული აზა-მიხაელის რეაქცია. სპენსერი და მისი თანაავტორების მიერ განსაზღვრულ იქნა ზოგადი და ეფექტური გზა კარბამატების (NHCOOR) რეაქციისა α , β -უჯერ კარბონილურ ნაერთებთან (სურ.8), რასაც მიყვავართ შემდეგ β -ამინო მჟავების წინამორბედთან [19].



სურ.8: მჟავით კატალიზებული აზა-მიხაელის რეაქცია.

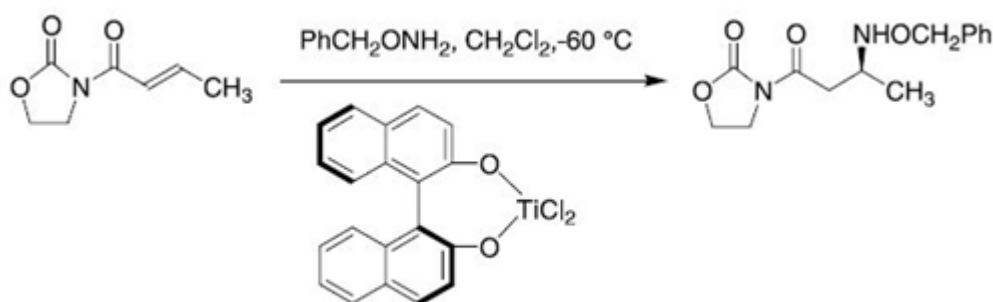
ლუისის მჟავები ასევე გამოყენებულ იქნა აზა-მიხაელის რეაქციაში (სურ.9)



სურ.9: ლუისის მჟავით კატალიზებული აზა-მიხაელის რეაქცია

ამ რეაქციის მექანიზმი ანალოგიურია ნახშირბადული მიხაელის რეაქციის მექანიზმისა, სადაც ლუისის მჟავა უკავშირდება α , β -უჯერი ოლეფინის კარბონილს. თუმცა, სპენდერმა აჩვენა, რომ სუსტი ამინური ნუკლეოფილის შემთხვევაში, რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი ბრენსტედის მჟავები აკატალიზებენ რეაქციას [19].

β -ამინო კარბონილური ნაერთების წარმოქმნის შესაძლებლობა ძალზედ მნიშვნელოვანია ფარმაცევტულ და ბუნებრივი ნაერთების სფეროში. აზა-მიხაელის რეაქცია წარმოადგენს ზუსტად ასეთი ნაერთების მიღების საკვანძო რეაქციას. იონგენსენმა პირველმა შემოგვთავაზა ენანტიოსელექტიური შეუღლებული ამინების მიერთების რეაქცია (სურ.10) [17].



სურ.10: სტერეოსელექტიური აზა-მიხაელის რეაქცია

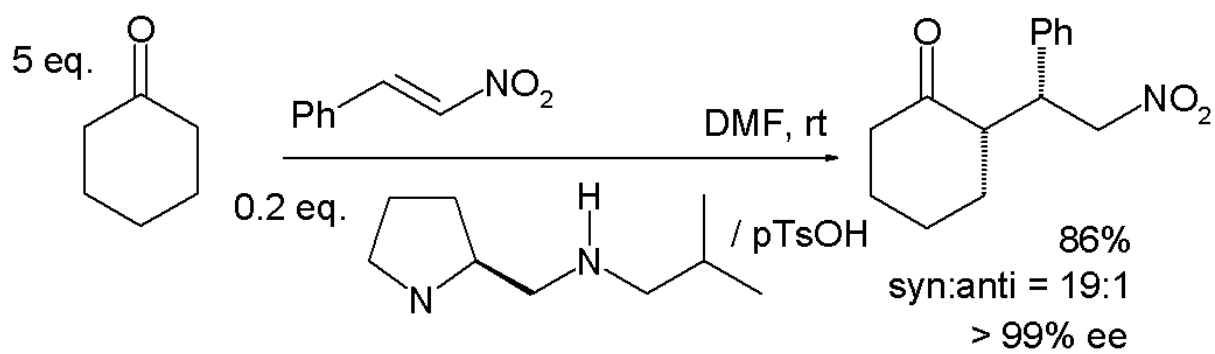
თიოლები როგორც მიხაელის დონორები.

თიოლები ასევე წარმატებით გამოიყენება როგორც ჰეტეროატომური დონორები მიხაელის რეაქციაში. ზემოთ მოხსენიებული ბევრი რეაქცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას ასევე თიოლების მიერთების რეაქციისთვის აქტივირებულ ოლეფინებთან. ზოგადად, თიოლები უფრო ნუკლეოფილურებია, ვიდრე ამინები, თუმცა ამ შემთხვევაში მათი დეპროტონირებისთვის კატალიზატორებად მაინც იყენებენ ფუძეებს მათი შედარებით მაღალი მჟავური ბუნების გამო. თიოლური-მიხაელის მიერთების რეაქციის სიჩქარე იზრება pH-ის ზრდასთან ერთად, რაც გამოწვეულია თიოლატის ანიონის კონცენტრაციის გაზრდით [20]. თიოლური ჯგუფი წარმოადგენს ძალზედ საჭრო მიხაელის დონორს ბიოილოგიურ სისტემებში, სადაც თიოლები შედის ცილების შემადგენლობაში ცისტეინის ნაშთის სახით. ერთ-ერთი მთავარი თანამდე რეაქცია თიოლური-მიხაელის მიერთების დროს არის დისულფიდური ბმის წარმოქმნა, რაც საჭიროებას ქმნის დამცავი ჯგუფების გამოყენებას. თიოლების ენანტიოსელექტიური მიხაელის რეაქცია მეტაკრილატებთან და სხვა 1-ალკილ აკრილატებთან მიმდინარეობს კატალიზატორად ჰირალური ლანთანიდების გამოყენებისას. ამ შემთხვევაში ენანტიომერული გამოსავალი აღწევს 90 %-ს [21].

ასიმეტრული მიხაელის რეაქცია.

ბოლო წლებში მეცნიერების ყურადღებას იქცევს მიხაელის ასიმეტრული მიერთების რეაქცია. ამ რეაქციების საერთო მეთოდი მოიცავს ქირალ-ფაზიანი კატალიზი, როგორიცაა ასიმეტრული Cinchona ალკალიდის მეოთხეული ამონიუმის მარილი, ან ორგანული კატალიზი, რომლის დროსაც გამოიყენება ენამინის ან იმინიუმის აქტივაცია პროლინის მეორეულ ქირალურ ამინებთან.

β-ნიტროსტირენისა და ციკლოჰექსანონის შორის რეაქციისას, ფუძე პროლინი მუშაობს შეუღლებულად პროტონულ მჟავასთან - P-ტოლუოლსულფომჟავასთან (სურ.11) [22]:



სურ.11. ასიმეტრიული მიხაელის რეაქცია.

ამ შემთხვევაში ცის მიერთება ჭარბობს 99%.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Little, R. D.; Masjedizadeh, M. R.; Wallquist, O.; McLoughlin, J. I. (1995). "The Intramolecular Michael Reaction". *Org. React.* **47**. pp. 315–552.
2. Mather, B.; Viswanathan, K.; Miller, K.; Long, T. (2006). "Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies". *Progress in Polymer Science* **31** (5): 487–531.
3. [Michael Addition | PharmaXChange.info](#)
4. Hunt, I. "[Chapter 18: Enols and Enolates – The Michael Addition reaction](#)". University of Calgary.
5. [Clayden, Jonathan](#); Greeves, Nick; [Warren, Stuart](#); [Wothers, Peter](#) (2001). *Organic Chemistry* (1st ed.). Oxford University Press
6. Ren-Qiang Mei and co-authors, Highly effective and enantioselective Michael addition of 4-hydroxycoumarin to α,β -unsaturated ketones promoted by simple chiral primary amine thiourea bifunctional catalysts, *Tetrahedron Letters* **52** (2011) 1566–1568.
7. Wei-Yi Chen a, Luo Ouyang , Rui-Ye Chen , Xin-Sheng Li , Enantioselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to 3-nitro-2H-chromenes catalyzed by chiral nickel complexes, *Tetrahedron Letters* **51** (2010) 3972–3974
8. Brian D. Mather, Kalpana Viswanathan, Kevin M. Miller, Timothy E. Long, Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies, *Prog. Polym. Sci.* **31** (2006) 487–531
9. Tokoroyama, T. (2010). "Discovery of the Michael Reaction". *European Journal of Organic Chemistry* **2010** (10): 2009–2016
10. Cregge RJ, Herrmann JL, Richman JE, Romanent RF, Schlessinger RH. The conjugate addition of a glyoxalate derived carbonyl anion equivalent and its application to the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett* 1973;14:2595–8.
11. Herrmann JL, Richman JE, Schlessinger RH. A highly reactive carbonyl anion equivalent derived from ethyl glyoxalate and its conjugate addition to Michael receptors. *Tetrahedron Lett* 1973;14:2599–602
12. Cregge RJ, Herrmann JL, Schlessinger RH. A versatile and reactive Michael receptor for the synthesis of 1,4 -dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett* 1973;14:2603–6.
13. Giovanna Bosica *, Jonathan Spiteri, Caroline Borg, Aza-Michael reaction: selective mono- versus bis-addition under environmentally-friendly conditions, *Tetrahedron* **70** (2014) 2449e2454
14. Wang MX, Miao WS, Cheng Y, Huang ZT. A systematic study of reaction of heterocyclic enamines with electrophilic alkynes: a simple and efficient route to 2-pyridinone-fused heterocycles. *Tetrahedron* 1999;55:14611–22.
15. Hauser CR, Breslow DS. Condensations. XII. A general theory for certain carbon—carbon condensations effected by acidic and basic reagents. *J Am Chem Soc* 1940;62:2389–92.

16. Heathcock CH, Uehling DE. Acyclic stereoselection. Part 34. Stereoselection in the Michael addition reaction. 4. Diastereofacial preferences in Lewis acid-mediated additions of enolsilanes to chiral enones. *J Org Chem* 1986;51:279–80.
17. Falborg L, Jørgensen KA. Asymmetric titanium-catalysed Michael addition of O-benzylhydroxylamine to α,β -unsaturated carbonyl compounds: synthesis of β -amino acid precursors. *J Chem Soc Perkin Trans 1 Org Bio Org Chem* 1996;23:2823–6.
18. Wu D, Liu Y, He C, Chung T, Goh S. Effects of chemistries of trifunctional amines on mechanisms of Michael addition polymerizations with diacrylates. *Macromolecules* 2004;37:6763–70.
19. Wabnitz TC, Yu JQ, Spencer JB. Evidence that protons can be the active catalyst in Lewis acid mediated hetero-Michael addition reactions. *Chem Eur J* 2004;10:484–93.
20. Rizzi SC, Hubbell JA. Recombinant protein-co-PEG networks as cell-adhesive and proteolytically degradable hydrogel matrixes. Part I: development and physicochemical characteristics. *Biomacromolecules* 2005;6:1226–38.
21. Emori E, Arai T, Sasai H, Shibasaki M. A catalytic Michael addition of thiols to α,β -unsaturated carbonyl compounds: asymmetric Michael additions and asymmetric protonations. *J Am Chem Soc* 1998;120:4043–4.
22. Jung ME. Stabilized nucleophiles with electron deficient alkenes and alkynes. In: Trost BM, editor. *Comprehensive organic synthesis*. Oxford: Pergamon; 1991.