

Wykorzystanie pochodnych seryn jako prekursorów w syntezie farmakoforów morfolinowych i piperazynowych posiadających czwartorzędowe centrum stereogeniczne

Celem projektu jest opracowanie dogodnej metody syntezy α -alkilowych oraz α -arylowych pochodnych seryny posiadających czwartorzędowe centrum stereogeniczne, które następnie zostaną wykorzystane jako prekursory w syntezie wybranych układów heterocyklicznych. W szczególności morfolin, tiomorfolin i piperazyn, które należą do jednych z najważniejszych farmakoforów w chemii medycznej. Proponowany projekt zakłada: 1) opracowanie wydajnej metody otrzymywania nieracemicznych alkoholi allilowych posiadających dodatkową grupę hydroksymetylową o wysokiej enancjo- oraz *E/Z* selektywności, 2) przekształcenie ich w odpowiednie karbaminiany allilowe i poddanie reakcji przegrupowania sigmatropowego w celu syntezy hydroksylo-alliloamin posiadających czwartorzędowe centrum stereogeniczne oraz 3) opracowanie strategii cyklizacji uzyskanych alliloamin i ich pochodnych (amino estrów, aminoalkoholi lub aminonitryli) do wybranych związków heterocyklicznych (morfoliny, tiomorfoliny i piperazyny).

Proponowana strategia syntezy opiera się na transformacji alkoholi allilowych do alliloamin, wykorzystując w tym celu reakcję sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych, prowadząca do odpowiednich izocyjanianów allilowych. Zaletą takiego podejścia będzie możliwość bezpośredniej dalszej funkcjonalizacji uzyskanych izocyjanianów bez ich wydzielenia. Wewnątrzcząsteczkowy przebieg reakcji przegrupowań sigmatropowych umożliwi syntezę złożonych układów, także tych sterycznie zatłoczonych. Ponadto, w porównaniu z innymi przegrupowaniami tego typu, stosowana reakcja prowadzona jest w łagodnych warunkach i nie wymaga użycia katalizatorów.

Otrzymane podczas realizacji projektu związki są nie tylko ważnymi blokami budulcowymi w syntezie organicznej, ale także stanowią elementy strukturalne biologicznie czynnych substancji, dlatego opracowana metodologia może w przyszłości znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym lub chemicznym w syntezie istotnych związków o aktywności biologicznej lub farmakologicznej.