

## **Fotochemiczne przegrupowanie *N*-podstawionych laktamów. Ekspansja pierścienia w kierunku złożonych układów heterocyklicznych.**

Celem niniejszego projektu jest wykazanie użyteczności i uniwersalności reakcji fotochemicznego przegrupowania *N*-podstawionych laktamów w syntezie strukturalnie złożonych układów heterocyklicznych, wchodzących w skład znanych związków biologicznie aktywnych lub stanowiących atrakcyjne prekursory do ich syntez. Atrakcyjność przyjętej strategii wynika z łatwego dostępu do szerokiej puli substratów, jak również z wysokiej ekonomii atomowej samego procesu przegrupowania. Dodatkowo warto podkreślić że, tego typu transformacja przebiega w łagodnych warunkach i nie wymaga użycia kosztownych katalizatorów, co w znacznym stopniu zwiększa jej atrakcyjność z punktu widzenia potencjalnego wykorzystania jej w produkcji przemysłowej.

Azotowe układy heterocykliczne to często spotykane motywy strukturalne występujące w związkach biologicznie aktywnych, zarówno pochodzenia naturalnego jak i w syntetycznych lekach. O istotnym znaczeniu tej klasy związków świadczą powyższe dane; 84% znanych leków zatwierdzonych przez FDA zawiera w swojej strukturze co najmniej jeden atom azotu, wśród tej grupy 54% stanowią związki zawierające przynajmniej jeden pierścień azotowy.

W ramach niniejszego projektu badawczego proponujemy wykorzystanie fotochemicznego przegrupowania *N*-podstawionych laktamów jako uniwersalnej metody syntezy strukturalnie zróżnicowanych układów heterocyklicznych. Proponowany projekt składa się z czterech głównych zadań.

Pierwsze z nich dotyczy opracowania w pełni zautomatyzowanego procesu otrzymywania sfunkcjonalizowanych układów sześciocłonowych enaminonów, atrakcyjnych bloków budulcowych w syntezie biologicznie istotnych połączeń azacyklicznych. Odpowiednie enaminony otrzymane zostaną na drodze foto-indukowanej sekwencji reakcji. Cały proces prowadzony będzie w technologii ciągłego przepływu, co zapewni jego pełną automatyzację.

W drugim zadaniu skupimy się na próbie wykorzystania fotochemicznej reakcji przegrupowania *N*-arylo laktamów w syntezie szkieletów chinoli, benzoazepin i ich wyżej rzędowych pochodnych. Tego typu układy są często spotykanym motywem strukturalnym w substancjach farmakologicznie aktywnych. Użyteczność proponowanej transformacji zostanie zmanifestowana na przykładzie syntezy prekursora *Tolwaptanu*, nowego leku stosowanego w leczeniu objawów ostrej niewydolności serca.

Kolejna część projektu poświęcona będzie opracowaniu nowego wariantu otrzymywania azabicykloalkanów, szerokiej grupy naturalnie występujących alkaloidów. Proponowana strategia syntezy opiera się na fotochemicznej reakcji przegrupowania *N*-alkenylo laktamów.

Ostatnie zadanie poświęcone będzie próbie przeprowadzenia foto-indukowanej insercji alkenów bądź alkinów do laktamów, laktonów lub tiolaktamów. Proponowana strategia wykorzystana zostanie w syntezie wyżej rzędowych analogów glifozyn, najnowszej generacji leków przeciwcukrzycowych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu II.

Mamy przeświadczenie, że proponowane badania w znacznym stopniu poszerzą stan wiedzy dotyczący foto-indukowanych procesów ekspansji pierścienia laktamowego, oraz otworzą nowe, atrakcyjne możliwości otrzymywania zróżnicowanych połączeń, ważnych dla szeroko pojętej chemii organicznej, chemii medycznej i farmacji.