

Fotochemiczne i mechanochemiczne przegrupowania *N*-podstawionych β -laktamów w syntezie związków *N*-heterocyklicznych

mgr Magdalena Elżbieta Dolna

promotor: prof. dr hab. inż. Bartłomiej Furman

promotor pomocniczy: dr inż. Piotr Szcześniak

Niniejsza rozprawa doktorska koncentruje się na wykorzystaniu unikalnej reaktywności *N*-podstawionych β -laktamów (azetydyn-2-onów) jako wszechstronnych bloków budulcowych w syntezie złożonych układów heterocyklicznych. Głównym celem badań było opracowanie wydajnych strategii ekspansji pierścienia poprzez kontrolowaną aktywację wiązania amidowego, realizowaną w warunkach fotochemicznych oraz mechanochemicznych.

W pierwszej części pracy opisano opracowanie uniwersalnej metody syntezy optycznie czystych 2,3-dihydro-4-pirydynonów. Transformacja ta opiera się na przegrupowaniu typu aza-Friesa *N*-winylo-azetydyn-2-onów pod wpływem promieniowania UV-C ($\lambda = 254$ nm). Badania wykazały, że zastosowanie techniki przepływowej (ang. *flow chemistry*) w połączeniu z monitorowaniem procesu przez spektroskopię UV-Vis pozwala na precyzyjną kontrolę czasu naświetlania, co eliminuje problem wtórnej fotodegradacji produktów i znacząco skraca czas reakcji w porównaniu do warunków porcjowych (ang. *batch*). Użyteczność metody potwierdzono w syntezie zaawansowanych układów benzoindolizydynowych.

Druga część dysertacji poświęcona jest opracowaniu nowatorskiego, jednonaczyniowego (ang. *one-pot*) protokołu mechanochemicznego prowadzącego do 2,3-dihydrochinolin-4-onów. Opracowana sekwencja integruje dwa chemicznie niekompatybilne etapy: katalizowane miedzią(I) sprzęganie Ullmanna–Goldberga oraz kwasowe przegrupowanie typu aza-Friesa inicjowane kwasem triflowym (TfOH). Kluczowym elementem sukcesu było zastosowanie techniki mielenia wspomaganego cieczą (LAG) z użyciem dichlorometanu (DCM), co umożliwiło kontrolę stanu fizycznego mieszaniny i efektywne połączenie środowiska zasadowego z silnie kwasowym. Praktyczny potencjał metody zilustrowano poprzez bezrozpuszczalnikową syntezę leku przeciwmalarycznego – chlorochiny – w skali gramowej.

Zrealizowane badania udowodniły, że *N*-podstawione β -laktamy, dzięki wysokiej energii naprężeń pierścienia, stanowią doskonałe platformy syntetyczne, a wdrożenie nowoczesnych narzędzi, takich jak fotochemia przepływowa i mechanochemia, pozwala na prowadzenie procesów z wysoką ekonomią atomową i zgodnie z zasadami zielonej chemii.