

Asymetryczna reakcja Michaela w/na wodzie katalizowana chiralnymi aminami

Maria Rogozińska-Szymczak

Promotor: prof. Jacek Młynarski

Asymetryczna sprzężona addycja jest jedną z najczęściej stosowanych metod tworzenia wiązania węgiel-węgiel. Reakcja Michaela, zarówno w wariacie wewnątrz-, jak i międzycząsteczkowym, jest często kluczowym etapem wielu syntez związków wykazujących aktywność biologiczną. Ze względu na użyteczność omawianej reakcji, poszukiwanie nowych, efektywnych katalizatorów tego procesu wciąż stanowi ważne zadanie. W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój organokatalizy. Istotą tego podejścia jest stosowanie małych cząsteczek organicznych jako katalizatorów reakcji. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się reakcje prowadzone w środowisku wodnym ze względu na ich zalety z punktu widzenia ekologii, bezpieczeństwa i kosztów prowadzenia procesu.

W niniejszej dysertacji zaprezentowałam możliwość przeprowadzenia reakcji Michaela aldehydów i nitroolefin w środowisku wodnym z wykorzystaniem pierwszorzędowych amin oraz aminoalkoholi jako katalizatorów reakcji. Pokazałam, że dodatek wody do rozpuszczalnika organicznego poprawia wydajność oraz selektywność otrzymywania produktu. Opracowaną metodologię wykorzystałam do syntezy szeregu adduktów Michaela β -nitrostyrenu i wybranych aldehydów. Chiralna, handlowo dostępna (1*S*,2*S*)-1,2-difenyloetylenodiamina efektywnie promowała reakcje bardziej wymagających α,α -dipodstawionych aldehydów, prowadząc do produktów z wysoką enancjoselektywnością (do 98% *ee*). Zaproponowałam również model stanu przejściowego dla reakcji β -nitrostyrenu i aldehydu izomastowego katalizowanej diamina, wyjaśniający stereochemię otrzymanego produktu.

Jako podsumowanie badań przeprowadziłam syntezę związku wykazującego aktywność biologiczną. Moją uwagę zwróciła warfaryna – będąca składnikiem leków antykoagulacyjnych stosowanych w terapii zakrzepicy. Reakcję prowadziłam w wodzie, używając płuczki ultradźwiękowej w celu umożliwienia emulgacji składników mieszaniny reakcyjnej. Jako alternatywną metodę oczyszczania produktu reakcji 4-hydroksykumaryny i benzylidenoacetonu wykorzystałam krystalizację, co prowadziło do otrzymania optycznie czystej (*S*)-warfaryny oraz umożliwiło eliminację etapu chromatografii kolumnowej z procedury syntezy. Opracowaną metodologię zastosowałam do syntezy pochodnych warfaryny, co pokazało uniwersalność zaproponowanego podejścia.