

Fotochemiczne przegrupowanie makrocyklicznych α -azydoketonów. Synteza związków o wysokiej wartości dodanej i automatyzacja procesów.

Celem niniejszego projektu jest wykazanie użyteczności i uniwersalności reakcji fotochemicznego przegrupowania α -azydoketonów jako kluczowego etapu w syntezie złożonych układów makrocyklicznych zawierających w swojej strukturze motywy występujące w lekach. 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, często toksycznych katalizatorów, co w znacznym stopniu zwiększa jej atrakcyjność z punktu widzenia potencjalnego wykorzystania jej w produkcji przemysłowej, jak również idealnie wpisuje się w obowiązującą dyrektywę Unii Europejskiej dotyczącą „*nietoksycznej zielonej chemii*”. Proponowane transformacje przeprowadzone będą w sposób zautomatyzowany w technologii ciągłego przepływu. Takie podejście umożliwi ograniczenie do minimum operacji produkcyjnych, a co za tym idzie w znacznym stopniu obniży koszt, czas wytwarzania, jak również zminimalizuje ilość odpadów.

W ostatnich latach związki makrocykliczne zdefiniowane jako układy zawierające co najmniej 12 atomów w pierścieniu stanowią atrakcyjne obiekty badań dla grup akademickich jak i przemysłu farmaceutycznego. Wśród naturalnie występujących związków makrocyklicznych, już ponad 100 zostało zatwierdzonych przez FDA jako świetnie działające antybiotyki lub leki stosowane w leczeniu chorób nowotworowych. Jak wykazały badania, unikalna struktura związków makrocyklicznych determinuje ich właściwości biologiczne, a co ciekawe często związki te wykazują znacznie lepszą aktywność biologiczną niż ich acykliczne analogii. Rosnące zainteresowanie i wciąż nieodkryty ogromny potencjał związków makrocyklicznych zainspirowało wiele grup badawczych zajmujących się syntezą organiczną do opracowania uniwersalnych metod pozyskiwania tej cennej klasy związków.

W niniejszym projekcie badawczym proponujemy nowatorskie i w pełni zautomatyzowane podejście do syntezy zróżnicowanych układów makrocyklicznych. Istotną zaletą proponowanej strategii w przeciwieństwie do znanych metod otrzymywania makrocykli, jest to że kluczowe etapy syntezy bazują na reakcjach fotochemicznych takich jak przegrupowanie α -azydoketonów, przegrupowanie Friesa czy przegrupowanie Wolfa. Reakcje te przebiegają w łagodnych warunkach z wysoką ekonomią atomową, i co ważne nie wymagają użycia kosztownych katalizatorów. Wykorzystanie różnorodnych przekształceń indukowanych światłem wspólnego substratu (α -azydoketonów) otwiera prostą drogę do pozyskiwania szerokiej biblioteki związków makrocyklicznych o nieznanej dotąd budowie, stanowiących cenne materiały do badań biologicznych. Proponowane transformacje przeprowadzimy w technologii ciągłego przepływu. W tym celu zaprojektujemy i wykonamy prosty, zbudowany z łatwo dostępnych i tanich handlowo dostępnych materiałów zestaw przepływowy umożliwiający precyzyjne monitorowanie przebiegu reakcji przy użyciu spektrometrii UV-Vis i IR.

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