Michaelova adicija

Ruklin, Paula

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:331927

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Paula Ruklin

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

MICHAELOVA ADICIJA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2017.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 7. srpnja 2017.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 22. rujna 2017.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK VII
§ 1. UVOD 8
§ 2. MICHAELOVA ADICIJA 10
2.1. Mehanizam Michaelove reakcije 10
2.1.1. Michaelova adicija u kiselim uvjetima 12
2.1.2. Tautomerizacija 13
2.2. Michaelovi donori i akceptori 15
2.3. Primjeri Michaelove adicije 16
2.4. Kontrola Michaelove reakcije 20
2.4.1. Kinetička i termodinamička kontrola 20
2.4.2. Struktura α,β–nezasićenog karbonilnog spoja 20
2.4.3. Vrsta nukleofila 21
2.4.4. Utjecaj otapala 21
2.5. Asimetrična Michaelova adicija 22
2.6. Mukaiyamina–Michaelova adicija 25
2.7. Primjena Michaelove adicije 27
2.7.1. Robinsonovo aneliranje 27
2.7.2. Dobivanje lijekova: diltiazem, kaliheamicin i kainična kiselina 28
2.7.3. Sinteza gliotoksina 31
2.7.4. Sinteza steroidnog hormona kortizona 32
2.7.5. Sinteza pesticida strihnina 33
2.7.6. Dobivanje polimera 34
2.8. Zaključak 34
§ 3. LITERATURNI IZVORI XXXVI

§ Sažetak

Michaelova adicija ili 1,4–adicija vrsta je nukleofilne adicije gdje dolazi do stvaranja ugljik–ugljik veze između α,β–nezasićenog karbonilnog spoja i nekog nukleofila.[1,3] Reaktanti u Michaelovoj adiciji još se nazivaju Michaelovi donori i Michaelovi akceptori.[2] Michaelov donor ima slobodni elektronski par na α–ugljikovom atomu kojeg donira za nastajanje veze s Michaelovim akceptorom, a Michaelov akceptor ima elektrofilan β–ugljikov atom koji prima elektronski par. Najpoznatiji Michaelovi donori su β–diketoni i β–ketoesteri, a Michaelovi akceptori su konjugirani sustavi poput α,β–nezasićenih aldehida, ketona, estera i dr.[2] Reakcija se odvija u četiri koraka: nastajanje nukleofila, vezanje nukleofila na α,β–nezasićeni karbonilni spoj, protoniranje međuprodukta te tautomerizacija enolnog oblika produkta u keton.[2] Na tijek same reakcije utječu vrsta nukleofila, struktura α,β–nezasićenog karbonilnog spoja, prisutnost otapala te temperatura.[3,4]

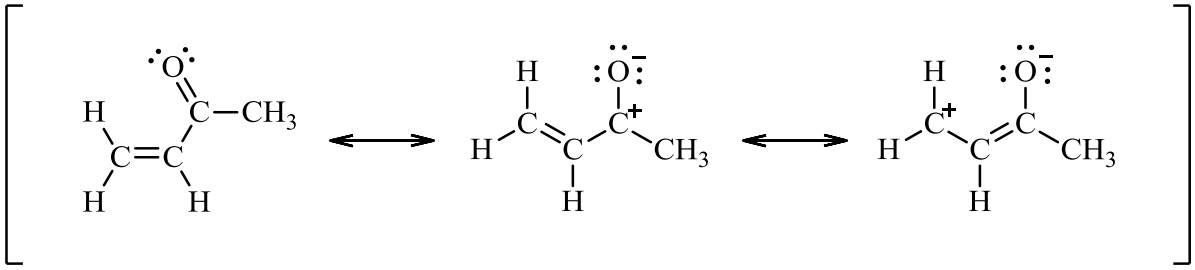
Za otkriće ove reakcije zaslužan je profesor Arthur Michael. Na temelju njegove reakcije razvijene su još dvije slične adicije: asimetrična Michaelova reakcija[7] i Mukaiyamina reakcija.[8] Za asimetričnu reakciju karakteristično je da koristi kiralni katalizator čija je uloga povećati stereoselektivnost reakcije. Osim što se koristi titanijev(IV) klorid kao katalizator, u Mukaiyaminoj reakciji dolazi do vezanja sililnog enolnog etera na aldehid ili keton.

Michaelova reakcija se koristi u pripravi mnogih spojeva: u sintezama lijekova (ditiazem, kaliheamicin, α–kainična kiselina),[10-13] u proizvodnji strihnina[16,17] (vrsta pesticida), za dobivanje steroidnog hormona kortizona[15] te u sintezi drugih spojeva (npr. gliotoksin).[14] Značajnu ulogu ima u proizvodnji polimera različitih molekulskih masa.[18] Također, Michaelova reakcija prvi je korak u procesu Robinsonovog aneliranja kojim se dobivaju kompleksne prstenaste strukture.[2]

§ 1. UVOD

U organskoj kemiji reakcije možemo podijeliti prema operacijskom prikazu reakcije i prema elektronskom karakteru reagensa. Prema operacijskom prikazu reakcije se dijele na adicije, eliminacije i supstitucije, a prema elektronskom karakteru reagensa mogu biti nukleofilne i elektrofilne. Tako je primjerice nukleofilna adicija reakcija u kojoj produkti nastaju vezanjem nukleofila na elektrofil. Nukleofil je reaktant koji je bogat elektronima i obično je neutralan ili negativno nabijen. Elektrofil je reaktant koji je siromašan elektronima te je uglavnom neutralan ili pozitivno nabijen.[1]

Postoji više vrsta nukleofilnih adicija, a jedna od njih je nukleofilna adicija na dvostruke veze α,β–nezasićenih karbonilnih spojeva. Ukoliko nukleofil napadne karbonilni ugljikov atom, tada se radi o 1,2–adiciji karakterističnoj za karbonilne spojeve. Međutim, kod α,β–nezasićenih karbonilnih spojeva kao posljedica rezonancije elektrofilan je i β–ugljikov atom (Slika 1). Ako nukleofil napadne elektrofilni β–ugljikov atom, onda je riječ o 1,4–adiciji.[2]



Slika 1. Rezonantne strukture koje prikazuju prijenos naboja između karbonilnog ugljikovog atoma i β–ugljikovog atoma

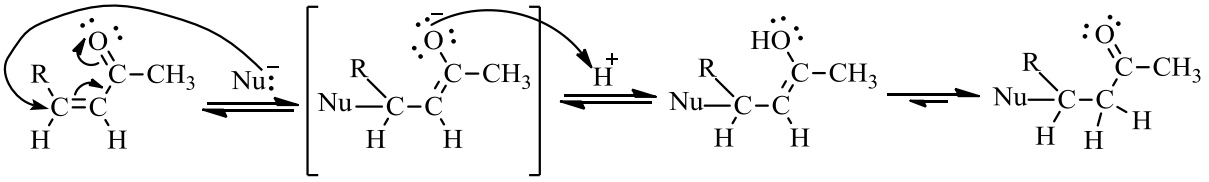
Nukleofilna adicija u kojoj se nukleofil najčešće veže na β–ugljikov atom α,β–nezasićenog karbonilnog spoja naziva se 1,4–adicija, Michaelova adicija ili konjugirana adicija. Naziv konjugirana adicija potječe od toga što je dvostruka ugljik–ugljik veza konjugirana s karbonilnom ili nekom drugom elektron-odvlačećom skupinom.[2] Kao nukleofil se najčešće koristi neki karbanion koji može donirati elektrone za stvaranje veze s elektrofilnim β–ugljikovim atomom.

Michaelova adicija ime je dobila po Arthuru Michaelu, američkom znanstveniku koji je prvi predstavio ovu reakciju 1887. godine. Rođen je sredinom 19. stoljeća u gradu Buffalo u saveznoj državi New York. Bio je samouk i nikada nije diplomirao. Međutim, radio je u laboratorijima s najboljim kemičarima toga doba, a to su bili August Wilhelm von Hofmann, Charles Adolphe Wurtz, Robert Wilhelm Eberhard Bunsen te Dmitry Ivanovich Mendeleyev. Kasnije je radio u svom privatnom laboratoriju zajedno sa suprugom Helen Abbott Michael koja je također bila kemičarka. Bio je profesor kemije na Sveučilištima Tufts i Harvard.[10]

§ 2. MICHAELOVA ADICIJA

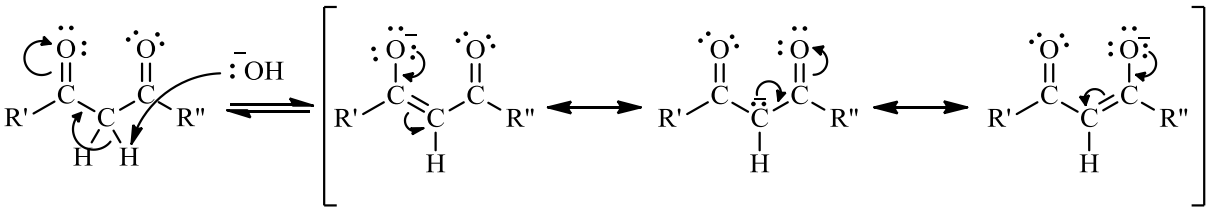
2.1. Mehanizam Michaelove reakcije

Mehanizam Michaelove odnosno1,4–adicije odvija se u nekoliko koraka (Slika 2). U prvom koraku dolazi do nastajanja karbaniona odnosno nukleofila koji se u drugom koraku veže na β–ugljikov atom α,β–nezasićenog karbonilnog spoja pri čemu nastaje rezonantno stabilizirani međuprodukt. U trećem koraku nastali međuprodukt se protonira dajući produkt u enolnom obliku. Zadnji korak je tautomerizacija odnosno pretvorba produkta iz enolnog oblika u stabilniji keto–oblik. Svaki taj korak je reverzibilan što znači da je i ukupna reakcija reverzibilna.



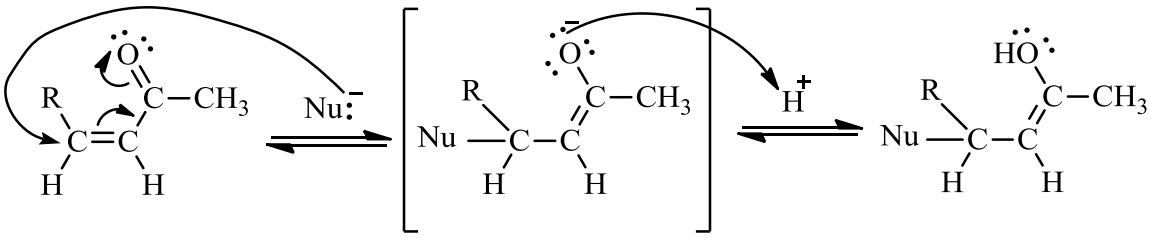
Slika 2. Prikaz općenitog mehanizma Michaelove reakcije

Svi reakcijski koraci uobičajeno se odvijaju u prisutnosti baze. Naime, da bi nastao karbanion, reagens mora otpustiti jedan vodikov ion odnosno proton, a da bi se to dogodilo u reakcijskoj smjesi mora postojati vrsta koja će taj vodikov ion vezati na sebe. Zbog toga se u otopinu dodaje neka baza (primjerice natrijev hidroksid, NaOH) koja će deprotonirati reagens kako bi nastao karbanion. S reagensa se otpušta proton koji je smješten na α–ugljikovu atomu u odnosu na karbonilnu ili neku drugu elektron-odvlačeću skupinu jer je taj proton najkiseliji. Kiselost se tumači kao sposobnost elektron-odvlačeće skupine da delokalizira negativan naboj konjugirane baze.[1] Otpuštanjem protona dobiva se karbanion odnosno nukleofil koji se rezonantno stabilizira (Slika 3).



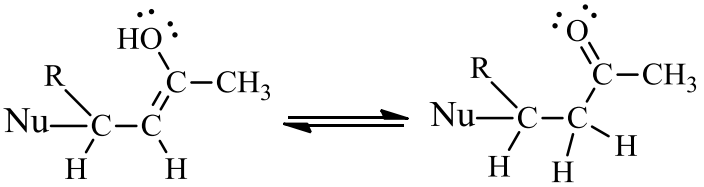
Slika 3. Prikaz deprotoniranja reagensa i prijenosa naboja između dvije karbonilne skupine i α-ugljikovog atoma

Nukleofil u drugom koraku napadne β–ugljikov atom karbonilnog spoja donirajući slobodni elektronski par za nastanak nove ugljik–ugljik veze (Slika 4). Pritom se π komponenta dvostruke veze između dva ugljikova atoma α,β–nezasićenog karbonilnog spoja cijepa, elektronski par se premješta i nastaje dvostruka veza između α–ugljikova atoma i karbonilnog ugljika. Paralelno s tim premještanjem elektronskog para, cijepa se dvostruka veza ugljik–kisik te se slobodni elektronski par premješta na kisikov atom. Nastali međuprodukt se u trećem koraku protonira odnosno dolazi do stvaranja veze između kisikova atoma koji ima slobodni elektronski par i vodikovog iona pri čemu nastaje produkt u enolnom obliku.



Slika 4. Prikaz vezanja nukleofila na α,β–nezasićeni karbonilni spoj i protoniranje međuprodukta

U posljednjem koraku dolazi do tautomerizacije enolnog oblika produkta u keto–oblik (Slika 5). Vodikov atom se premješta s karbonilnog kisika na α–ugljikov atom, cijepa se dvostruka veza između dva ugljika, a slobodni elektronski par se seli te nastaje ugljik–kisik dvostruka veza.

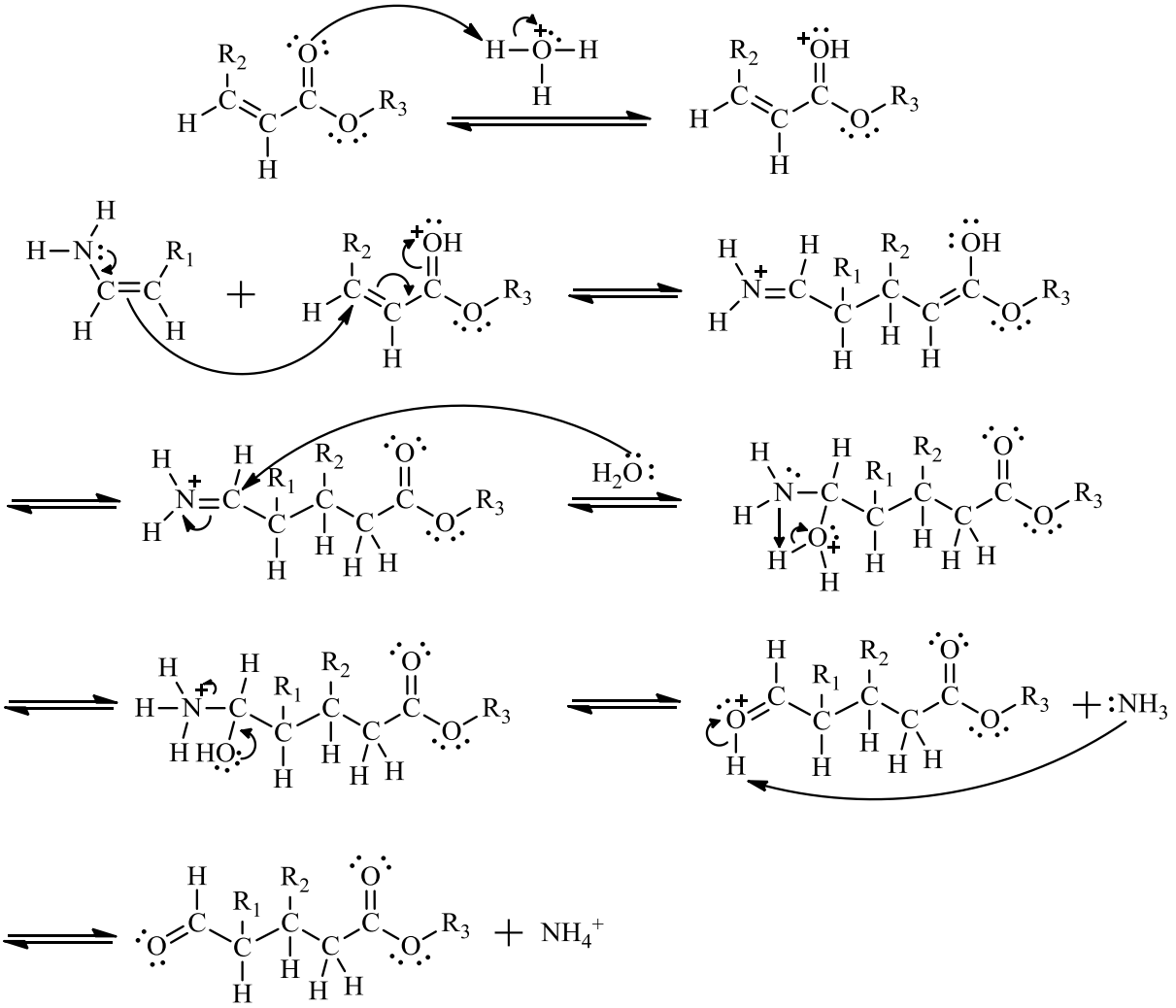


Slika 5. Tautomerizacija enolnog oblika u keto–oblik

2.1.1. Michaelova adicija u kiselim uvjetima

Iako se u većini slučajeva Michaelova adicija odvija u prisutnosti baze, reakcija je moguća i u kiselim uvjetima. U tim slučajevima Michaelov donor je najčešće enamin, a Michaelov akceptor je konjugirani ester.[1]

Na početku same sinteze dolazi do protoniranja konjugiranog estera. Nakon toga dolazi do nukleofilnog napada enamina na β–ugljikov atom protoniranog konjugiranog estera. Dobiveni međuprodukt ima dvostruke veze između karbonilnog ugljikovog atoma i α–ugljikovog atoma te između dušikovog i ugljikovog atoma pri čemu je dušikov atom pozitivno nabijen. Potom dolazi do tautomerizacije, a nakon toga do vezanja molekule vode na ugljikov atom pored dušika što dovodi do cijepanja π komponente dvostruke veze između dušika i ugljika. Nadalje dolazi do prijenosa vodika s karbonilne skupine na dušikov atom. Veza između dušikova i ugljikova atoma se cijepa te se oslobađa amonijak. Molekula amonijaka se protonira, a deprotoniranjem međuprodukta nastaje produkt δ–diketon (Slika 6).



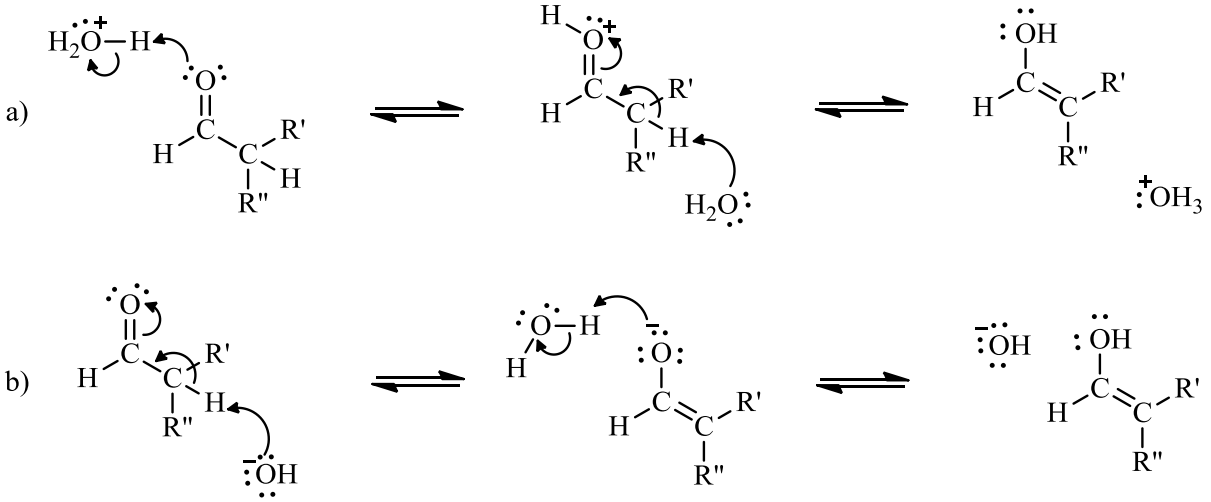
Slika 6. Prikaz mehanizma Michaelove adicije u kiselim uvjetima

2.1.2. Tautomerizacija

U Michaelovoj adiciji zadnji korak je reakcija tautomerizacije. Tautomerizacija, enolizacija ili keto–enolna tautomerija[1] ravnotežna je reakcija karakteristična za karbonilne spojeve koji u α–položaju u odnosu na karbonilnu skupinu imaju barem jedan vodikov atom uobičajeno vezan na ugljikov atom.[5] Oblici istog spoja prisutni u ravnoteži, keto–oblik i enolni oblik, strukturni su izomeri koji se nazivaju tautomeri. Enolni oblik nastaje premještanjem vodikovog atoma vezanog na α–ugljikov atom keto–oblika na karbonilni kisikov atom i stvaranjem dvostruke veze između karbonilnog ugljika i α–ugljikovog atoma. Keto–oblik nastaje tako da se vodikov atom vezan na karbonilnom kisikovom atomu enolnog oblika premjesti na α–ugljikov atom pri čemu dolazi do nastajanja dvostruke veze između

karbonilnog ugljika i kisika. Sama reakcija je intramolekulska[5] odnosno dolazi do prijenosa vodikovog atoma između dva atoma jedne molekule.

Tautomerizacija može biti katalizirana nekom kiselinom ili bazom, ali pritom ne dolazi do promjene pH otopine. Ukoliko se karbonilni spoj nalazi u keto–obliku i reakcija je kiselo katalizirana (primjerice s H_3O^+), proton s H_3O^+ će se premjestiti na karbonilni kisik, a dvostruka veza će i dalje biti ostvarena između karbonilnog kisika i karbonilnog ugljika. U slijedećem koraku će molekula vode vezati na sebe proton s α–ugljikovog atoma, a slobodni elektronski par će se premjestiti i nastat će dvostruka veza između karbonilnog ugljikovog atoma i α–ugljikovog atoma. Istovremeno će se pocijepati dvostruka veza ugljik–kisik, slobodni elektronski par će se premjestiti na elektronegativniji atom kisika i nastat će produkt u enolnom obliku (Slika 7a). Međutim, ako je reakcija bazno katalizirana (primjerice s OH^-) i karbonilni spoj je u keto–obliku, doći će do nukleofilnog napada baze na proton na α–ugljikovom atomu. Slobodni elektronski par će se premjestiti između karbonilnog ugljika i α–ugljikovog atoma što će rezultirati nastajanjem dvostruke veze, ali će se pocijepati dvostruka veza ugljik–kisik i slobodni elektronski par će biti lokaliziran na kisikovom atomu. Na kraju će doći do protoniranja kisikova atoma i produkt će biti u enolnom obliku (Slika 7b).[5]

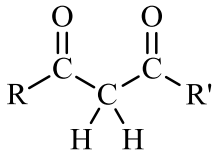
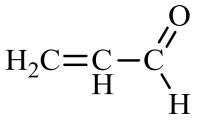
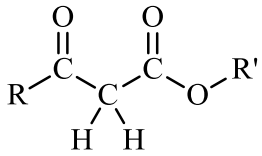
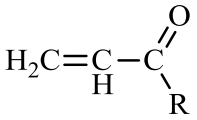
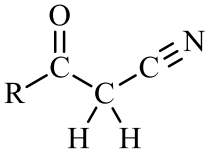
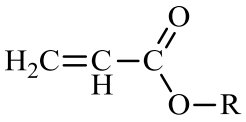
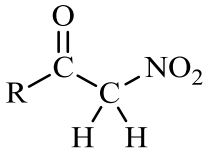
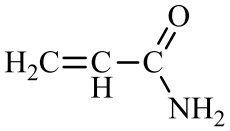
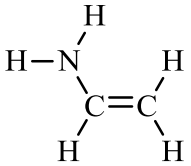
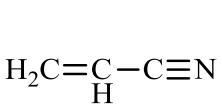
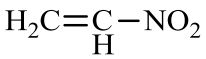


Slika 7. Tautomerizacija: a) u kiselim uvjetima; b) u prisutnosti baze

2.2. Michaelovi donori i akceptori

Michaelova adicija primjenjiva je na velik broj organskih spojeva te je zbog toga iznimno korisna reakcija. Spojevi koji doniraju elektronski par za nastajanje veze, odnosno nukleofili, Michaelovi su donori, a spojevi koji primaju elektronski par, elektrofili, nazivaju se Michaelovi akceptori (Tablica 1).[2]

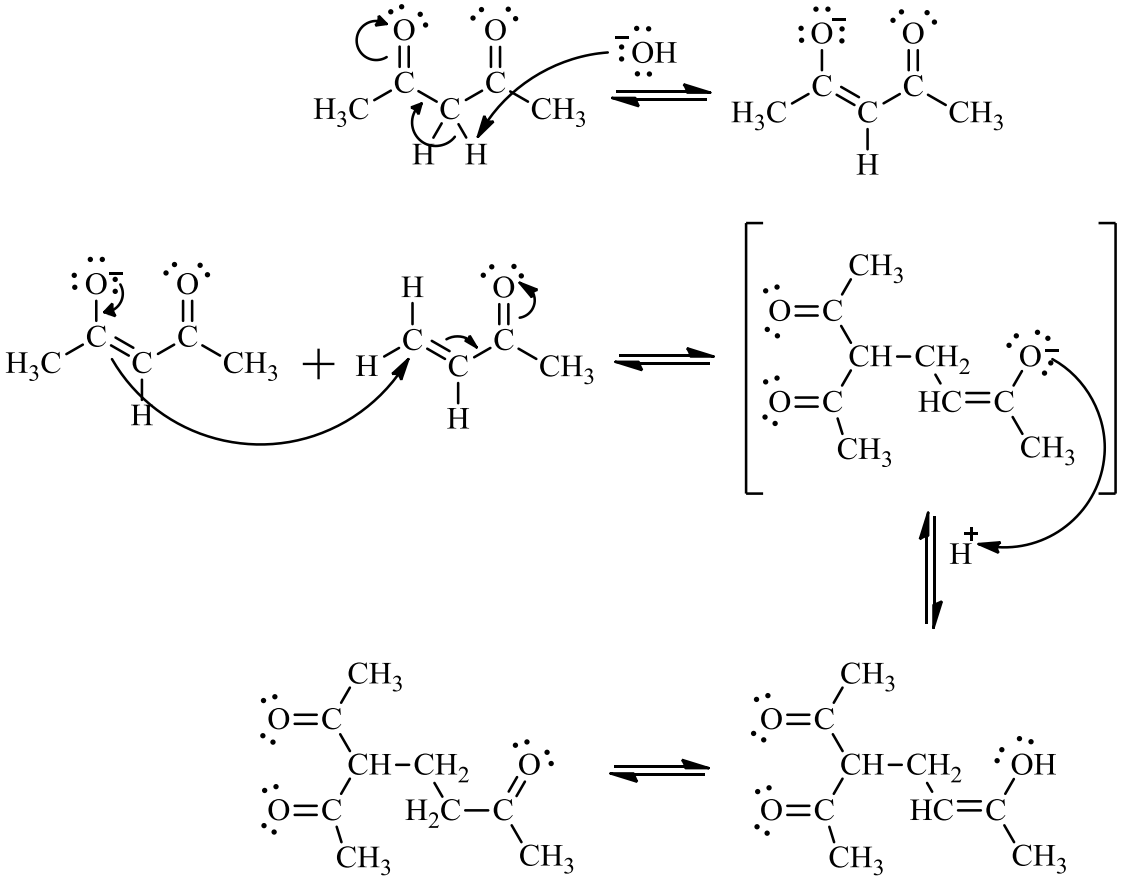
Tablica 1. Najčešće korišteni Michaelovi donori i akceptori.

Michaelovi donori		**Michaelovi akceptori**	
strukture	nazivi	strukture	nazivi
	β–diketon		konjugirani aldehid
	β–ketoester		konjugirani keton
	β–ketonitril		konjugirani ester
	α–nitroketon		konjugirani amid
	enamin		konjugirani nitril
			nitroetilen

Raznim kombinacijama Michaelovih donora i akceptora može se dobiti jako veliki broj različitih produkata. Iako će se ti produkti uvelike razlikovati, ipak će imati dvije stvari zajedničke: u keto–obliku neće imati dvostruku ugljik–ugljik vezu, ali će imati novu ugljik–ugljik vezu ostvarenu između Michaelova donora i Michaelova akceptora.

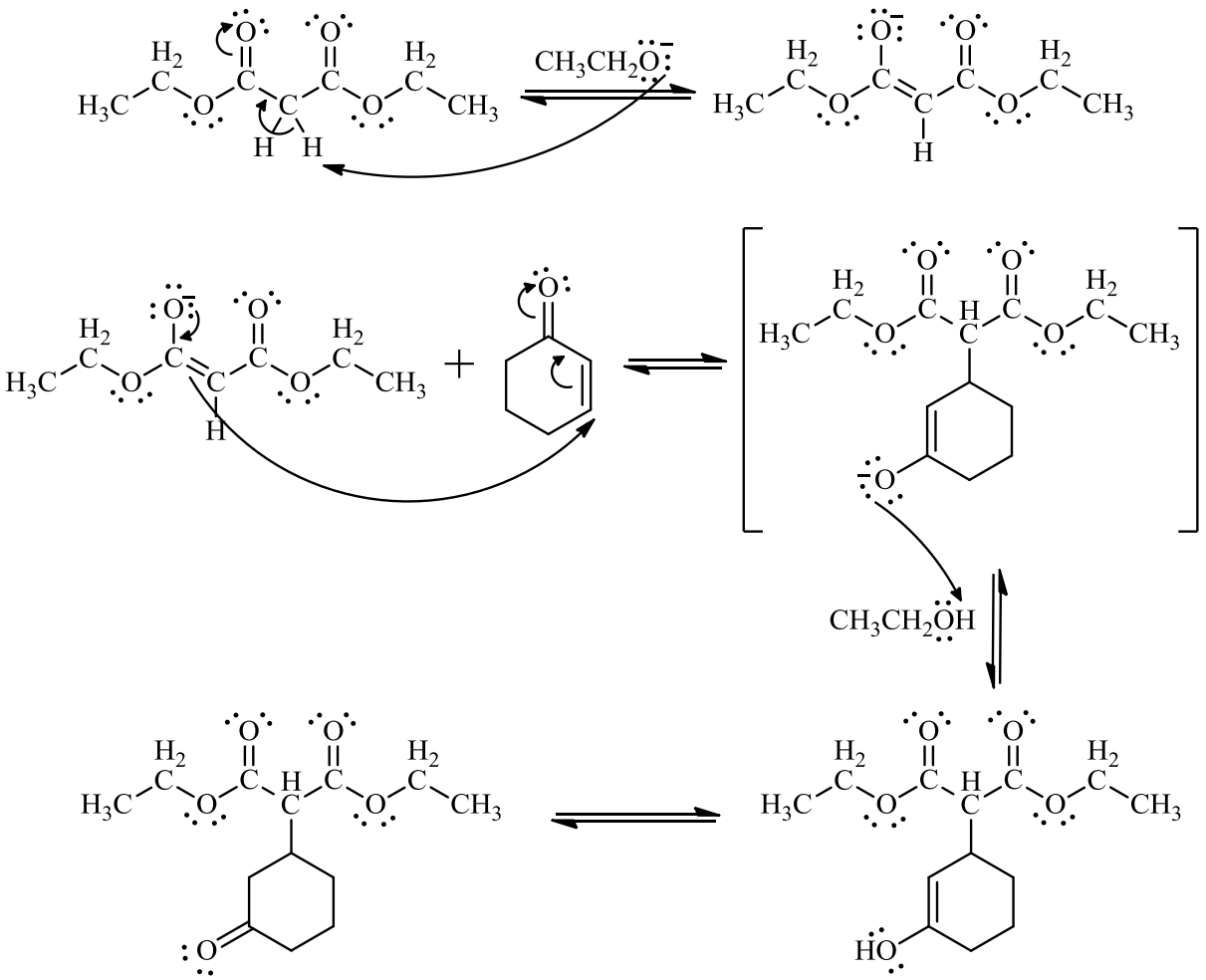
2.3. Primjeri Michaelove adicije

U većini slučajeva u Michaelovoj reakciji se kao karbanioni koriste enolati. Enolati se najčešće dobivaju iz β–diketona i drugih pogodnih struktura kako je istaknuto u Tablici 1, a dobri su nukleofili jer su stabilni i slabe su baze. Najčešće reagiraju s α,β–nezasićenim karbonilnim spojevima.[3] Mehanizam reakcije konkretno možemo objasniti na reakciji pentan-2,4-diona (acetilacetona) i but-3-en-2-ona (metil-vinil-ketona) uz prisutnost baze natrijeva hidroksida (Slika 8). Baza nukleofilno napada kiseli α–vodikov atom metilenske skupine pri čemu nastaje enolatni anion pentan-2,4-diona. Enolatni anion se rezonantno stabilizira, a slobodni elektronski par delokaliziran je između α–ugljikovog atoma i dva atoma kisika. Potom dolazi do nukleofilne adicije enolatnog aniona na β–ugljikov atom but-3-en-2-ona. Nastat će međuprodukt koji će također biti rezonantno stabiliziran. Protoniranjem međuprodukta nastaje enolni oblik produkta koji se na kraju tautomerizira u keto–oblik.



Slika 8. Mehanizam Michaelove reakcije između acetilacetona i metil-vinil-ketona

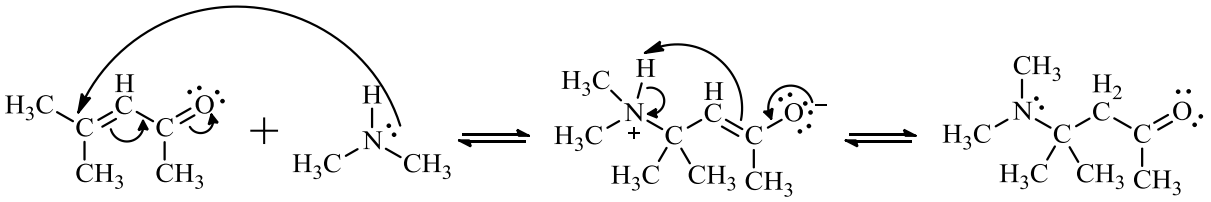
Michaelova adicija može se primijeniti i kod cikličkih α,β–nezasićenih karbonilnih spojeva. Jedan takav primjer je reakcija između dietil-malonata i cikloheks-2-en-1-ona pri čemu se kao baza koristi natrijev etoksid (Slika 9). Prvo će nastati karbanion dietil-malonata koji će se onda u slijedećem koraku nukleofilno adirati na cikloheks-2-en-1-on. Međuprodukt će se rezonantno stabilizirati, a onda će se protonirati. Nastali produkt je u enolnom obliku te će potom tautomerizacijom prijeći u stabilniji keto–oblik.



Slika 9. Mehanizam Michaelove adicije između dietil-malonata i cikloheks-2-en-1-ona u prisutnosti baze natrijeva etoksida

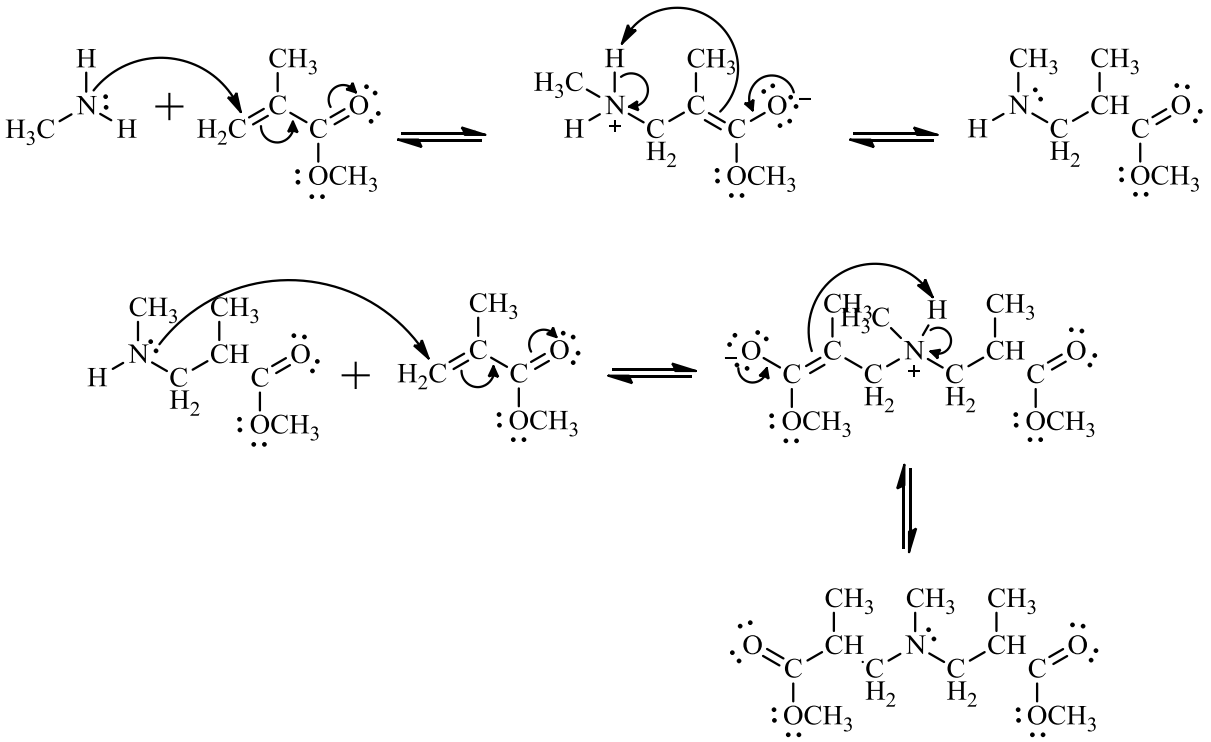
U prethodno navedenim reakcijama kao nukleofili su se koristili spojevi koji su bili negativno nabijeni. Međutim, nukleofili mogu biti i neutralni spojevi, kao što su primjerice amini.[4] Primjer takve reakcije je adicija *N*-metilmetanamina (dimetilamin) na 4-metilpent-3-en-2-on (Slika 10). Dušikov atom, koji ima slobodni elektronski par, vezat će se na β–ugljikov atom navedenog karbonilnog spoja. Nastali međuprodukt imat će negativan naboj na karbonilnom kisiku, dvostruku vezu između karbonilnog i α–ugljikovog atoma te pozitivan naboj na dušiku. Veza između vodika i dušika se zatim cijepa, pri čemu se elektronski par premješta na dušik koji je elektronegativniji, a vodik se veže na α–ugljikov atom. Istovremeno će nastati dvostruka veza između kisika i karbonilnog ugljikovog atoma, odnosno konačni produkt reakcije 4-(*N*,*N*-dimetiamino)-4-metilpentan-2-on. U nekim slučajevima može se dogoditi da se vodikov atom ne prenese izravno na α–ugljikov atom, već se prvo veže na neku

bazu koja ga kasnije otpušta i tek tada se veže na određeni ugljikov atom. S obzirom da je dimetilamin pri sobnoj temperaturi u plinovitom obliku, reakcija se mora provoditi u zatvorenom sustavu i pri određenim uvjetima kako bi se dobio navedeni produkt.[4]



Slika 10. Mehanizam Michaelove adicije između 4-metilpent-3-en-2-ona i dimetilamina

U slučajevima kada je nukleofil primarni amin, on može otpustiti dva protona i umjesto njih može vezati dva α,β–nezasićena karbonilna spoja.[4] Primjer ovakve vrste reakcije u kojoj se uzastopno odvijaju dvije Michaelove adicije događa se između *N*-metilamina i dvije molekule metil 2-metilprop-2-enoata (Slika 11).



Slika 11. Mehanizam dvostruke Michaelove adicije

2.4. Kontrola Michaelove reakcije

2.4.1. Kinetička i termodinamička kontrola

Kao što je već ranije spomenuto, kod α,β–nezasićenih karbonilnih spojeva osim konjugirane 1,4–adicije (Michaelove adicije) može se događati i 1,2–adicija. U nekim uvjetima odvijat će se jedna, a u nekim druga vrsta adicije. Stoga je jako bitno dobro paziti na uvjete reakcije.

Ukoliko su u reakcijskoj smjesi neravnotežni uvjeti, prevladavat će 1,2–adicija koja je brža od 1,4–adicije (kinetička kontrola). S obzirom da je karbonilni ugljikov atom elektrofilniji od β–ugljikovog atoma, on će više privlačiti nukleofil te će doći do stvaranja 1,2–adicijskog produkta.[3]

U kinetički kontroliranim uvjetima, odvijanje jedne ili druge reakcije ovisit će o nukleofilu. Ako se kao nukleofil koristi jaka baza, ravnoteža će biti pomaknuta prema nastajanju 1,2–adicijskog produkta. S druge strane, ako je nukleofil slaba baza, ravnoteža se pomiče prema nastanku 1,4–adicijskog produkta. Iako je 1,4–adicija sporija, produkt dobiven tom vrstom adicije stabilniji je od 1,2–adicijskog produkta.[3] Također, ovdje veliku ulogu ima i temperatura. Kod 1,2–adicije nije potrebno povisiti temperaturu jer se sama reakcija dovoljno brzo odvija. Međutim, kod 1,4–adicije treba reakcijsku smjesu zagrijati na određenu temperaturu kako bi se reakcija brže odvijala.[3]

Osim kinetičke kontrole, reakcija se može i termodinački kontrolirati. U tako kontroliranim uvjetima, uz slabu bazu kao nukleofil, ravnoteža će više biti na strani produkta 1,4–adicije. Produkt 1,4–adicije je stabilniji jer ima dvostruku vezu između ugljikova i kisikova atoma, dok je produkt 1,2–adicije s dvostrukom vezom između dva ugljikova atoma manje stabilan. Razlog zašto je prvi produkt stabilniji od drugoga je taj što je ugljik–kisik dvostruka veza jača od ugljik–ugljik dvostruke veze. Kisik je elektronegativniji od ugljika te se zbog toga π elektroni snažnije vežu te na taj način ostvaruju jaču vezu.[3]

2.4.2. Struktura α,β–nezasićenog karbonilnog spoja

Sama struktura α,β–nezasićenog karbonilnog može utjecati na to hoće li se odvijati 1,2–adicija ili 1,4–adicija. Što je karbonilna skupina reaktivnija, nukleofil će se više vezati na karbonilni ugljikov atom i prevladavat će 1,2–adicija. Ukoliko je ona manje reaktivna, nukleofil će napadati β–ugljikov atom i odvijat će se 1,4–adicija. Gledano od najmanje

reaktivnih pa do najreaktivnijih α,β–nezasićenih karbonilnih spojeva redom idu konjugirani amidi, konjugirani esteri, konjugirani ketoni, konjugirani aldehidi te konjugirani acil–kloridi.[4]

Osim reaktivnosti karbonilne skupine, na tijek određene adicije utječu i supstituenti na β–ugljikovom atomu. Ukoliko je više supstituenata na β–ugljikovom atomu, veće su steričke smetnje te se nukleofil veže za karbonilni ugljikov atom odnosno nastaje 1,2–adicijski produkt. Međutim, ako je manje supstituenata na β–ugljikovom atomu ili ih uopće nema, steričke smetnje su minimalne i nukleofil se veže za β–ugljikov atom tj. nastaje 1,4–adicijski produkt.[4]

2.4.3. Vrsta nukleofila

Općenito, vezanje nukleofila i elektrofila može biti elektrostatski i/ili orbitalno kontrolirano. Elektrostatski kontrolirano vezanje nukleofila temelji se na privlačenju pozitivnih i negativnih naboja. S druge strane, orbitalno kontrolirano vezanje podrazumijeva orbitalno preklapanje između HOMO orbitale nukleofila i LUMO orbitale elektrofila.[4]

Vezanje malih nukleofila i onih koji imaju elektronegativne atome kao što su kisik i klor, uglavnom je pod elektrostatskom kontrolom. Takvi nukleofili nazivaju se tvrdi nukleofili i oni reagiraju s tvrdim elektrofilima. S druge strane, vezanje svih onih nukleofila koji sadrže veće atome (primjerice sumpor, jod…) i koji su često nenabijeni je pod orbitalnom kontrolom. Ti nukleofili su meki nukleofili i reagiraju s mekim elektrofilima. Primjer tvrdih nukleofila su F^-, OH^-, H_2O, ROH, NH_3, ROR', SO_4^{2-} te RCOR', dok u skupinu mekih nukleofila spadaju I^-, RS^-, S^{2-}, RSH, RSR', R_3P, alkeni te aromatski prstenovi. Postoje i granični nukleofili, a to su N_3^-, CN^-, RNH_2, Br^- te RR'NH. α,β–nezasićeni karbonilni spoj ima dva elektrofilna mjesta. Tvrdo elektrofilno mjesto je karbonilni ugljik te će se tamo vezati tvrdi nukleofili dok je meko elektrofilno mjesto β–ugljikov atom te će tamo doći do vezanja mekih nukleofila.[4]

2.4.4. Utjecaj otapala

Utjecaj otapala u Michaelovoj adiciji jako je velik, a najbolje je opisan u reakciji but-3-en-2-ona (metil-vinil-ketona) i benzentiola (tiofenola). U reakcijskoj smjesi u kojoj je bilo dva puta više tiofenola u odnosu na metil-vinil-keton i nije bilo prisutno otapalo, a sama reakcija se provodila 30 minuta na 30 °C, postignuto je iskorištenje od 93 %. Međutim, dodatkom raznih otapala, pri istim uvjetima reakcije (1 mol metil-vinil-ketona, 2 mol tiofenola, 30 minuta na

30 °C) došlo je do nastajanja manje produkta. Tako je primjerice u prisutnosti vode iskorištenje bilo samo 32 %, kod toluena 38 %, kod tetrahidrofurana 65 %, kod metanola 74 %, a kod dietil-etera 79 %. Manja iskorištenja mogu značiti da ili reaktanti, metil-vinil-keton i tiofenol, nisu izreagirali do kraja ili su nastali neki neželjeni nusprodukti.[6]

Općenito, otapala mogu uzrokovati velike probleme kao što su dugo trajanje reakcije, provođenje reakcije pri visokim temperaturama, korištenje skupih otapala itd. Stoga je najbolje, ukoliko je to moguće, izostaviti otapalo. U tom slučaju iskorištenje će biti veće, bit će jednostavnije izvođenje reakcije, neće biti potrebno zagrijavati reakcijsku smjesu, vrijeme provođenja reakcije bit će kraće, a cijeli eksperiment će biti ekonomski i ekološki prihvatljiviji.[6]

2.5. Asimetrična Michaelova adicija

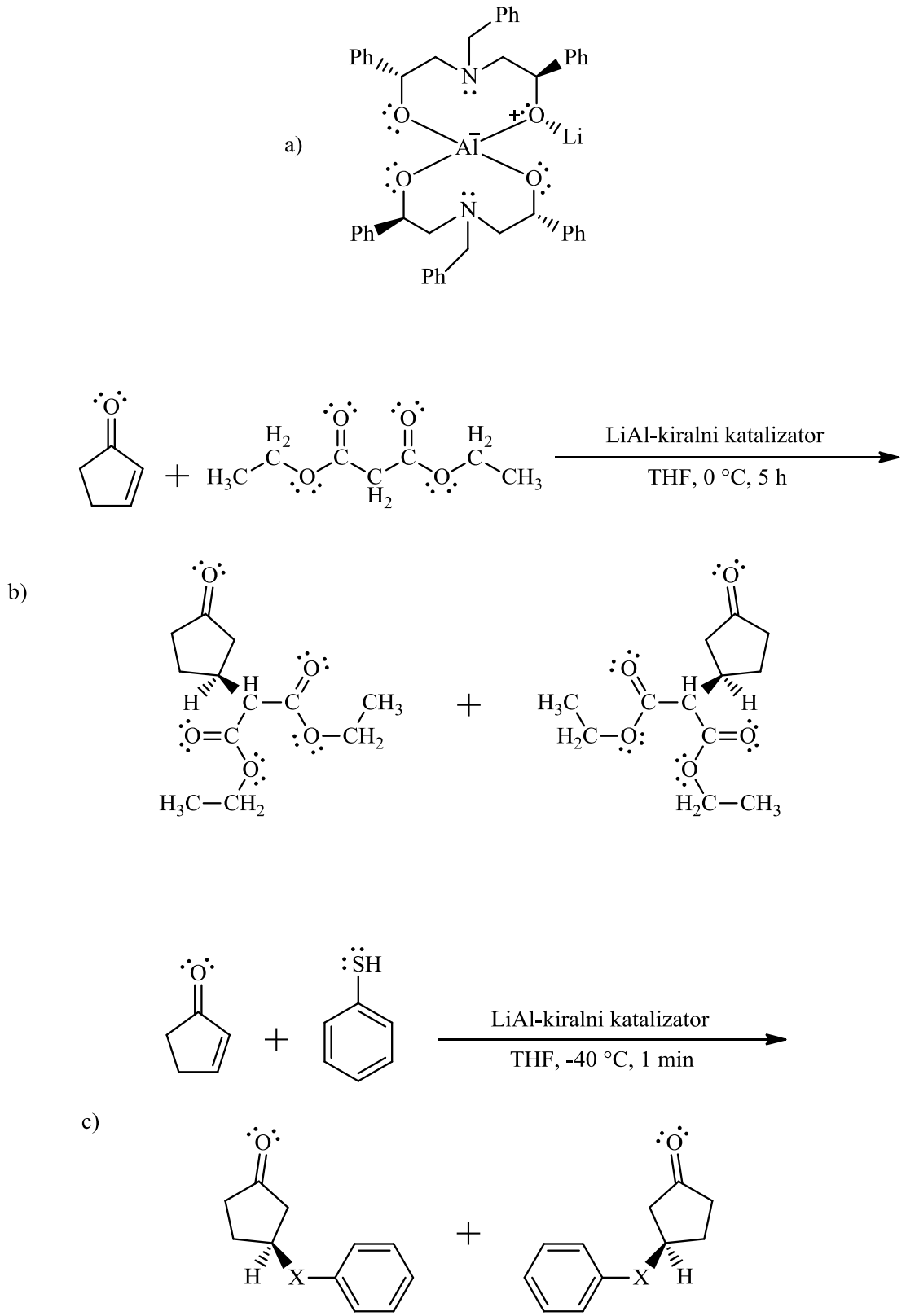
Općenito, kod asimetričnih reakcija nastaje jednog stereoizomernog produkta više nego drugog. Ako je asimetrična reakcija enantioselektivna, tada nastaje jednog enantiomera više nego drugog.[5] Taj se omjer enantiomera izražava u postotcima i naziva enantiomernim viškom.

U asimetričnoj Michaelovoj adiciji dolazi do stvaranja veze između dva ugljikova atoma ili između ugljikova atoma i hetero–atoma uz pomoć nekog kiralnog katalizatora. To je enantioselektivna reakcija u kojoj se kiralni katalizator prvenstveno koristi kako bi u reakciji nastalo jednog enantiomera više nego drugog te kako bi samo iskorištenje reakcije bilo bolje.[5] Kiralni katalizator interragira s prokiralnim reaktantom dajući kiralni produkt. Kao kiralni katalizatori mogu se koristiti razni kompleksi kao što su primjerice kiralni monometalni kompleksi, kiralni heterodimetalni kompleksi, kiralni krunasti kompleksi te neka kiralna pomoćna sredstva. Najviše se koriste kiralni heterodimetalni kompleksi upravo zbog toga što sadrže dva metalna atoma. Dva metalna atoma u tim kompleksima interragiraju jedan s drugim te na taj način pokazuju neke kooperativne efekte pomoću kojih ispravno pozicioniraju reaktante i poboljšavaju njihovu reaktivnost.[7]

Glavna razlika između klasične Michaelove adicije i asimetrične Michaelove adicije je omjer nastalih enantiomera. Kod prve nastaje podjednaka količina jednog i drugog enantiomera, dok kod druge nastaje jednog enantiomera više nego drugog.

Mehanizam reakcije možemo objasniti na primjeru ciklopenten-2-en-1-ona, dietil-malonata i kiralnog heterodimetalnog kompleksa. Prva reakcija je priprava kiralnog katalizatora (Slika 12a) u kojoj sudjeluju 1-fenilmetanamin (benzilamin) i 2-feniloksiran. Reakcijska smjesa se refluksira 5 sati u metanolu pri 70 °C pri čemu se kao produkt dobije simetrični (*R*,*R*)-2-[benzil-(2-hidroksi-2-feniletil)-amino]-1-feniletanol. Njegovo iskorištenje je oko 85 %, a uz njega nastane i asimetrični nusprodukt (oko 12 %). Nakon što je simetrični produkt pročišćen, doda ga se u smjesu u kojoj se nalaze litijev aluminijev hidrid ($LiAlH_4$) i [1,1'-binaftalen]-2,2'-diol (BINOL). Dobiveni kiralni katalizator dodaje se u reakcijsku smjesu gdje su prisutni ciklopenten-2-en-1-on, dietil-malonat te tetrahidrofuran (THF). Reakcija se odvija pri 0 °C i traje 20 sati. Tijekom reakcije aluminij stupa u interakciju s karbonilnim kisikom iz ciklopenten-2-en-1-ona, a litij s karbonilnim kisikovim atomima iz dietil-malonata. Kako su dva metalna atoma dosta blizu i međusobno interragiraju, dolazi do cijepanja dvostruke veze ugljik–ugljik ciklopenten-2-en-1-ona i vezanja dietil-malonata. Nastaje produkt uz iskorištenje reakcije od oko 82 % (Slika 12b). Ukoliko se umjesto dietil-malonata u reakcijsku smjesu doda tiofenol i smjesa ohladi na -40 °C, reakcija ide puno brže i traje oko 60 sekundi, a dobivenog produkta je oko 95 % (Slika 12c).[7] Ove su reakcije enantioselektivne, što znači da nastaju dva enantiomera, ali je jednog više, a drugog manje. U primjeru gdje je u reakcijskoj smjesi dietil-malonat, enantiomerni višak iznosi 88 % u korist *R* enantiomera, a kada je u reakcijskoj smjesi prisutan tiofenol umjesto dietil-malonata, tada enantiomerni višak opada i iznosi 32 %.[7]

Iako su katalizatori bitne tvari u asimetričnoj Michaelovoj adiciji, njihova primjena može dovesti do nekih poteškoća. Najčešći problemi su kako na kraju sinteze odvojiti produkt od katalizatora te kako spriječiti oligomerizaciju katalizatora. Oligomerizacijom se smanjuje efektivnost katalizatora pa na kraju ukupne reakcije nastaje manje produkta nego što bi trebalo. Kako ne bi došlo do ovih problema, katalizatori se najčešće vežu na polimere. Katalizator vezan na polimer može sudjelovati u Michaelovoj adiciji, a neće oligomerizirati. Osim toga, takvi polimerni katalizatori se lakše pročišćavaju i regeneriraju te su spremni za ponovno korištenje.[7]

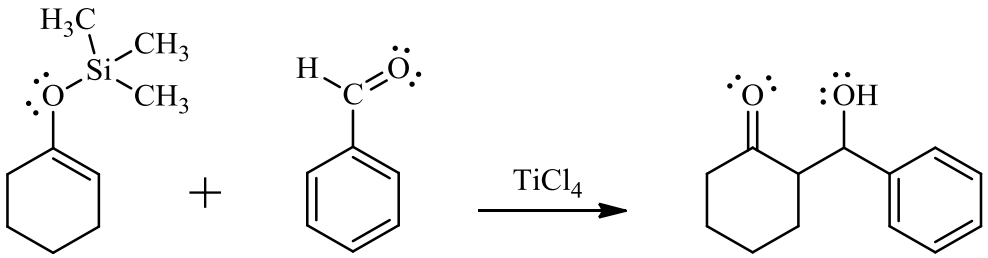


Slika 12. Prikaz: a) LiAl-kiralnog katalizatora; b) asimetrične Michaelove adicije između ciklopenten-2-en-1-ona i dietil-malonata; c) asimetrične Michaelove adicije između ciklopenten-2-en-1-ona i tiofenola

2.6. Mukaiyamina–Michaelova adicija

Profesor Teruaki Mukaiyama 1973. godine prvi je puta predstavio ovu reakciju koja je slična klasičnoj Michaelovoj adiciji. Razlika je u tome što se kao nukleofil koristi sililni enolni eter vezan na aldehid ili keton pomoću titanijevog(IV) klorida ($TiCl_4$) koji je u ovoj reakciji imao ulogu Lewisove kiseline. Titanijev(IV) klorid aktivira aldehid ili keton tako da utječe na koordinaciju karbonilnog kisika na aldehidu ili ketonu zbog čega karbonilni ugljikov atom postaje elektrofilniji te kao takav može reagirati sa slabim ugljikovim nukleofilom. Gledajući ukupnu reakciju došlo je do stvaranja ugljik–ugljik veze između sililnog enolnog etera i aldehida ili ketona u kiselim uvjetima.[8]

Reakcija priprave sililnog enolnog etera je regioselektivna. Dobiva se tako da se na keton veže trimetilsilil-klorid ($(CH_3)_3SiCl$) u prisutnosti *N*,*N*-dietiletanamina ($(CH_3CH_2)_3N$). Sililni enolni eter je ekvivalentan enolatu u klasičnoj Michaelovoj adiciji. Iako su enolati više stabilniji od metalnih enolata, primjerice od litijevog enolata, metalni enolati su bolji nukleofili. U izvornoj reakciji, profesor Mukaiyama je za pripravu sililnog enolnog etera uzeo cikloheksanon. Dobiveni eter (cikloheks-1-en-1-iloksitrimetilsilan) dodao je u otopinu benzaldehida i titanijevog(IV) klorida te je kao produkt nastao 2-[fenil(hidroksi)metil]cikloheksan-1-on (Slika 13).[8]

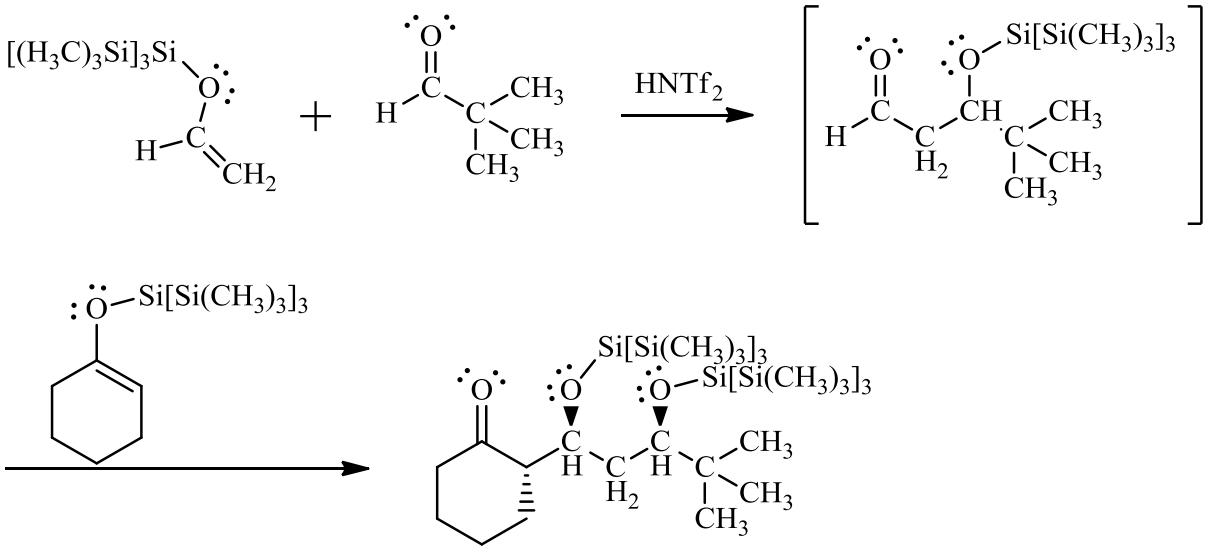


Slika 13. Originalna Mukaiyamina–Michaelova adicija gdje su reaktanti cikloheks-1-en-1-iloksitrimetilsilan, benzaldehid te titanijev(IV) klorid

Kasnijih godina je otkriveno da ukoliko se u reakciju doda fluor dolazi do katalize aldolne reakcije. Kao izvori fluora koristili su se tetrabutilamonijev fluorid i tris(dietilamino)sulfonijev difluortrimetilsilikat.[8]

Takva Mukaiyamina–Michaelova reakcija katalizirana fluorom najviše se koristi u kemiji polimera. U kasnijim istraživanjima dokazana je i sekvencijalna Mukaiyamina aldolna

reakcija u kojoj su reaktanti bili tris(trimetilsilil)sililni enolni eter, aldehid te mala količina bis(trifluormetansulfonil)amina ($HNTf_2$) (Slika 14). Kao produkt nastao je aldehid koji je imao vezanu sililnu skupinu na sebi. On je potom bio podvrgnut Mukaiyaminoj aldolnoj reakciji u kojoj se ponovno koristio sililni enolni eter, ali ne isti kao onaj u prvoj reakciji. Konačni produkt bio je keton koji je na sebi imao eterskim vezama vezane dvije tris(trimetilsilil)sililne skupine. Ovakva vrsta reakcije moguća je zbog steričkog efekta te velike skupine i zbog $HNTf_2$ koji je dobar katalizator.[8]



Slika 14. Prikaz reakcijskog mehanizma sekvencijalne Mukaiyamine–Michaelove adicije

Mukaiyamina–Michaelova reakcija dalje se nastavila istraživati. Od posebnog interesa bila je dijastereoselektivnost/enantioselektivnost reakcije, utjecaj drugih Lewisovih kiselina, zatim učinak supstituenata na silinu skupinu itd. Primijećeno je ukoliko se u reakcijsku smjesu doda katalitička količina Lewisove kiseline da će u samoj reakciji sudjelovati puno više funkcijskih skupina. Na temelju takvih katalitičkih Mukaiyaminih–Michaelovih reakcija krenula su ispitivanja katalitičkih enantioselektivnih reakcija. Kiralnost produkata, nastalih Mukaiyaminom–Michaelovom reakcijom, ispitivala se korištenjem kiralnih sililnih enolnih etera ili kiralnih aldehida. Danas se Mukaiyamina aldolna reakcija koristi u sintezama nekih kompleksnih prirodnih proizvoda.[8]

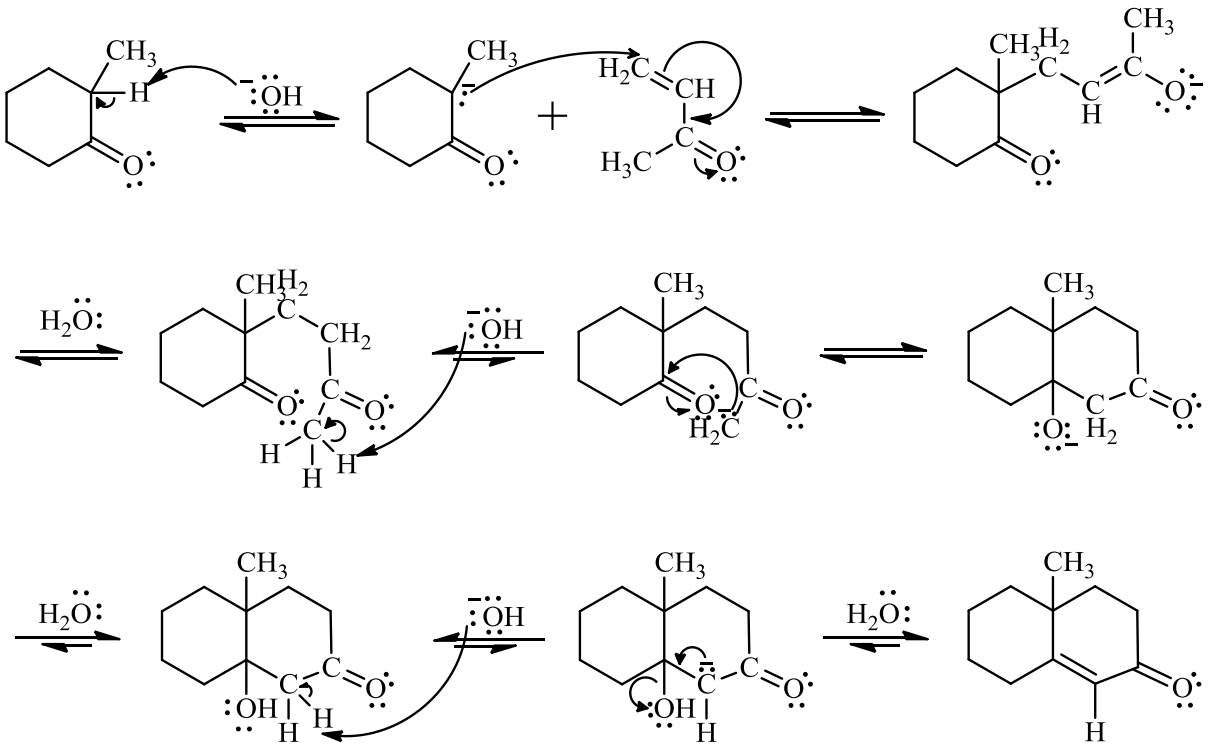
2.7. Primjena Michaelove adicije

Michaelova adicija jedna je od „starijih“ reakcija (prvi put je predstavljena 1887. godine) i do danas našla je svoje mjesto u brojnim sintezama. Najviše se koristi u Robinsonovom aneliranju[2] za dobivanje kompleksnih prstenastih struktura. Koristi se i u raznim sintezama za dobivanje lijekova kao što su primjerice diltiazem, kaliheamicin te kainična kiselina.[10-13] Također, prisutna je u sintezi izrazito toksičnog gliotoksina.[14] Dio je sinteze steroidnog hormona kortizona[15] i pesticida strihnina,[16,17] kao i brojnih polimera.[18]

2.7.1. Robinsonovo aneliranje

Robinsonovo aneliranje je reakcija u kojoj kao produkti nastaju kompleksne prstenaste strukture. Odvija se u nekoliko koraka, a prvi korak je Michaelova adicija. Prije svega, da bi se odvijala sama reakcija, reakcijski uvjeti moraju biti ili jako bazični ili jako kiseli. U takvim uvjetima dolazi do spontane intramolekulske aldolne kondenzacije, nakon koje slijedi dehidratiranje.[2]

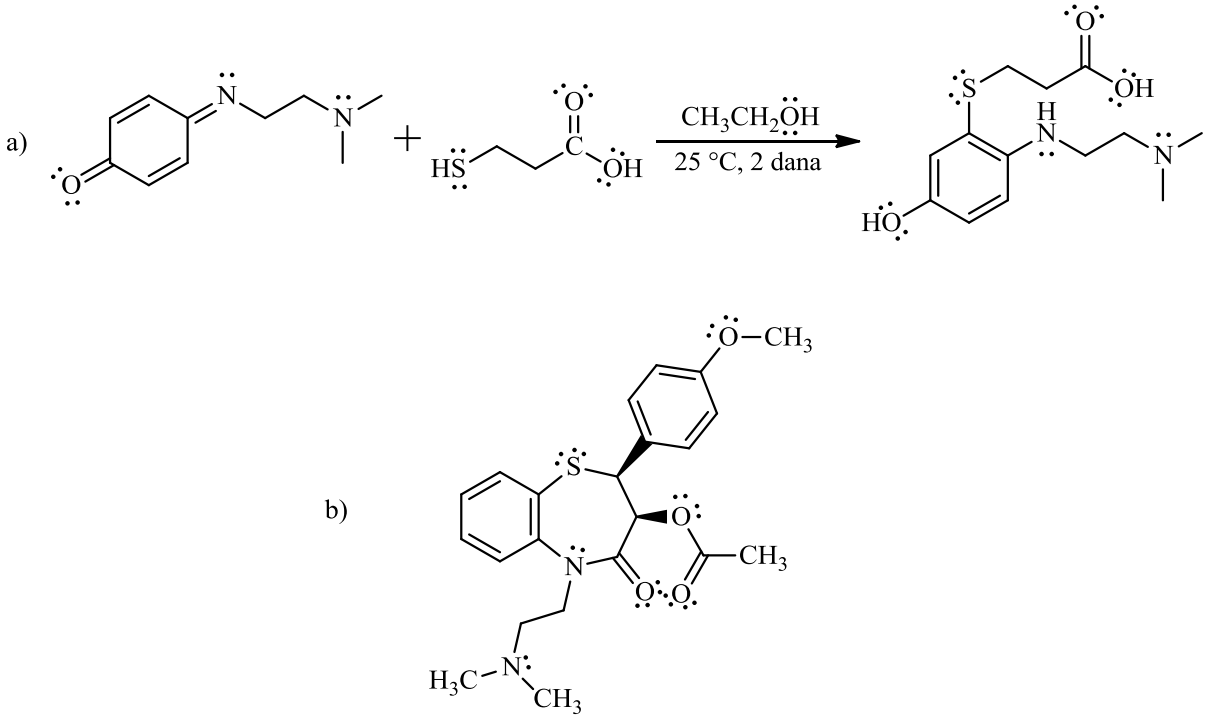
Robinsonovo aneliranje uobičajeno se razmatra na primjeru reakcije cikloheksanona kao Michaelovog donora i but-3-en-2-ona (metil-vinil-ketona) kao Michaelovog akceptora (Slika 15).[2] U prvom koraku dolazi do Michaelove reakcije, odnosno vezanja metil-vinil-ketona na cikloheksanon te nastaje δ–diketon. Kako se u većini slučajeva koriste bazični uvjeti, u slijedećem koraku, koraku intramolekulske aldolne kondenzacije, doći će do deprotoniranja δ–diketona na terminalnom ugljikovom atomu i nastanka enolatnog aniona. Enolatni anion nukleofilno će napasti ugljikov atom druge karbonilne skupine pri čemu će doći do stvaranja nove ugljik–ugljik veze, a pocijepat će se dvostruka veza ugljik–kisik. Slobodni elektronski par premjestit će se na kisik jer je on elektronegativniji od ugljika. Kisik će se potom protonirati, a dobiveni produkt sadrži novi šesteročlani prsten. Zadnji korak je dehidratiranje koje rezultira nastankom dvostruke ugljik–ugljik veze odnosno α,β–nezasićenog karbonilnog spoja kao konačnog produkta Robinsonovog aneliranja.[2]



Slika 15. Prikaz mehanizma Robinsonovog aneliranja

2.7.2. Dobivanje lijekova: diltiazem, kaliheamicin i kainična kiselina

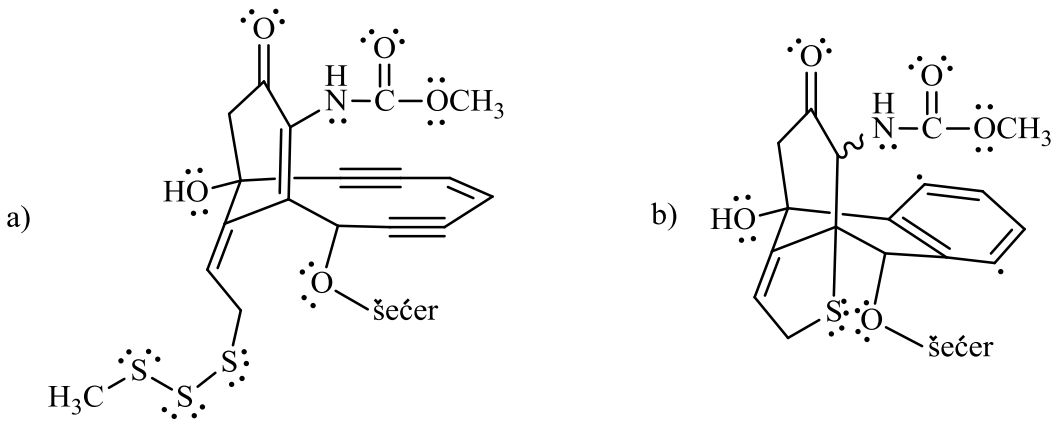
Diltiazem je lijek koji se koristi u liječenju raznih bolesti, prvenstveno kardiovaskularnih, poput visokog tlaka i aritmije, ali i bolesti koje ne pripadaju kardiovaskularnom sustavu kao što je glaukom, psihički poremećaji, epilepsija, Parkinsonova bolest itd. Glavna uloga mu je ometati prolaz kalcijevih iona kroz kalcijeve kanale.[10] Sama sinteza diltiazema kreće od spoja 4-aminofenola i odvija se u nekoliko koraka. U jednom od koraka nastaje spoj koji pripada skupini kinonoimina. U prisutnosti etanola, na taj α,β–nezasićeni karbonilni spoj vezat će se 3-sulfanilpropionska kiselina. Veza koja nastaje je veza između β–ugljikovog atoma kinonoimina i sumpora 3-sulfanilpropionske kiseline. Kao Michaelov produkt dobije se derivat 3-sulfanilpropionske kiseline (Slika 16). U zadnjem koraku dolazi do ciklizacije Michaelovog produkta te nastaje diltiazem.[11]



Slika 16. Prikaz: a) Michaelove adicije između spoja iz skupine kinonoimina i 3-sulfanilpropionske kiseline; b) strukturne formule diltiazema

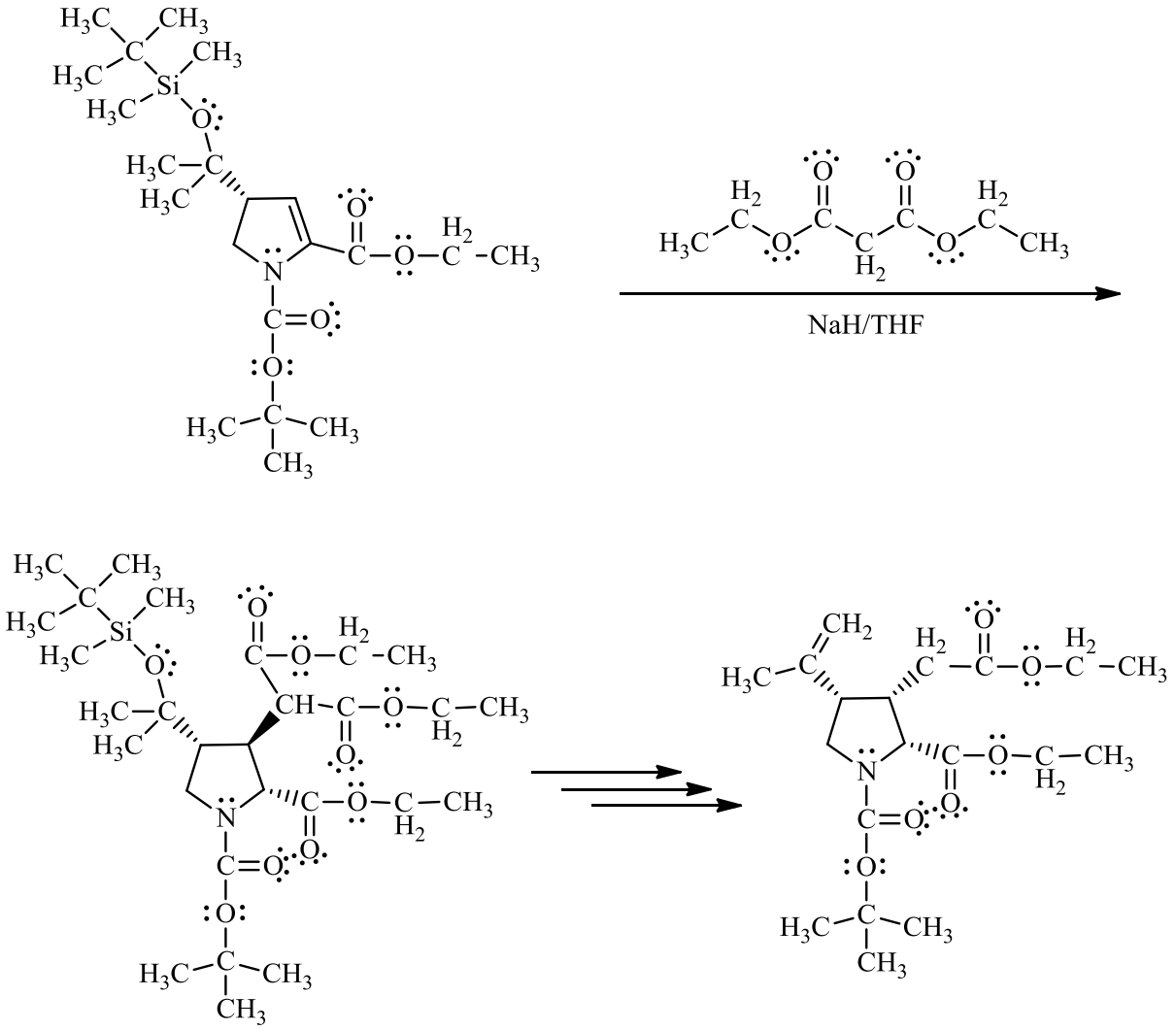
Slijedeći primjer lijeka u čijoj se sintezi koristi Michaelova adicija je antitumorski lijek kaliheamicin. Biomolekula kaliheamicina pronađena je u bakteriji *Micromonospora echinospora*, a iznimno je reaktivna zbog prisutnosti enedinske funkcijske skupine.[9] Primijećeno je da ta biomolekula uništava stanice raka tako da im pocijepa DNA. Međutim, isto tako uništava i DNA normalnih stanica. Kaliheamicin je toksičniji za stanicu nego neki drugi antitumorski lijekovi te se zbog toga ne može samostalno koristiti pri liječenju. Proučavanjem kaliheamicina otkriveno je da ako se na tu molekulu veže neko monoklonsko antitijelo, da će tako dobiveni kompleks ulaziti samo u stanice raka te će uništavati njihovu DNA. Na taj način bi zdrave stanice mogle ostati neoštećene. Uglavnom se koristi kod liječenja leukemije kod odraslih ljudi. Kaliheamicin zbog svoje enedinske funkcijske skupine pripada u skupinu specifičnih alkina tzv. enedina. Takve molekule su cikličke strukture i sadrže dvostruku vezu između dvije trostruke veze (Slika 17a).[12] Da bi kaliheamicin mogao pocijepati DNA, mora se prevesti u benzenski diradikal. Na početku prvo dolazi do reduktivnog cijepanja disulfidne veze, a potom se odvija Michaelova adicija. Sumpor donira slobodni elektronski par za nastajanje nove veze te dolazi do stvaranja novog prstena. Na

kraju ukupne reakcije, cijepaju se trostruke veze te se stvara benzenski prsten. Konačni produkt koji je zaslužan za cijepanje DNA u stanicama je benzenski diradikal (Slika 17b).[9]



Slika 17. Pojednostavljene strukturne formule: a) kaliheamicina; b) benzenskog diradikala

α–kainična kiselina još je jedan spoj u čijoj je laboratorijskoj pripravi uključena klasična Michaelova adicija. U prvom koraku dolazi do vezanja enolata na α,β–nezasićeni karbonilni spoj u prisutnosti natrijeva hidrida i tetrahidrofurana (THF) te nastaje međuprodukt koji se potom kroz još nekoliko koraka prevodi u α–kainičnu kiselinu (Slika 18).[9] Osim dobivanja u laboratoriju, postoji i prirodna proizvodnja toga spoja u nekim vrstama algi. α–kainična kiselina značajna je u neuroznanosti. Tijekom nedavnih ispitivanja uočeno je da pozitivno utječe na neke bolesti kao što su Alzheimerova bolest i epilepsija. Zanimljiv je još jedan podatak o primijeni ovog spoja: koristi se za razvijanje uređaja koji će mjeriti koncentracije štetnih kemikalija iz toksičnih algi.[13]



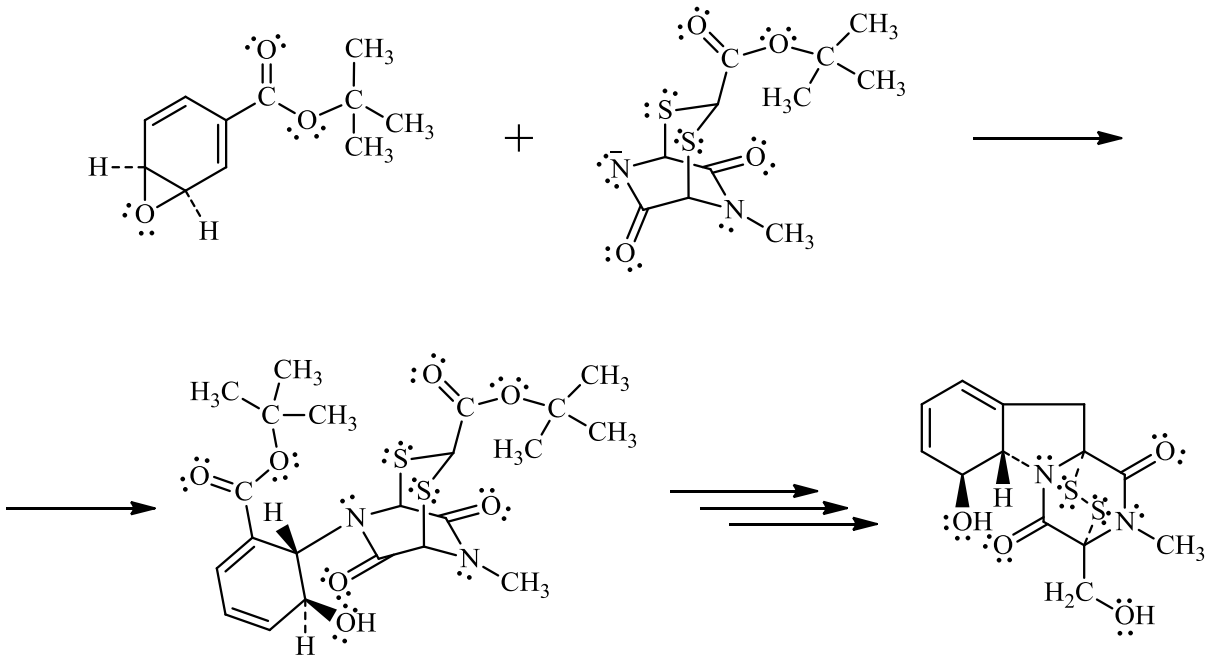
Slika 18. Prikaz Michaelove adicije u sintezi α–kainične kiseline

2.7.3. Sinteza gliotoksina

Gliotoksin pripada skupini epipolitiodioksopiperazina, toksina koje proizvodi *Aspergillus fumigatus*. *A. fumigatus* je gljivica koja je glavni uzrok bolesti aspergiloze.[14] U laboratoriju se gliotoksin može pripraviti Michaelovom adicijom. Kao Michaelov donor koristi se biciklički spoj koji ima negativni naboj na dušiku. Michaelov akceptor u ovoj reakciji je konjugirani ciklički ester (Slika 19). Nastaje međuprodukt koji se kroz još nekoliko reakcija pretvara u gliotoksin.[9]

Gliotoksin je dipeptid koji ima disulfidni most preko piperazinskog prstena. Disulfidni se most može povezivati s drugim proteinima preko cisteinskih ostataka, pri čemu može doći do stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *reactive oxygen species*, ROS). Pretpostavlja se

da je nastanak ROS osnovni razlog izrazite toksičnosti gliotoksina. Gliotoksin može biti imunosupresivan odnosno može dovesti do smanjenja učinkovitosti imunološkog sustava. Najčešće inhibira fagocitozu, ali i transkripcijski faktor NF-κB što sprječava upalni odgovor i proizvodnju citokina. Osim toga, uzrokuje apoptozu odnosno staničnu smrt kako u stanicama imunološkog sustava tako i u drugim stanicama.[14]

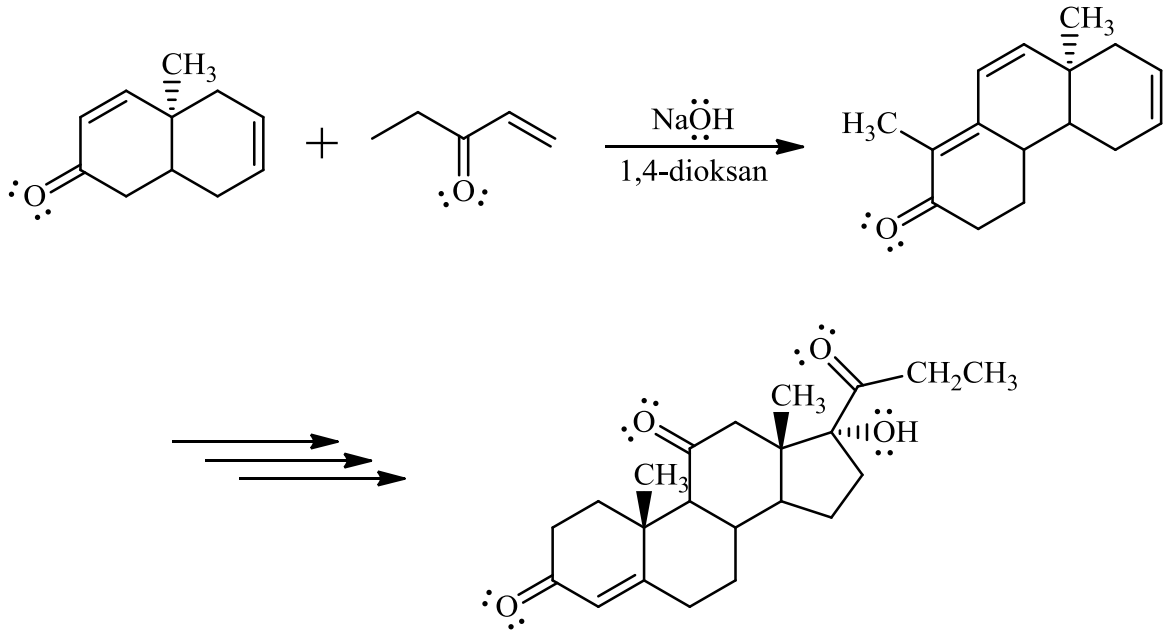


Slika 19. Prikaz Michaelove adicije u sintezi gliotoksina

2.7.4. Sinteza steroidnog hormona kortizona

Za dobivanje steroidnog hormona kortizona provodi se reakcija Robinsonovog aneliranja, a njezin prvi korak je Michaelova adicija (Slika 20). Nukleofil se dobije deprotoniranjem pent-1-en-3-ona u prisutnosti baze natrijeva hidroksida u 1,4-dioksanu kao otapalu, a potom slijedi nukleofilna adicija na α,β–nezasićeni karbonilni spoj. Nastaje Michaelov produkt koji dalje ulazi u reakciju intramolekulske aldolne kondenzacije te se dobiva kortizon.[9]

Kortizon je zapravo prirodni glukokortikoid kojeg luči nadbubrežna žlijezda. Iako se koristi za liječenje alergija i upala, sam kortizon je neaktivan. U jetri se aktivira reakcijom hidroksiliranja pomoću 11-beta-steroidne dehidrogenaze u kortizol te poprima nova svojstva. Kao aktivirani oblik, kortizol povećava razinu šećera u krvi i krvni tlak.[15]

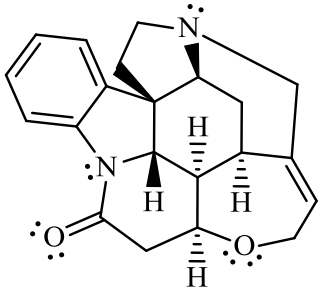


Slika 20. Prikaz Michaelove adicije u sintezi hormona kortizona

2.7.5. Sinteza pesticida strihnina

Strihnin (Slika 21) je jaki otrov koji kod čovjeka može izazvati velike zdravstvene probleme. Djeluje na tvari koje kontroliraju živčani sustav. Kao posljedica može doći do nepravilnog rada mišića, a to može dovesti i do problema kod disanja. Koristi se kao pesticid protiv štakora.[16]

Sinteza strihnina sastoji se od 31 koraka, među kojima su dvije Michaelove adicije te jedna Mukaiyamina–Michaelova adicija. Prvi korak je Michaelova adicija gdje se koristi cikloheks-2-en-1-on te dimetil-malonat u prisutnosti baze kalijeva 2-metilpropan-2-ola u tetrahidrofuranu (THF) kao otapalu. Druga Michaelova adicija te Mukaiyamina–Michaelova adicija javlja se u kasnijim koracima sinteze.[17] Sinteza pesticida strihnina dobar je primjer sinteze spoja složene strukture koja se odvija u puno reakcijskih koraka gdje se više puta koristi ista vrsta reakcije.



Slika 21. Prikaz strukture strihnina

2.7.6. Dobivanje polimera

Značajnu ulogu Michaelova adicija ima u sintezi polimera. Tijekom polimerizacije prvo nastaju linearni polimeri, a kasnije iz njih dendritički, razgranati i mrežasti polimeri. Postoji više vrsta polimera koji se mogu dobiti Michaelovom adicijom, a uglavnom se razlikuju po načinu izvođenja Michaelove adicije. Tako primjerice reakcijom diamina i bisakrilamida nastaju poli(amido–amini). Poli(imido–sulfidi) nastaju vezanjem tiolnih nukleofila na monomere bismaleim. Iz diakrilata polimerizacijom nastaju poli(amino–esteri) te poli(ester–sulfidi). Polimerizacijom nastaju i poli(amino–kvinoni) koji imaju značajnu ulogu u antikorozivnim premazima metala.[18]

S obzirom da se može odvijati jako puno koraka Michaelove adicije, a pritom ne nastaju ili nastaju u malim količinama nusprodukti, dobivaju se polimeri veliki molekulskih masa. Tako dobiveni polimeri najčešće se primjenjuju u medicini kao lijekovi.[18]

2.8. Zaključak

Reakcija Michaelove adicije ili 1,4–adicije jako je važna u organskoj kemiji. Ova jednostavna reakcija provodi se u blagim uvjetima, a u reakciji mogu sudjelovati razni Michaelovi donori (nukelofili) i akceptori (elektrofili)[2] dajući tako veliki broj različitih produkata. U ulozi Michaelovih donora najviše se koriste β–diketoni i β–ketoesteri dok se kao Michaelovi akceptori najviše upotrebljavaju α,β–nezasićeni karbonilni spojevi (aldehidi, ketoni, esteri…) i drugi konjugirani sustavi. Reakcija se odvija u svega četiri koraka od kojih je najbitniji korak stvaranje veze između β–ugljikovog atoma α,β–nezasićenog karbonilnog spoja i α–

ugljikovog atoma nukleofila.[2] Na tijek reakcije veliki utjecaj imaju temperatura, otapalo, vrsta nukleofila te struktura α,β–nezasićenog karbonilnog spoja.[3,4]

Osim klasične Michaelove adicije, postoje još asimetrična[7] i Mukaiyama–Michaelova adicija.[8] Kod asimetrične Michaelove adicije u reakcijsku smjesu se dodaje kiralni katalizator kako bi se povećala stereoselektivnost reakcije. U Mukaiyaminoj adiciji dolazi do vezanja sililnog enolnog etera (nukleofila) na aldehid ili keton u prisutnosti titanijevog(IV) klorida kao katalizatora.

Michaelova adicija prvi je korak Robinsonovog aneliranja[2], tandemne reakcije u kojoj nakon Michaelove reakcije slijedi aldolna kondenzacija i dehidratiranje, a kao konačni produkti nastaju kompleksni prstenasti spojevi. Michaelova adicije ključna je u proizvodnji lijekova kao što su diltiazem, kaliheamicin i kainična kiselina, ali i za dobivanje drugih tvari, primjerice gliotoksina, kortizona, strihnina te brojnih polimera.[10-18]

Njezina primjena je velika, a svakog dana objavljuje se sve više radova na temu Michaelove adicije. Ispituju se razni uvjeti pri kojima se može provoditi kao i razne kombinacije Michaelovih donora i akceptora koji mogu reagirati. Do sada se pokazala kao iznimno korisna reakcija, a vjeruje se da bi i u budućnosti mogla igrati veliku ulogu u sintezama brojnih spojeva.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994, str. 117-119., 399-401., 584-587.
2. L. G. Wade, Jr., *Organic Chemistry*, Pearson, New York, 2013, str. 1085-1089.
3. F. A. Carey, *Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York, 2003, str. 407., 777-784.
4. http://www.chtf.stuba.sk/~szolcsanyi/education/files/Organicka%20chemia%20II/Prednaska%205_Aldehydy%20a%20ketony_Reakcie%20II/Doplnkove%20studijne%20materialy/Michael%20reaction/Conjugate%20addition_Clayden.pdf (datum pristupa 10. svibnja 2017.)
5. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2012, str. 450-454., 1107-1114., 1126.
6. B. Movassagh, P. Shaygan, *Michael addition of thiols to α,β–unsaturated carbonyl compounds under solvent-free conditions* **12** (2006) 130-135.
7. N. Prabagaran, S. Abraham, G. Sundararajan, *Asymmetric Michael addition reaction using a chiral catalyst containing amino diol* **7** (2002) 212-215.
8. J. Matsuo, M. Murakami, *The Mukaiyama Aldol Reaction: 40 Years of Continuous Development* **52** (2013) 9109-9112.
9. T. Poon, B. P. Mundy, T. W. Shattuck, *The Michael Reaction* **79** (2002) 264-267.
10. A. S. Mehanna, T. J. Maher, P. P. Grongsaard, *Design, Synthesis and Calcium Channel Blocking Activity of Diltiazem-Verapamil Hybrid Molecules* **4** (2014) 704.
11. D. Chang, *Innovative Synthesis of Diltiazem/Clentiazem Analogs* **7** (2015) 1-6.
12. https://adcreview.com/adc-university/adcs-101/cytotoxic-agents/calicheamicin/ (datum pristupa 05. srpnja 2017.)
13. http://www.chemeddl.org/collections/TSTS/Stahl/Stahlpg5-8/Kanaic%20Acid.html (datum pristupa 05. srpnja 2017.)
14. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729542/ (datum pristupa 05. srpnja 2017.)
15. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cortisone#section=Top (datum pristupa 05. srpnja 2017.)

16. https://emergency.cdc.gov/agent/strychnine/basics/facts.asp (datum pristupa 05. srpnja 2017.)
17. http://www.synarchive.com/syn/165 (datum pristupa 05. srpnja 2017.)
18. B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, *Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies* **31** (2006) 487-531.