



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A 2-izo-2-azacefém váz néhány lehetséges intermedierének előállítása

Védőcsoport stratégiák elemzése

OTDK dolgozat

Készítette:

Komjáti Balázs

II. éves gyógyszervegyész-mérnök M.Sc. hallgató

Témavezető:

Dr. Nagy József

egyetemi docens

Budapest, 2012.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Dr. Nagy József egyetemi docensnek és Timkó Gyuláné tanszéki technikusnak, hogy tanácsaikkal, javaslataikkal segítettek laboratóriumi munkámat és Diplomamunkám elkészítését.

Külön köszönet illeti a 2D NMR spektrumok felvételéért és elemzésében nyújtott segítségéért Dr. Kolonits Pált, a termoanalitikai mérések elvégzésértért Dr. Madarász Jánost és Dr. Poppe Lászlót kutatócsoportunk vezetőjét a publikációnk elkészítésben nyújtott segítségért.

Tartalomjegyzék

1. Felhasznált rövidítések.....	5
2. Bevezetés	6
2.1 Céltküszések	6
2.2 Antibiotikumok	6
2.2 Antibiotikumok csoportosítása.....	7
2.3 β -laktámok szerkezete és az alapvázak elnevezése ¹	8
2.4 β -laktámok hatásmechanizmusa ^{1,3}	8
2.5 β -laktámáz enzim	10
2.6 β -laktámáz gátlók	11
2.7 Egyéb biológiailag aktív β -laktám származékok	12
3. Irodalmi áttekintés	13
3.1 Gyűrűzárási stratégiák.....	13
3.2 <i>Staudinger</i> -szintézis	16
3.3 A <i>p</i> -metoxifenil-védőcsoport eltávolítása	18
3.4 Észter-enolát gyűrűzárások	19
4. Szintézistervezés	21
4.1 Céltküszések	21
4.2 Retroszintetikus analízis „A” út – amid-enolát gyűrűzárás	21
4.3 Retroszintetikus analízis „B” út – imidoil-klorid–enolát gyűrűzárás.....	22
4.4 Retroszintetikus analízis „C” út – Aza-Wittig típusú gyűrűzárás	22
5. Megvalósított szintézis.....	24
5.1 Savkloridok előállítása <i>Staudinger</i> -szintézishez	24
5.2 „A” reakcióút.....	25
5.3 „B” reakcióút.....	29
6. Stabil β -laktámkarbaldehyd–hidrát vizsgálata.....	34

6.1. Feltételezett szerkezetek.....	34
6.2 2D NMR mérések.....	35
6.3 Termóanalitikai mérések.....	35
6.3 Kémia reakciók	36
6.4 Aldehyd–hidrátok stabilitása.....	37
7. Összefoglalás	39
8. Kísérleti rész	41
7.1 Savkloridok előállítása <i>Staudinger</i> -szintézishez.....	41
7.2 „A” reakcióút.....	42
7.3 „B” reakcióút.....	45
9. Irodalmi hivatkozások.....	53

1. Felhasznált rövidítések

Ac: acetyl

Bn: benzil

CAN: cérium(IV)-ammónium-nitrát

DKM: diklórmétán

DMSO: dimetil-szulfoxid

DTA: differenciál termoanalízis

DTG: differenciál termogravimetria

Ft: ftálimido

kat.: katalitikus mennyiségű

LiHMDS: lítium-[bis(trimetilszilil)amid]

Op.: olvadáspont

PMF: *p*-metoxifenil

PTSA: *p*-toluolszulfonsav

PPTS: piridinium-*p*-toluolszulfonát

TG: termogravimetria

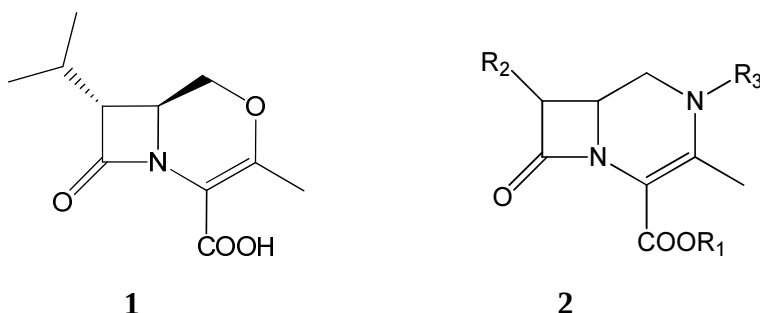
VRK: vékonyréteg kromatográfia

Z: benziloxikarbonil

2. Bevezetés

2.1 Céltűzések

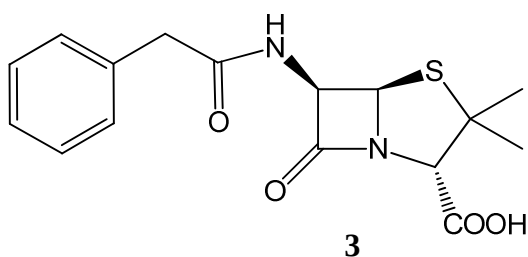
A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén a NYITRAI JÓZSEF professzor által vezetett kutatócsoport, majd a BIOORGANIKUS KÉMIAI kutatócsoportunk régóta foglalkozik e vegyületcsaláddal, már több enyhén laktamázgátló molekulát sikerült előállítani (pl.: **1**), jelenleg a **2**-es 2-izo-2-azacefémváz kialakítására próbálunk eljárást kidolgozni.



2.2 Antibiotikumok

Antibiotikumoknak nevezzük az élő organizmusok olyan anyagcseretermékeit és ezek módosított származékait, melyek biokémiai mechanizmusokon keresztül gátolják más élő szervezetek növekedését, vagy elpusztítják azokat.¹

ALEXANDER FLEMING 1928-ban fedezte fel egy véletlen folytán a *Penicillium notatum* által termelt, később penicillinnek (**3**) elnevezett vegyület baktériumölő hatását. Felfedezése több mint 10 évre feledésbe merült, CHAIN és FLOREY kezdték újra a kutatást, és 1941-re sikerült klinikai célra nyers penicillint előállítaniuk, ekkor kezdődött a penicillin és származékainak sikertörténete.



1945-ben kapta meg az orvosi *Nobel*-díjat FLEMING, CHAIN és FLOREY a penicillin felfedezésért és terápiás hatásának felismerésért.

A penicillin felfedezése után az antibiotikumok kutatása robbanásszerűen felgyorsult. Ma már több mint 10 ezer antibiotikumot ismerünk, és ezeknek több mint 100 ezer félszintetikus származékát állították elő. Ezeknek a vegyületeknek csak kis hányada kapott szerepet a gyógyászatban.

2.3 Antibiotikumok csoportosítása

Kémiai szerkezet alapján az antibiotikumokat a következő kilenc családba lehet sorolni:

1. Szénhidrátvázis antibiotikumok (aminoglikozidok)
2. Makrociklusos lakton/laktám-antibiotikumok (makrolidok, poliének)
3. Kinonvázis és hasonló antibiotikumok (tetraciklinek)
4. Aminosav, peptid, polipeptid-antibiotikumok (laktámok)
5. Nitrogéntartalmú heterociklusok (nukleozid antibiotikumok)
6. Oxigéntartalmú heterociklusok (poliéterek)
7. Aliciklusos terpén antibiotikumok
8. Aromás antibiotikumok (pl. klóramfenikol)
9. Alifás antibiotikumok

Hatásmechanizmusok szerint a következőképpen csoportosíthatók az antibakteriális szerek (antibiotikumok és kemoterapeutikumok)²:

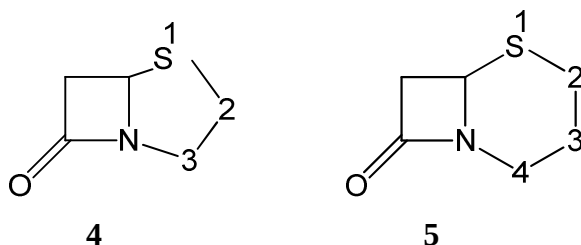
1. Baktérium sejtfal szintézisét gátlók (β -laktámok, vankomicin)
2. Nukleinsav szintézist gátlók (rifamicinek)
3. DNS kettős spirál kialakulását gátlók (fluorokinolonok)
4. Folsav szintézist gátlók (szulfonamidok és trimetoprim)
5. Fehérjesszintézist gátlók (aminoglikozidok, makrolidok, klóramfenikol)
6. DNS károsítók (metronidazol)

A hétköznapi és gyógyászati szóhasználatban az antibakteriális szereket hívják

antibiotikumoknak, és a citosztatikus szereket kemoterapeutikumoknak (másképp kemoterapikumoknak).

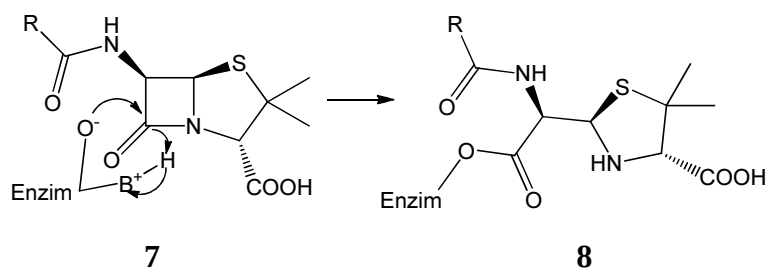
2.4 β -laktámok szerkezete és az alapvázak elnevezése¹

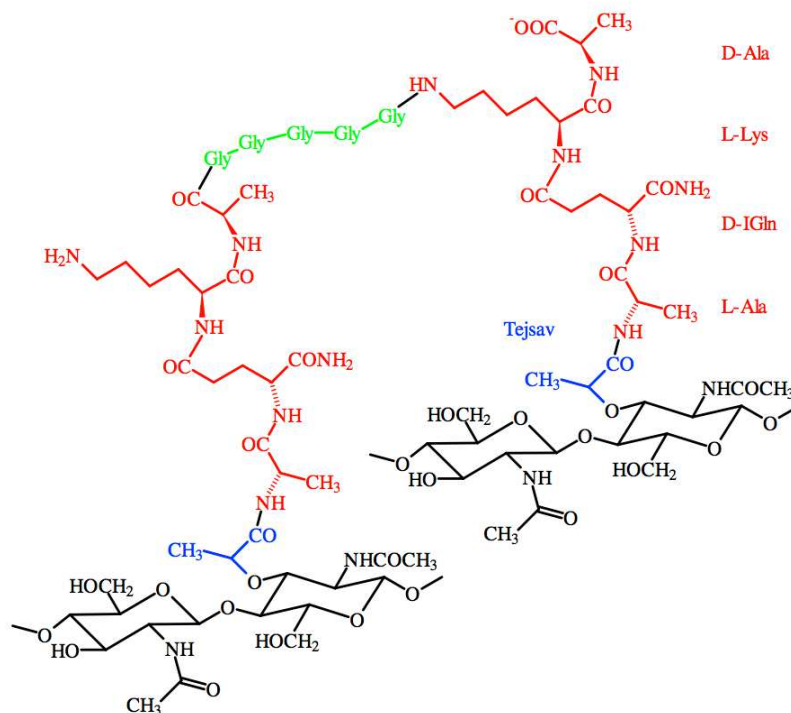
A vegyületcsalád nevét a négytagú gyűrűs savamid egysegről kapta, ami egyben a hatásukért is felelős. Monobaktámok kivételével kondenzált gyűrűs rendszer a molekulák alapváza. A 4+5 tagú telített rendszer a penám váz (4), a 4+6 tagú a cefám (5), a telítetlenséget –ám végződés helyett az –ém végződés jelöli. Ha az 1-es helyzetben nem kénatom van, hanem oxigén, nitrogén vagy szén, akkor azt rendre, oxa-, aza-, karba-penám vagy cefám váznak nevezzük. Ha a heteroatom, nem az 1-es helyzetben van, akkor izo előtagot kap a váz. A kettős kötés helyzetét Δ mellé felső indexbe írt szám jelöli.



2.4 β -laktámok hatásmechanizmusa^{1,3}

A β -laktámok a peptidoglikán (6) keresztkötéseit kialakító DD-karboxipeptidáz enzim inhibitorai, az aktív centrumban található szerint acilezik (7 $\rightarrow$ 8), a keresztkötések hiányában az osztódás első fázisába a befűződés abnormálisan történik, torz formák jönnek létre, ami a sejttel további lízisét, majd a baktérium pusztulását idézi elő. A β -laktámok a peptidoglikánt felépítő D-Ala aminosav egység strukturális analógjai, ezért fogadja el őket a transzpeptidáz enzim.



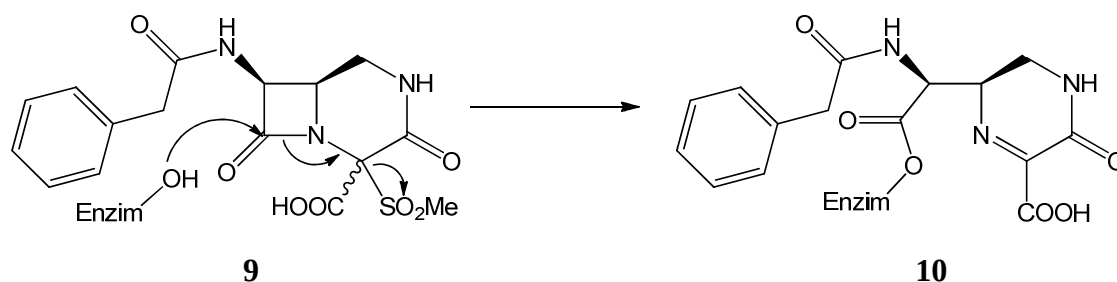


6

A *Gram*-pozitív baktériumok sejtfaa nagyrészt peptidoglikánból **(6)** épül fel, a *Gram*-negatív baktériumok peptidoglikán sejtfaán kívül van még egy lipopoliszacharidokból és foszfolipidekből álló külső membrán is. Ez az első antibiotikumok számára nehezen átjárható volt, így csak a *Gram*-pozitív baktériumok ellen voltak hatásosak, de a kiterjedt kutatásnak köszönhetően már a *Gram*-negatív baktériumok ellen is vannak hatásos vegyületek.

A β -laktám nitrogénatomjának kötési geometriája határozza meg a molekula hatásosságát. Minél inkább piramidálisabb, annál gyengébb az amid kötés, és annál reaktívabb a molekula. Természetesen az oldalláncoktól és a sztereocentrumok elrendeződésétől is függ a biológiai aktivitás.

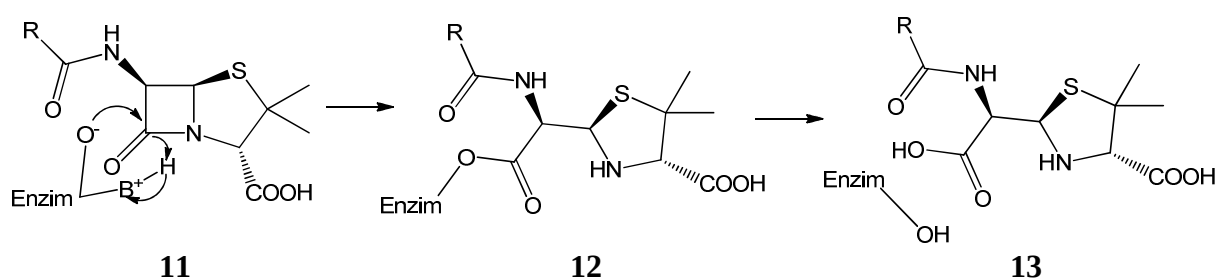
Fokozza a savamid acilező képességét, ha nem hidrolízisnek kell lejártszódnia, hanem elektron-eltolódással járó 1,4- vagy 1,2-elimináció **(9→10)** következik be. S. HAKIMELAHİ és munkatársai⁴ 4-es helyzetben mezilezett izoazacefémeket állítottak elő, sikerült olyan molekulát is előállítaniuk, ami több nagyságrenddel erősebb antibakteriális hatású, mint a cefotaxim 3. generációs cefalosporin. Az eliminációnak kedvez, hogy a metánszulfonsav erős sav, és ezért a mezilát jó távozó-csoport.



2.5 β -laktámáz enzim

Még a β -laktámok kiterjedt használata előtt észrevették, hogy egyes baktériumtörzsek rezisztenssé váltak az antibiotikumokkal szemben. Kiderült, hogy olyan enzimet, β -laktamáz termelnek, ami felhasítja a β -laktám gyűrűt, és így hatástalanná válik a molekula. ABRAHAM and CHAIN már 1940-ben, elsőként izolálta a penicilláz enzimet *E. coli*-ból.

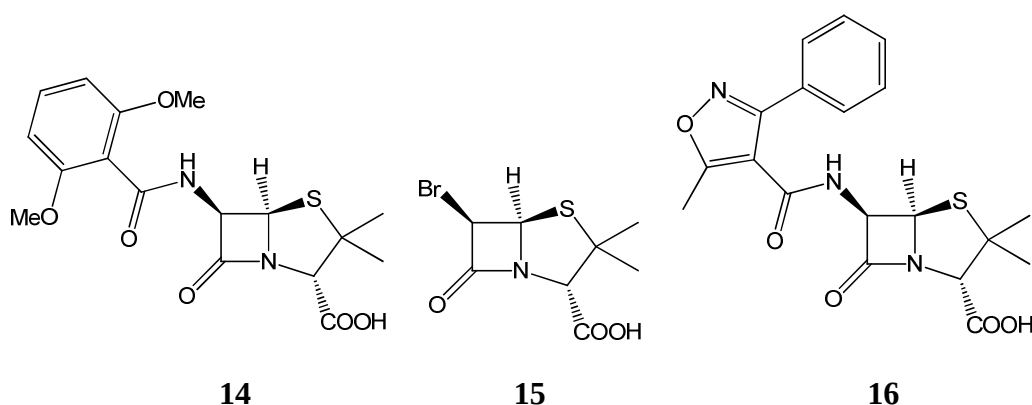
Az antibakteriális szerek elleni rezisztenciának három lehetséges mechanizmusa van. A „target” enzim-molekula, vagy sejtalkotó szerkezete megváltozhat, így a megváltozott szerkezethez nem lesz hatásos az eddigi terápiás molekula, pl.: új folsav szintézis-utakat figyeltek meg, amiket nem gátolnak a szulfonamidok. Változás következhet be a hatóanyag akkumulációjában, a sejt megváltozott permittivitása, vagy kialakult aktív efflux mechanizmus miatt. A harmadik lehetőség az aktív hatóanyag semlegesítése, erre képesek a β -laktamáz enzimek, amik evolúciós rokonságot mutatnak a transzpeptidáz enzimmal.



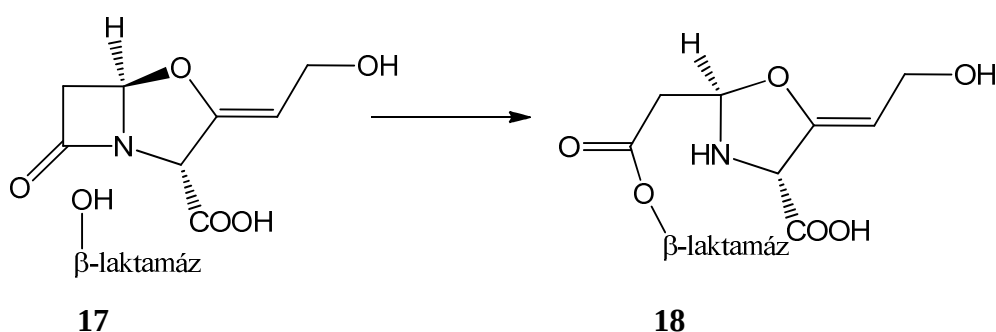
A fenti ábra mutatja az enzim működését. Az aktív centrumban deprotonálódott szerin nukleofilként támad a β -laktám karbonil-szénatomjára, felhasad az amid-kötés, majd az észter-kötés is hidrolizál, végeredményként az enzim elbontotta a hatóanyagot és regenerálódott.

2.6 β -laktámáz gátlók

A β -laktamáz enzimek ellen a védekezés történhet aktívan és passzívan. A passzív védekezés lényege, hogy olyan oldalláncokkal látjuk el az alapvázat, hogy az rezisztens legyen a β -laktamázzal szemben pl.: methicillin (**14**). Az aktív védekezés azon alapszik, hogy az inhibitor véglegesen hozzákötődik a β -laktamáz enzimhez, pl.: brómpenicillánsav (**15**). A jó antibiotikus hatás és β -laktamáz-enzim gátlás egy molekulában is ötvözhető pl.: oxacillin (**16**).



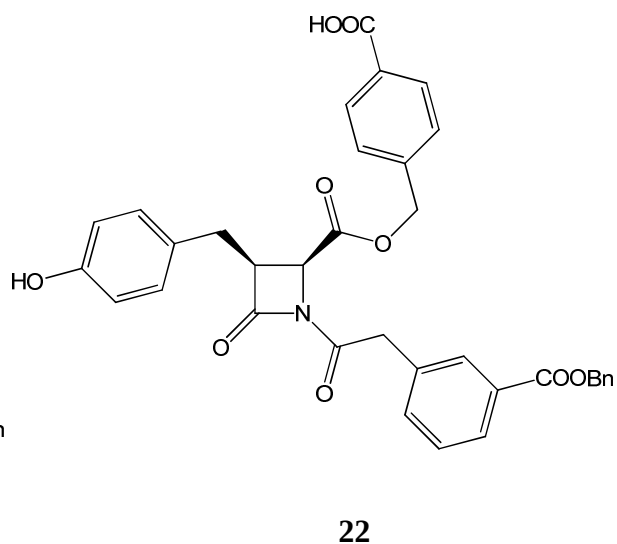
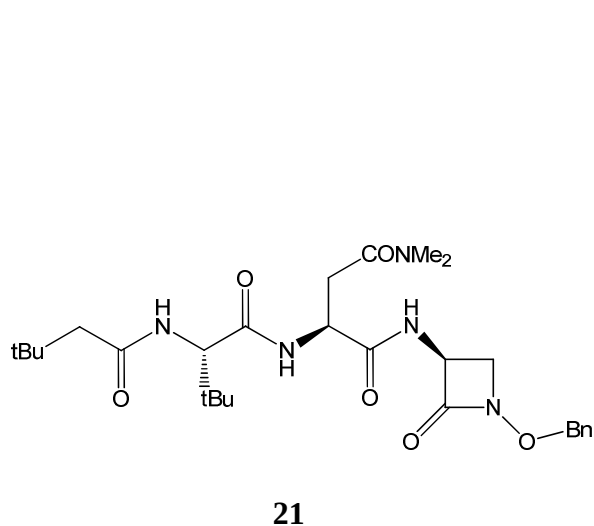
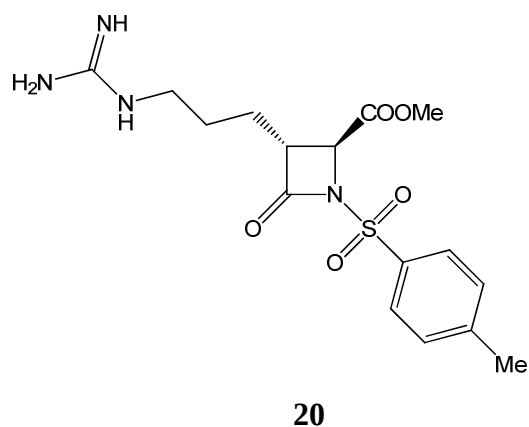
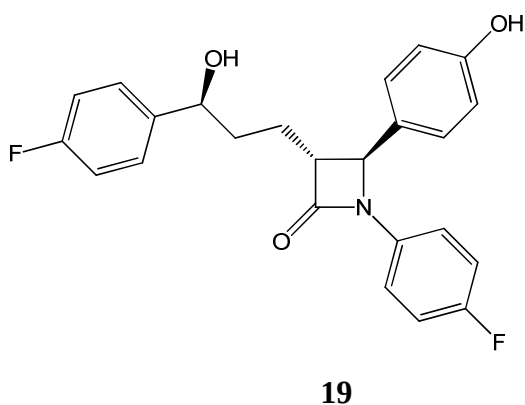
A BEECHAMP cég a hetvenes évek végén hozta forgalomba az amoxicillin antibiotikum és klavulánsav (**17**) β -laktamázgátló kombinációját tartalmazó készítményét az Augmentint. A klavulánsav a β -laktamáz enzim aktív centrumában acilez egy szerint (**18**), és így teszi hatástalanná azt.



A β -laktámok az összes antibakteriális szer forgalmának 80%-át teszik ki. A kevés mellékhatásuk miatt jól tolerálhatók. Ezért nagyon fontos, hogy továbbfejlesszük ezt a hatóanyagcsaládot, és felvértezzük a β -laktamáz enzimek ellen.

2.7 Egyéb biológiailag aktív β -laktám származékok

A már ismertetett antibakteriális hatású vegyületeken kívül a β -laktám-gyűrű más biológiailag aktív vegyületek farmakofór csoportja is lehet. Jelenleg ezek közül még csak a koleszterin felszívást gátló ezetimib⁵ (**19**) (originális: Ezetrol Merck & Co./Schering-Plough) van forgalomban. Ígéretesnek mutatkozik a (**20**) trombin inhibitor⁶, amelynek várhatóan kedvezőbb a mellékhatás profilja, mint a warfariné.

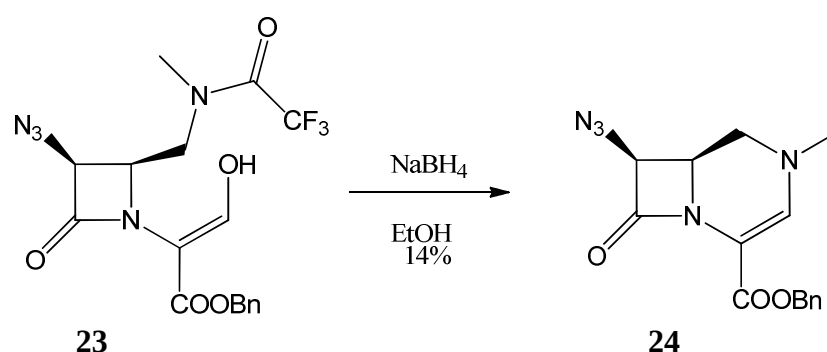


Bízthatóak a Human Cytomegalovirus Proteáz inhibitor⁷ (**21**) hatású és a prosztata specifikus antigén inhibitor⁸ (**22**) *in vitro* eredményei, előbbi potenciális antivirális, utóbbi potenciális tumor ellenes szer, mindkettő olyan terápia terület, amely még komoly kihívást jelent a modern orvostudomány számára is.

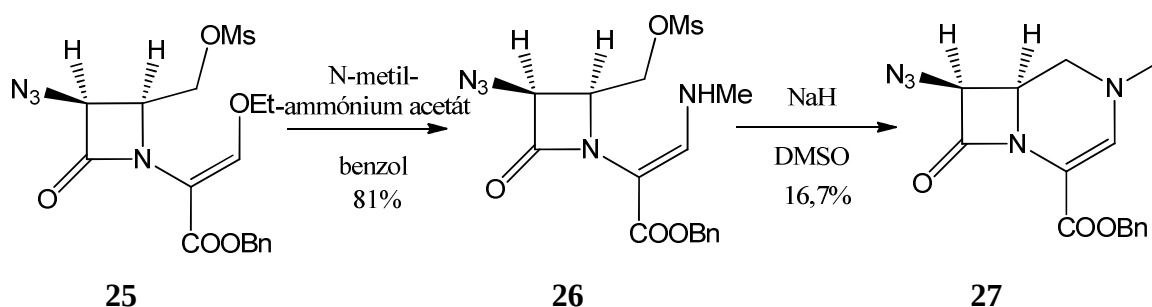
3. Irodalmi áttekintés

3.1 Gyűrűzárási stratégiák

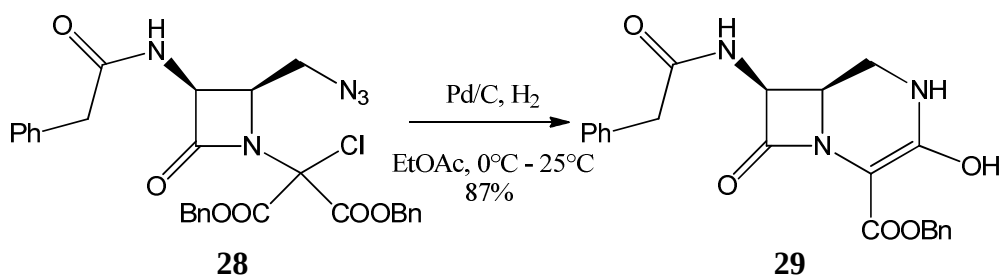
DOYLE és munkatársai 1977-ben publikált cikkükben⁹ számoltak be izo-azacefémek előállításáról. Két módszert is kidolgoztak. Első esetben a gyűrűzáráshoz egyik oldalon stabil aldehyd-enol, és másik oldalon trifluoracetyl-csoporttal védett aminoszál vesz részt (**23**), a védőcsoport nátrium-borohidrides eltávolítása után történik meg a gyűrűzárási lépés (**24**).



Második esetben (**25**) enol-étert reagáltatták metilammónium-acetáttal, ezután nátrium-hidrid jelenlétében (**26**→**27**) a molekula mezilát-csoportjával alkilezték a molekula másik részén található enamint. Mindkét esetben a gyűrűzárási lépés rossz hozammal ment végbe.

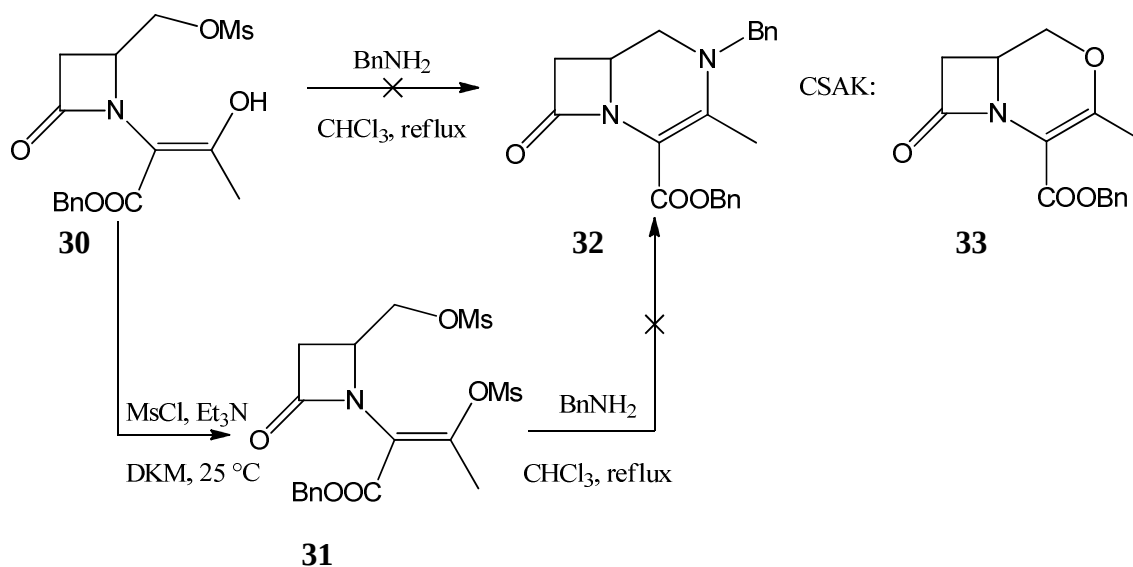


HAKIMELAHİ és munkatársai 1998-as cikkükben¹⁰ beszámoltak az izoazacefémváz előállításáról. A (**28**) vegyületet katalitikusan hidrogénezve klóratom hidrogénre cserélődött, és az azid-csoport aminná redukálódott, ez nukleofil támadást hajtott végre az egyik benzilészter-csoporton, és az így kialakult amid-szerkezet stabilabb enol-tautomerét (**29**) kapták jó termeléssel.

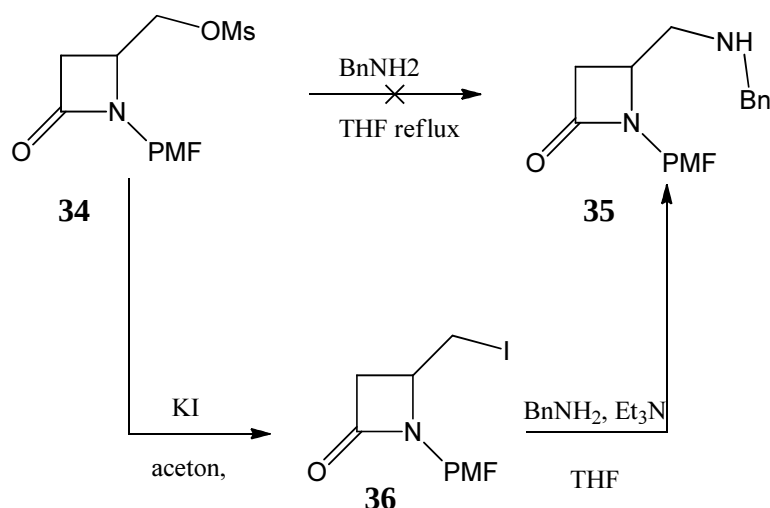


Dolgozatom további részében a enantiomer keverékeknek csak egyik izomerét ábrázoltam.

KUPAI JÓZSEF TDK dolgozatában¹¹ a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén az 1990-es években az izooxacefémekre kidolgozott szintézis módosításával próbálta az izoazacefém-vázat előállítani.

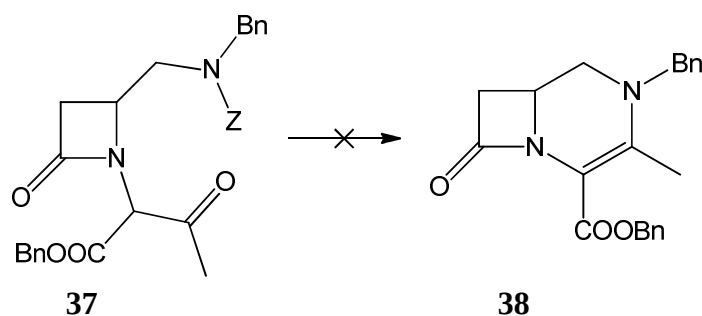


A második gyűrű 2-es helyzetű nitrogénjét közvetlenül a gyűrűzáráskor kívánta bevinni DOYLE második eljárásához hasonlóan, de akár **(30)** mezil-vegyületet, akár a **(31)** dimezil-származékot reagáltatta kloroformban benzil-aminnal, a várt termék **(32)** helyett csak izo-oxacefemet **(33)** kapott.

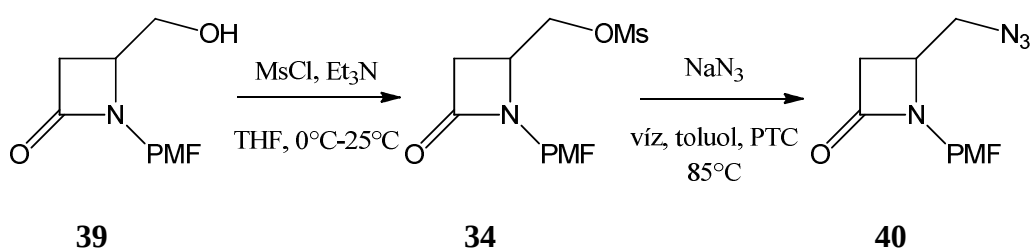


Második terve az volt, hogy a nitrogént a szintézis elején viszi be a molekulába, ennek megfelelően **(34)** meziláttal próbálta alkilezni a benzil-amint, de nem történt reakció. A mezil-csoportot jódra cserélte, és az így kapott **(35)** joddal sikerült alkileznie **(35→36)** a benzil-amint, de reakció rendkívül lassú volt és a termelés is rossz volt.

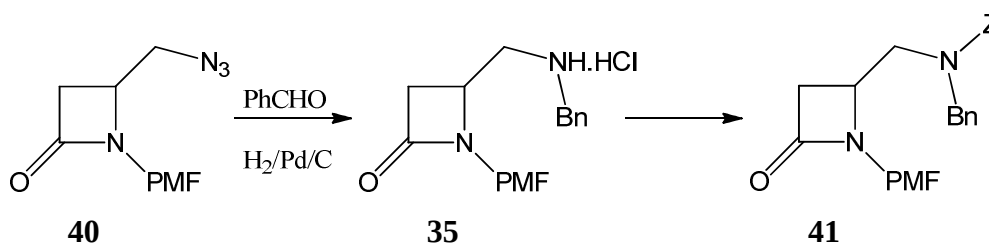
PÁLMAI MARCEL diplomamunkájában¹² folytatta KUPAI JÓZSEF szintézisét, továbbfejlesztve azzal, hogy a nitrogénre benziloxikarbonil-védőcsoportot vitt fel, amit gyűrűzáráskor távolított volna el (**37→38**), de kísérletei sikertelenek voltak.



Saját 2009-ben készült BSc-szakdolgozatomban¹³ kidolgoztam **(41)** védett származék jó termelésű előállítását, melynek kulcslépése **(40→35)** az azid-vegyület katalitikus tandem redukív-alkilezése volt.



A kutatócsoportban kifejlesztett recept alapján állítottam elő (39) alkoholt, amit mezileztem (34), majd fázistranszfer katalizált kétfázisú reakcióban a mezil távozócsoportot azidcsoportra (40) cseréltem.

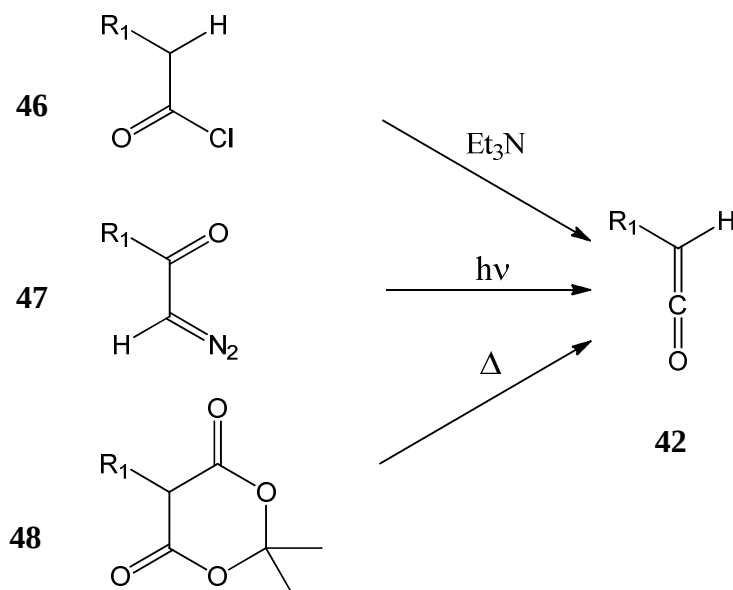


A (40) azidot kloroform és benzaldehid jelenlétben hidrogéneztem, a kapott szekunder amint (35), benzil-karbonokloridáttal acileztem (41).

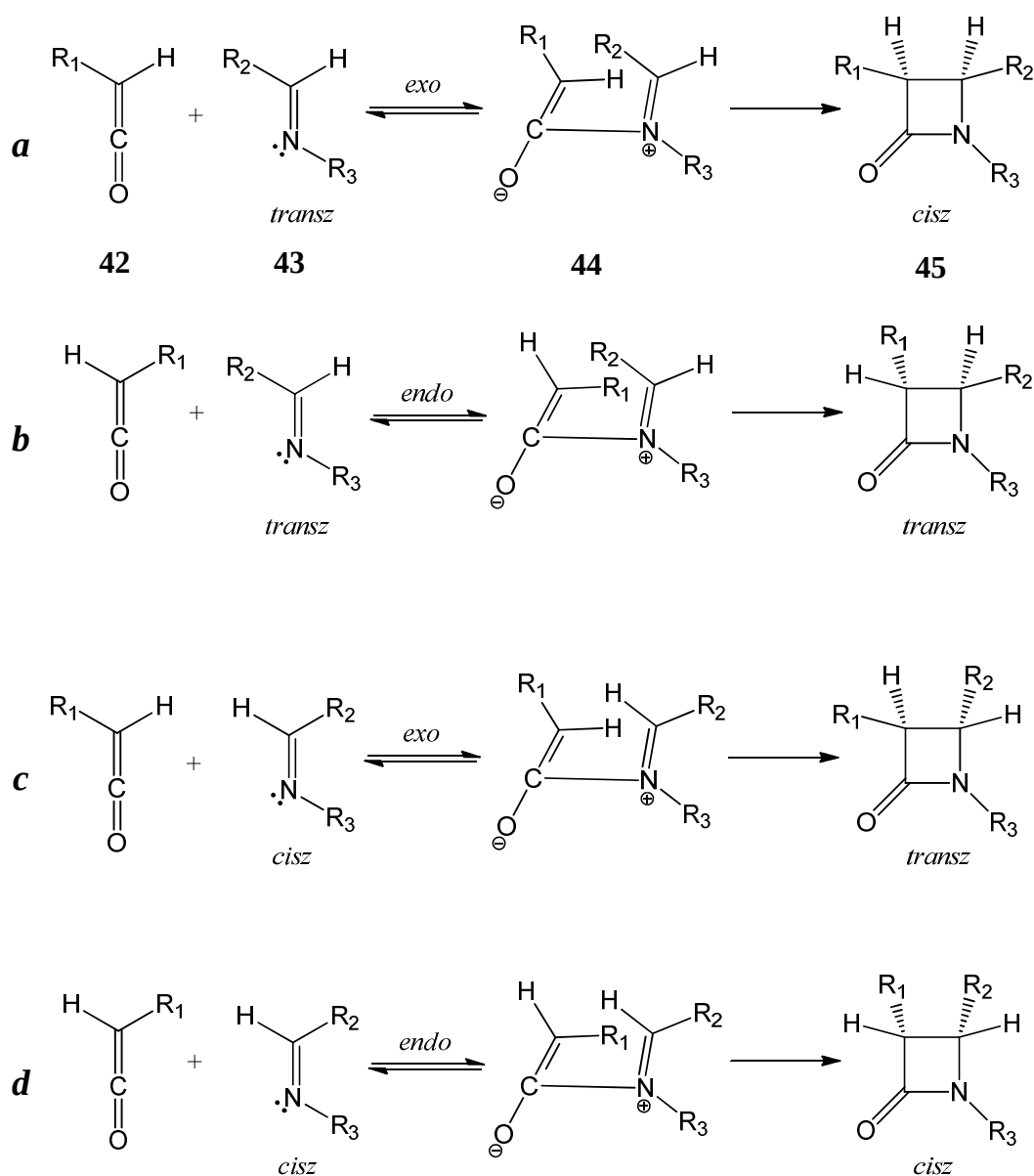
A (41) vegyület további reakciói során szerzett tapasztalatok arra ösztönöztek, hogy új szintézisstratégiát dolgozzak ki. Megállapítható, hogy minden eddigi gyűrűzárási kísérlet C-N kapcsoláson alapul, C-C gyűrűzárásra még nincs irodalmi példa.

3.2 Staudinger-szintézis

HERMANN STAUDINGER 1907-ben fedezte fel a ketének és iminek [2+2] cikloaddícióját, a később róla elnevezett reakció a 40-es évekig feledésbe merült. A β -laktám antibiotikumok felfedezése után felmerült az igény ezek totálszintézisére, és esetleg ipari szintézisére is. A Staudinger-szintézis jól használható módszer változatos β -laktám származékok alapvázának kialakítására.



A reakcióban egy ketén (42) lép reakcióba az iminnel (vagy analógiával) (43), a képződő addukt (44), bezárhat (45), izomerizálódhat, vagy széteshet. A ketén előállítható *in situ* megfelelő savkloridból (46) rendszerint trietil-aminnal vagy Hünig-bázissal, ami HCl-t eliminál, α -diazokarbonil vegyületek (47) foto-, vagy termikus átrendeződésével, valamint Meldrum-sav¹⁴ származékok (48) termikus bomlásával. A reakció imin analógokkal is megvalósítható pl.: hidrazonok, *N*-szilil-, *N*-acil-, *N*-szulfonil- és nitrogén heterociklusos vegyületekkel¹⁵.



*Staudinger szintézis mechanizmusa*¹⁵

A ketén kétféleképpen támadhat^{16,17,18} az iminre, amikor a ketén nagyobb szubsztituense távolabb van az imintől, azt nevezzük *exo* iránynak (**a** és **c**), amikor a nagyobb szubsztituens az iminhez közelebb van, az az *endo* irány (**b** és **d**). Azt HENGZHEN QI és munkatársai számítási módszerekkel és kísérleti úton is bizonyították, hogy az *exo* támadás sokkal valószínűbb, mint az *endo* R₁ R₂ és R₃ csoportok szterikus gátlása miatt. A számítások alapján cianoketén és dibenzooxazepin reakciójában a 2,6 kcal-val alacsonyabb energiájú *exo* köztitermékhez vezető átmeneti állapot 2,2 kcal-val kedvezőbb.

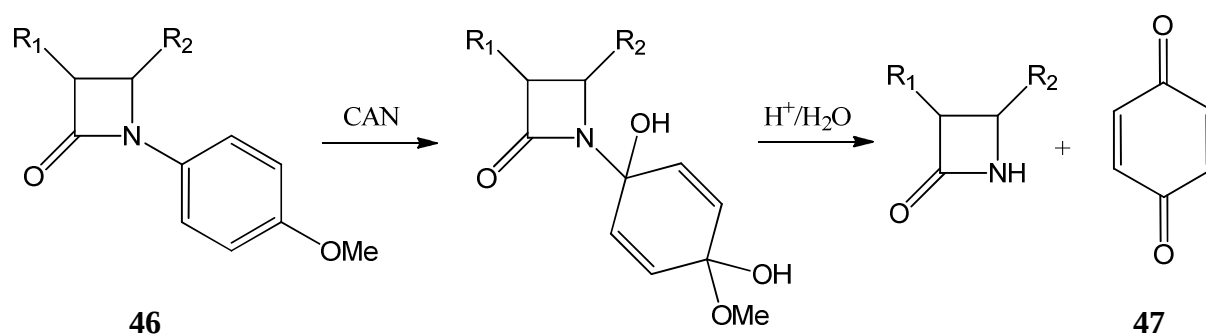
Általánosságban elmondható, hogy nyíltláncú iminek esetén, amiknek rendszerint *E* izomere a kedvező, a reakció jellemzőn *cis* szelektív (**a**), gyűrűs iminek esetén, amik *Z* állásba vannak zárva, szinte kizárólagosan *transz* szelektív (**c**). Mindkét esetben *exo* addíció valósul meg. Amennyiben R_n csoportok aszimmetria centrumot tartalmaznak, a cikloaddíció során aszimmetrikus indukciót okozhatnak. R₁ és R₃ esetén aminosav származékok, R₂ esetén cukoraldehid származékok a leggyakrabban alkalmazott királis segédcsoportok.

Irodalmi adatok alapján az *N*-ariliminekkal jobb hozam és szelektivitás érhető el, mint az *N*-alkiliminekkal. Ez magyarázza azt is, hogy miért gyakran alkalmazott védőcsoport a *p*-metoxifenil: jó hozammal valósítható meg a gyűrűzárás, utána eltávolítható a védőcsoport és végül alkilezéssel változatos szubsztituenseket tartalmazó oldallánc alakítható ki.

A *Staudinger* szintézis jól felhasználható potenciálisan biológiailag aktív béta-laktám származékok előállítására. A természetes antibakteriális hatású származékok nagy része, mint például a penicillinek és cefalosporinok *cis*z térállásúak, ezzel szemben *transz*z térállásúak a karbapenémek és egyes monobaktámok.

3.3 A *p*-metoxifenil-védőcsoport eltávolítása

A β-laktám-gyűrű nitrogénjének védelmére gyakran használt védő csoport a *p*-metoxifenil-csoport. Kiépíteni úgy lehet, hogy a β-laktám szintézise során az anizidinnel visszük be gyűrű nitrogénatomját, (pl. alkilezés, acilezés, *Staudinger*-szintézis), eltávolítani erős oxidálószerekkel lehet, amik kinonná oxidálják (**46**→**47**).

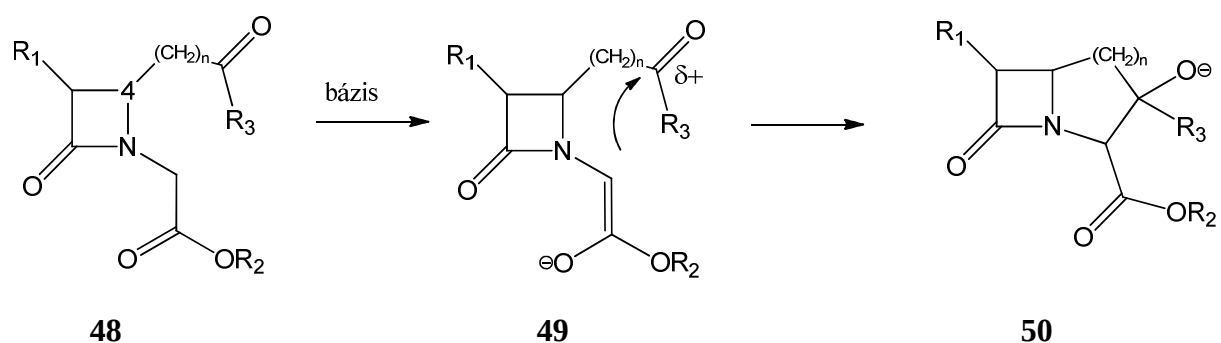


A β -laktám származékok esetén a cérium(IV)-ammónium-nitrát az egyetlen széleskörűen elterjedt reagens a PMF-csoport eltávolítására, rendszerint jó hozammal megy a reakció, de savérzékeny csoportok bomlást szenvedhetnek, ugyanis a reakcióban salétromsav szabadul fel. A reagens hátránya hogy a reakció atomhatékonysága nagyon rossz, elméletben 2 ekv. CAN kell az oxidációhoz, de a megfelelő reakció sebességhez rendszerint 3-4 ekvivalenst használnak. A reagens molekula tömege 548 g/mol, ezért a felhasznált reagens tömege többszöröse lehet a szubsztráténak.

Újabb eljárás az ezüst(I,III)-oxiddal¹⁹, vagy kobalt(III)-fluoriddal²⁰ történő oxidáció, ZAREI és JARRAHPOUR cikkeikben^{19,20} jobb termelésekről és könnyebb feldolgozásról számolnak be, mint CAN esetén, de AgO esetében is erős ásványi sav van jelen reakció elegyben, a CoF_3 -al pedig nem minden esetben sikerült olyan jó hozamokat elérni, mint a CAN-tal. A PMF-csoport eltávolítása megvalósítható elektrolízissel²¹ is, de ez speciális berendezést igényel, és nagyon kicsi a módszer kapacitása.

3.4 Észter-enolát gyűrűzárások

Kondenzált azetidinon származékok (50) előállításnak egy lehetséges módja, hogy az azetidinon (48) gyűrű nitrogénjén olyan oldallánc (pl. glicin származék) van, aminek a karbonil-csoportja (pl. észter) enolizációra képes, a gyűrű 4-es helyzetében az oldallánc pedig olyan karbonil-szénatomot tartalmaz (pl. keton), amire az előbbi enolát képes addíciónálódni (49).



Az irodalomban ilyen reakciót számos különböző karbonil-származékkal hajtották már végre, pl.: észter²², tioészter²³, keton²⁴. Az enolizációt kiváltó bázis lehet LiHMDS²⁴, KOtBu²², NaH¹⁷. A reakció rendszerint jó vagy kitűnő termeléssel játszódik le.

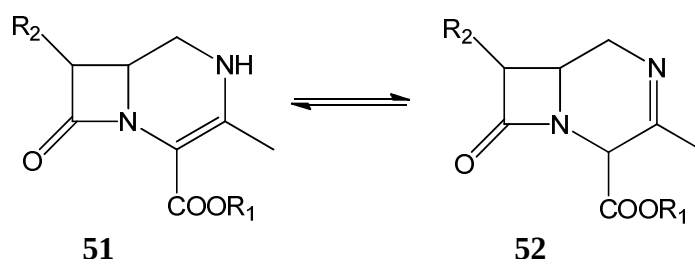
Eddig azonban még nem valósítottak meg e gyűrűzárást az aza-penám, illetve -cefám vegyületekhez vezető amidokkal, sem pedig az amidokból képezhető imidoil-halogenid származékokkal.

4. Szintézistervezés

4.1 Célkitűzések

Kutatásunk elsődleges célkitűzése (51) szubsztituált izoazacefém váz hattagú gyűrűjének kialakítása. Az irodalomban található összes eddigi szintézis a gyűrűzárást N-C kötés kialakításával valósította meg, nincs még példa C-C kapcsolással végrehajtott gyűrűzárásra. Célul tűztük ki, hogy ezt a feltáratlan területet vizsgáljuk meg.

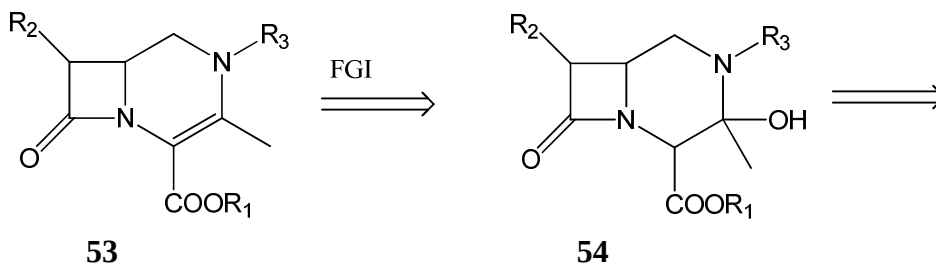
A szintézis kulcsmomentumai az azetidinon képzés *Staudinger*-szintézissel, a nitrogén atom bejuttatása, megfelelő védőcsoportok kiépítése és a gyűrűzárás megvalósítása.

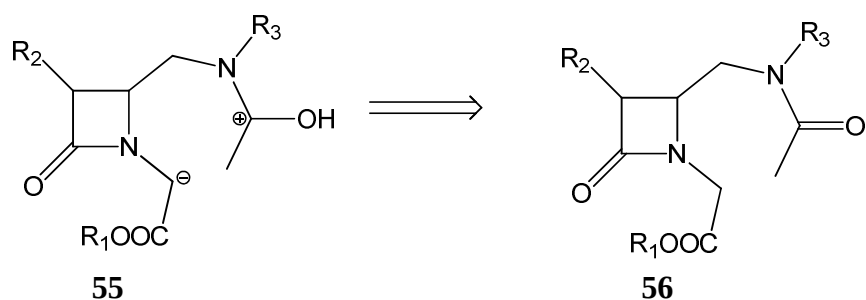


Irodalmi analógiák alapján feltételezhető hogy a fenti izoazacefém származékoknak két lehetséges tautomere van, a *minor* imin (52) és a *major* enamin (51). A két tautomerén különböző retroszintetikus analízis végezhető el.

4.2 Retroszintetikus analízis „A” út – amid-enolát gyűrűzárás

Funkcióscsoport-átalakítással (FGI) (53) enaminnból az (54) származékot kaphatjuk, a C-C kötés hasításával kapott ikerionos szintonnak (55) feltételezett szintézis ekvivalense az (56) molekula. Az észter melletti alfa-helyzetű hidrogénatom számított pK_a -ja ~ 25 , ezért viszonylag könnyen képezhető belőle enolát, ez addicionálódhat az amid karbonil-szénatomjára.

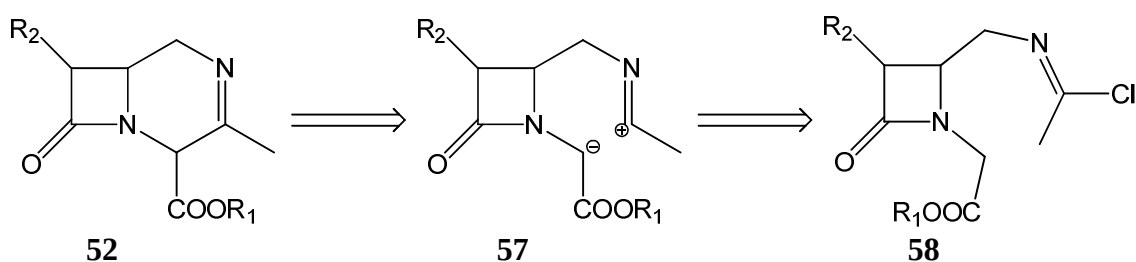




Habár az amidok csökkent reakcióképességűek, de az irodalomban nem példa nélkül álló fémorganikus vegyület addíciója amid-csoportra, továbbá a stabil hatos gyűrű képződése is elősegítheti ezt a reakciót.

4.3 Retroszintetikus analízis „B” út – imidoil-klorid–enolát gyűrűzárás

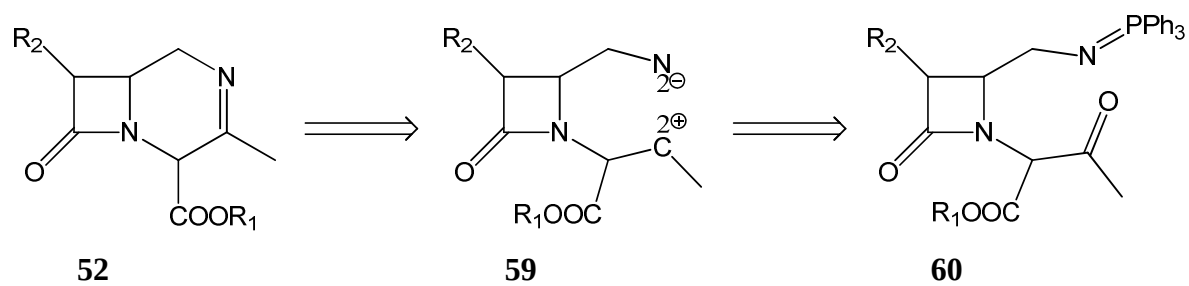
Az izoazacefém imin-tautomere (52) az alábbi módon bontható fel retroszintetikusan. C-C kötés hasításával ismét ikerionos szintonhoz (57) jutunk, aminek szintézis ekvivalense egy észter és egy imidoil-klorid származék (58).



Irodalmi analógiák²⁵ alapján észter enolát és imidoil-klorid addíciója kivitelezhető, de mindeddig ezt a reakciót nem használták gyűrűzárásra.

4.4 Retroszintetikus analízis „C” út – Aza-Wittig típusú gyűrűzárás

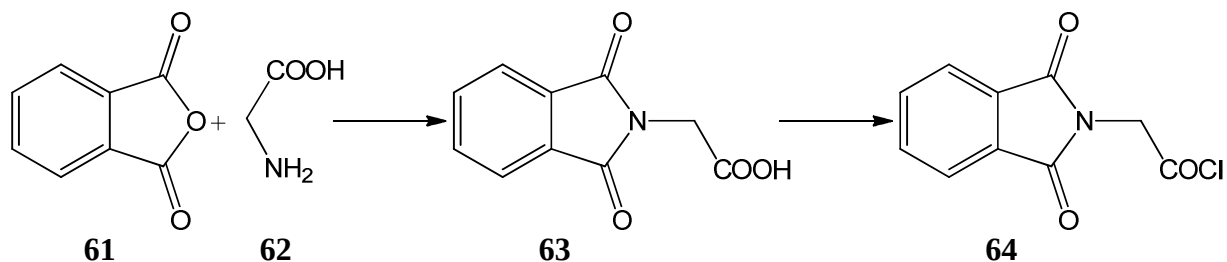
Amennyiben az (52) imin tautomert C-N kettős kötését bontjuk fel, akkor az (59) kétszeres negatív és pozitív töltéssel rendelkező szintonhoz jutunk, a kétszeres negatív töltésű nitrogén szintézis ekvivalense egy foszfimin, és a két pozitív töltésű szén ekvivalense egy karbonilcsoport (60). A foszfiminek és karbonil-vegyületek reakcióját a *Wittig*-reakció analógiája alapján aza-*Wittig*-reakciónak hívják.



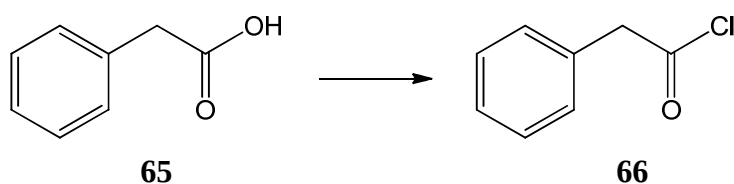
A „B” és „C” reakcióutaknak számos közös intermediere van, ezeket együttesen az 5.3 alfejezetben tárgyalom.

5. Megvalósított szintézis

5.1 Savkloridok előállítása *Staudinger*-szintézishez



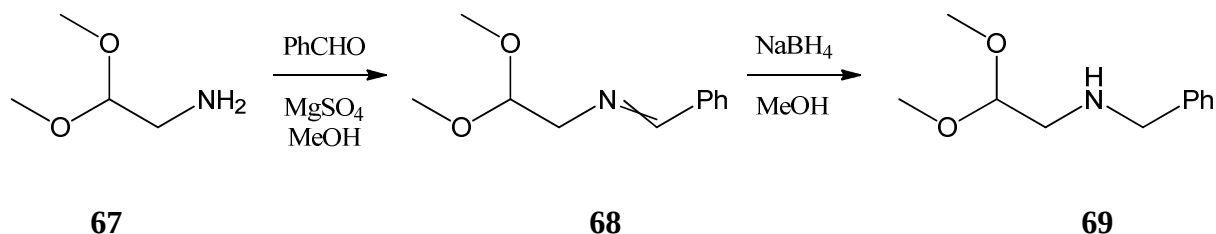
Tanszéki recept szerint tűzveszélyes szerves oldószerek nélkül, ömledékben reagáltattam a glicint (62) ftálsav-anhidriddel (61), a kapott ftálimidoecetsavat (63) vízből kristályosítottam át, majd kloroformban reagáltattam tionil-kloriddal katalitikus mennyiségű DMF jelenlétében.



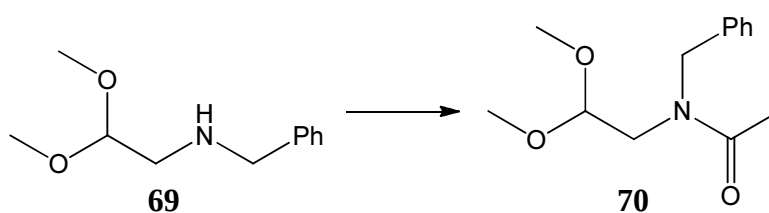
Fenilecetsavat (65) hexánban refluxáltatva reagáltattam tionil-kloriddal DMF katalízis nélkül, a kapott fenilecetsav-kloridot (66) vákuum-desztillációval tisztítottam. A ftálimido-acetil-kloridnál alkalmazott DMF katalízis és melegítés heves reakciót és kátrányosodást okozott.

5.2 „A” reakcióút

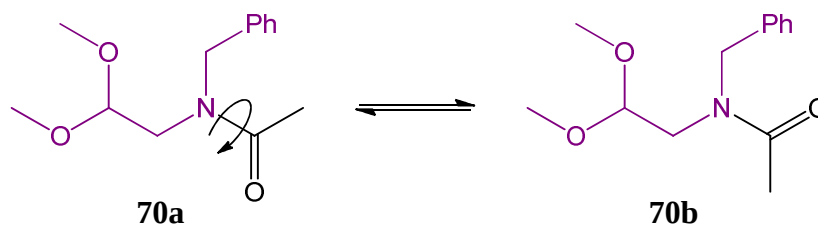
Aminoacetyldehid-dimetil-acetált (**67**) benzaldehiddel reagáltatva kaptam (**68**) imint, amit nátrium-borohidriddel redukáltam aminná (**69**), amit metánszulfonsavas vagy hidroklorid só képzésével tisztítottam.

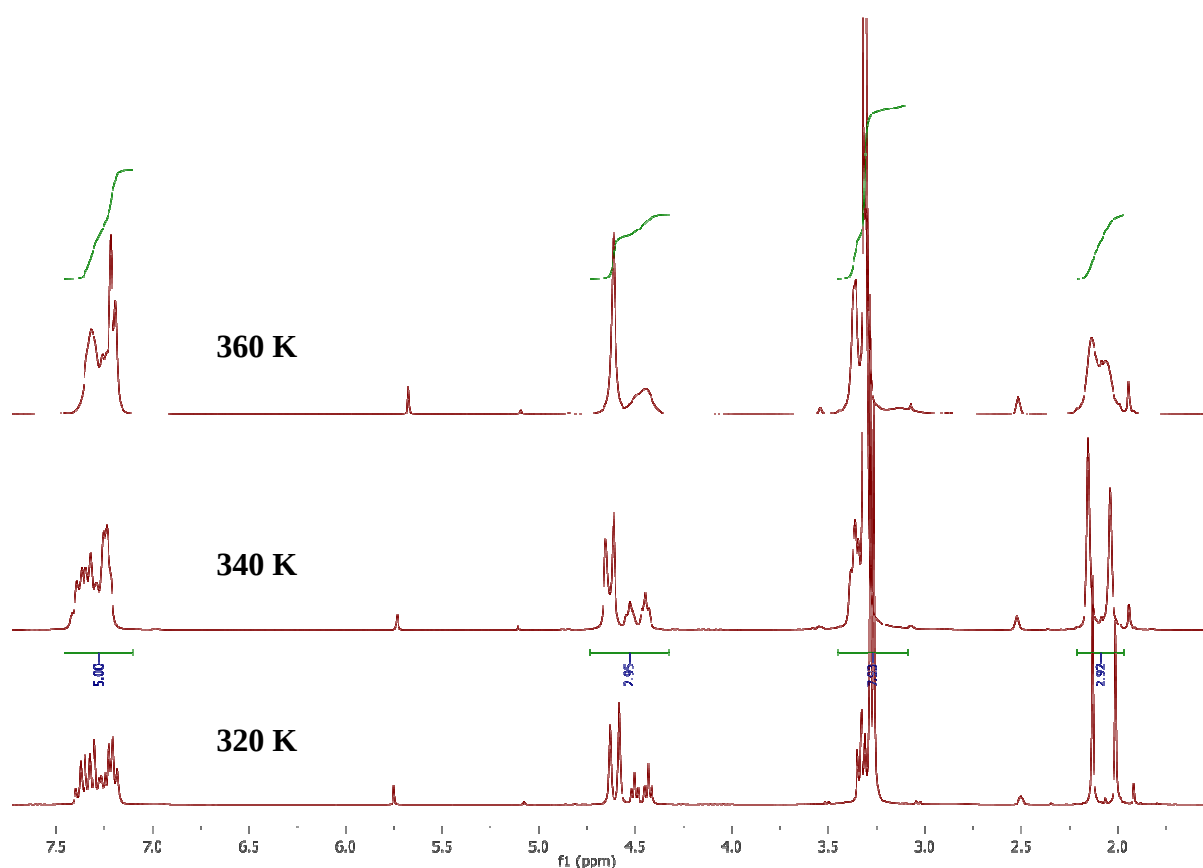


A (**69**) szekunder amint acetyl-kloriddal acetileztem, kezdetben az oldószer diklórmétán volt, amit a környezetbarátabb etil-acetátra cseréltem le.



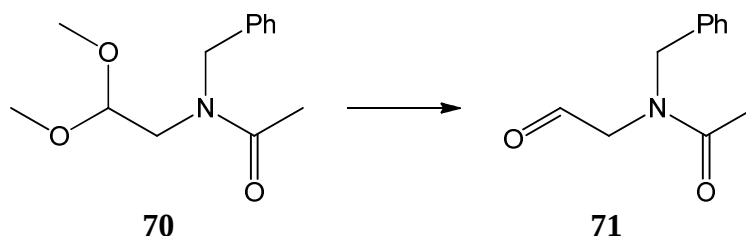
A kapott amid (**70**) VRK-n tökéletesen tiszta volt, mégis az első NMR alapján úgy tűnt, hogy keverék. Rájöttünk azonban, hogy az acetyl-csoport szobahőmérsékleten az NMR időskáláján nem tud elfordulni, és a két lehetséges rotamer között termodinamikailag nincs nagy különbség, nincs kedvezményezett, ezért mindkettő megjelenik a spektrumban, szobahőmérsékleten arányuk kb.: 4:3. Magas hőmérsékleten végzett NMR-felvételeken látszik, hogy 340 K-en már majdnem teljesen szabad a rotáció, a 300 K-en látható felhasadás megszűnik.





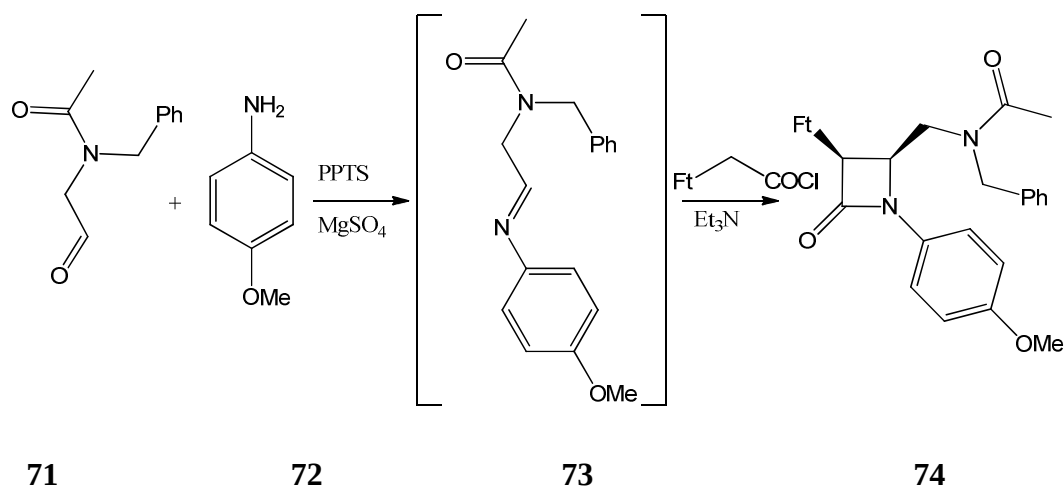
Hőmérsékletfüggő ^1H NMR spektrum

A (70) acetált sem a szokványos savas-vizes eljárásokkal, (pl.: PTSA, HCl, trifluorecetsav), sem szilárd savakkal (pl.: montmorillonit K10, savas zeolit, ioncserélő gyanta), sem pedig *Lewis*-savakkal (pl.: $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, BF_3), nem sikerült hatékonyan bontani. VRK-val követve a reakciót szinte minden esetben megjelent a termék, de már kis konverzióánál is megindult a bomlás. A szintézis korai lépésében szerettem volna az oszlopkromatográfiát elkerülni.



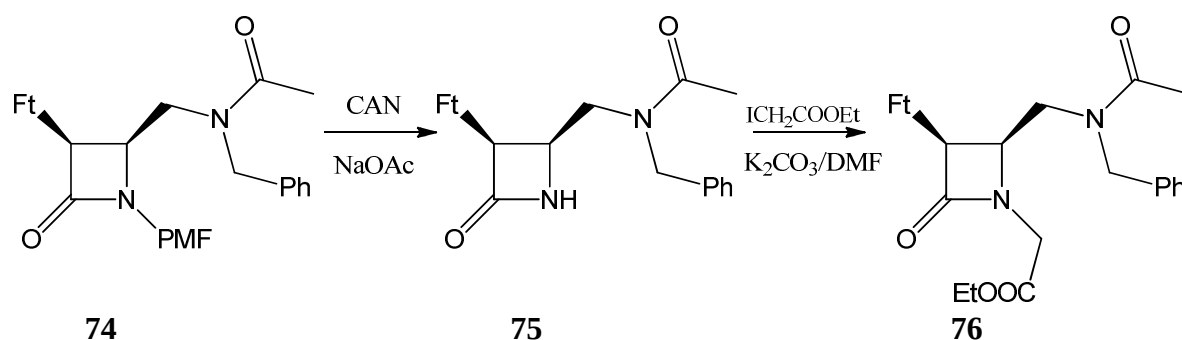
A számos kipróbált eljárás közül egyedül a trimetilszilil-joddal történő bontás volt alkalmas arra, hogy bomlás és melléktermékek képződése nélkül valósítsam meg az acetál

bontását. Az acetált (70) acetonitrilben reagáltattam trimetilszilil-kloridból és nátrium-jodidból *in situ* képződő trimetilszilil-jodiddal. Az így nyert tiszta aldehid (71) hűtőszekrényben, nitrogén alatt tárolva is néhány nap alatt jelentősen bomlik, ezért azonnal felhasználtam következő reakcióban.

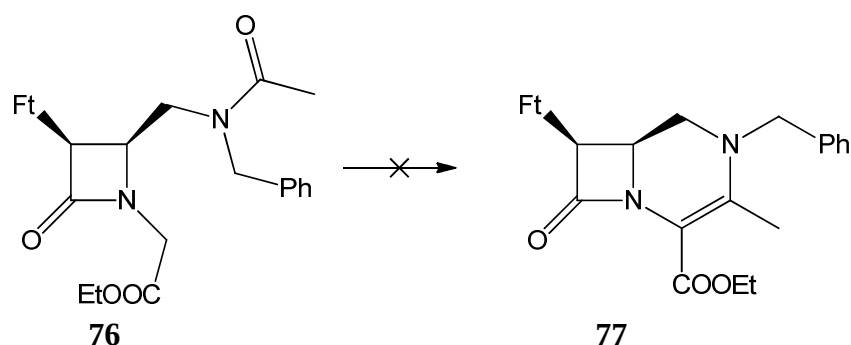


Az aldehidet (71) *p*-anizidinnel (72) reagáltattam katalitikus PPTS és magnézium-szulfát vízmegkötő jelenlétében. Az imint (73) nem sikerült izolálni, a reakcióelegyet szűrés után közvetlenül használtam fel a következő lépésben. Az imint (73) trietil-amin jelenlétében reagáltattam ftálimidoacetyl-kloriddal, a terméket (74) várakozásokkal ellentétben nem sikerült kikristályosítani. Még a kromatográfiásan tisztított minták sem kristályosodtak ki. Az oszlopkromatográfiával tisztított minta 360 K-en mért ¹H NMR spektruma is rotamerekre jellemző jelcsoportokat tartalmazott, a jellemző tartományok (metoxi, acetyl, alifások, aromások) integrálja megfelelő, de rotamerekhez tartozó jelek azonosítása nem történt meg.

Korábbi kísérletekben kiderült, hogy az *N*-benzilacetamidometil oldallánc savérzékeny. A PMF csoport CAN-tal végzett eltávolításakor salétromsav szabadul fel, ami vélhetően az első kísérletek sikertelenségét okozta. A felszabaduló salétromsavat a későbbi kísérletekben nátrium-acetáttal kötöttem meg, a belőle felszabaduló ecetsav nem bontotta el a terméket. A (75) terméket éterrel dörzsöltem el, máshogyan nem sikerült tisztítani, átkristályosítás és oszlopkromatográfia során bomlik.



A védetlen laktámot (**75**) jódecetsav-etil-észterrel alkileztem DMF-ben K_2CO_3 jelenlétében. A kapott terméket (**76**) oszlopkromatográfiásan próbáltam tisztítani, mivel a gyűrűzárási lépés nagy tisztaságot igényel, de a savérzékeny oldallánc miatt a termelés csak 17,5% volt. A tervezett gyűrűzárást (**76**→**77**) megpróbáltam LiHMDS-el és NaH-el is megvalósítani, de kísérleteim nem vezettek eredményre.

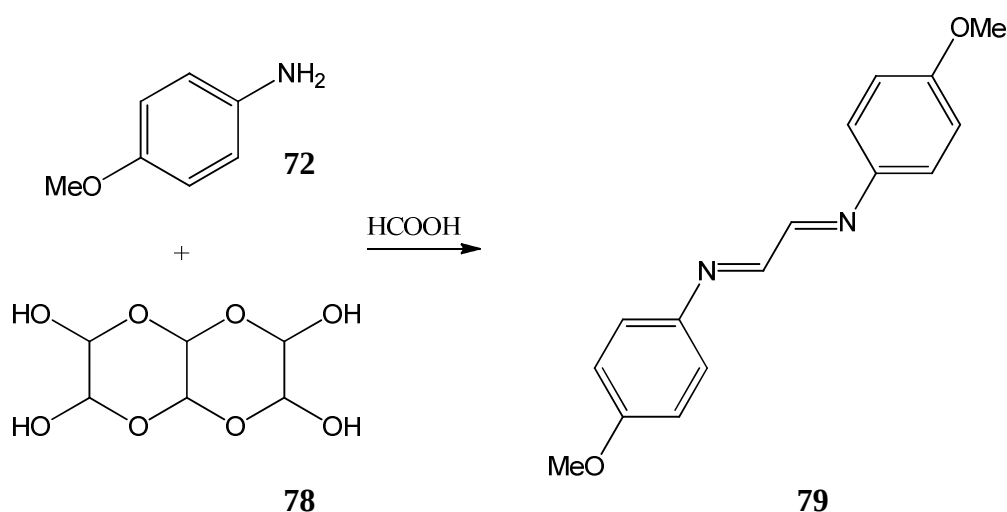


A szintézis során több súlyos, előre nem látható probléma merült fel. A már ismertetett gátolt rotáció miatt, mely megnehezíti a kristályosodást, egyetlen intermediert sem sikerült átkristályosítani és így tisztítani az anyagot. A savérzékeny oldallánc pedig kromatográfiás tisztítás során is bomlik. A rotamerek miatti felhasadás pedig megnehezíti az NMR spektrumok értékelését.

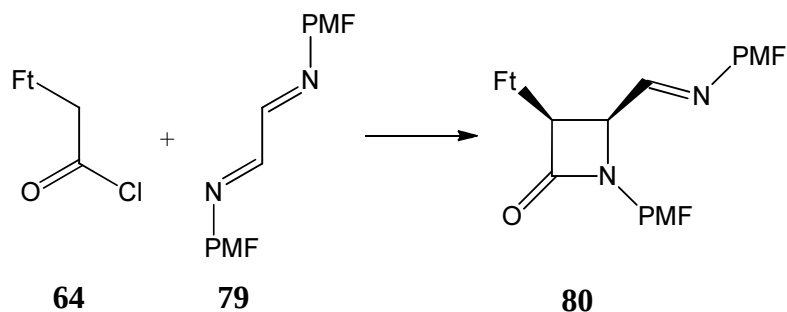
Habár nem egyértelműen bizonyított, hogy a kívánt gyűrűzárás nem játszódik le, a reakcióút során fellépő tisztítási problémák miatt célszerűnek láttam az „A” reakcióúton végzett kísérleteimet befejezni.

5.3 „B” reakcióút

A második szintézisút első lépése a bisz-imin (**79**) kialakítása. Az irodalomban található receptet módosítanom kellett, mert 40%-os glioxált használtak, de nekem csak glioxál-trimer-dihidrát állt a rendelkezésemre. Az eredeti receptben *p*-anizidin szobahőmérsékletű metanolos oldatához adták a 40%-os glioxál-oldatot. Vízmentes metanolban a glioxál-trimerrel nem történt reakció. Ha glioxál-trimert savas vízben elbontottam és így vittem reakcióba, akkor a termelés csak kb. 60%-os volt.



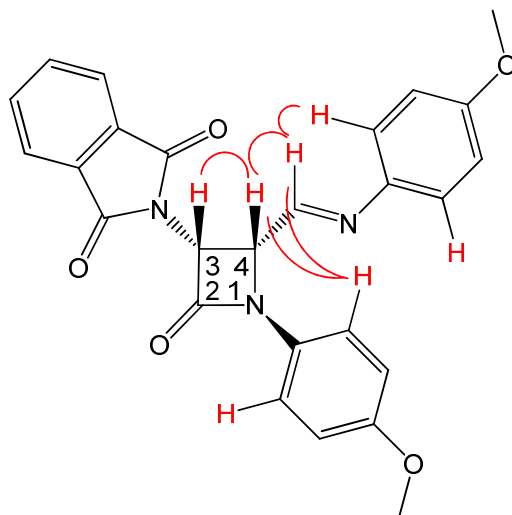
A megoldást az jelentette, hogy a glioxál-trimert (**78**) és az anizidint (**72**) metanol–víz 2:1 elegyében refluxáltattam katalitikus mennyiségű hangyasav jelenlétében 10 percig majd 0°C-ra hűtve a reakcióelegyből kikristályosodott a termék.



A bisz-imint (**79**) diklórmétánban trietil-amin jelenlétben ftálimidoacetyl-kloriddal reagáltattam, feldolgozás után az „A” reakcióút gyűrűzárásával ellentétben jól kristályosodó

anyagot (**80**) kaptam. A molekula szerkezetét ^1H ^{13}C , APT, HMQC, HMBC, COSY és NOESY vizsgálatokkal bizonyítottuk.

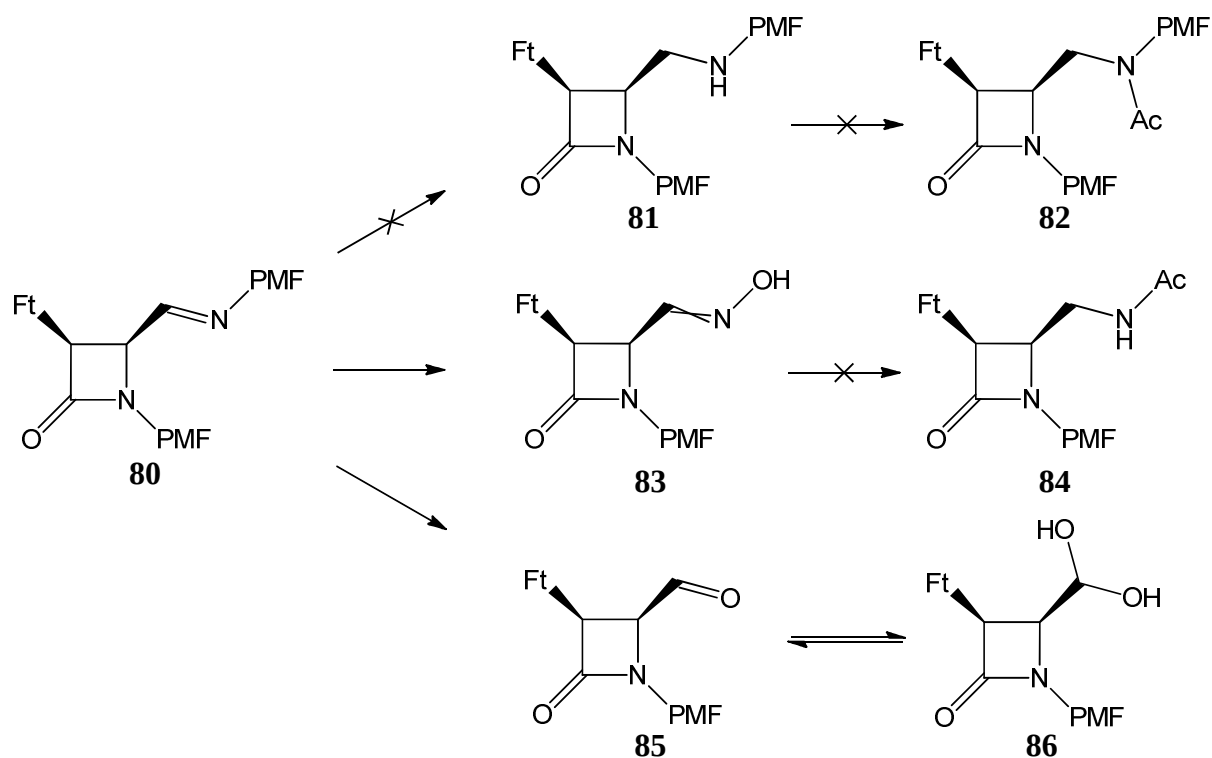
A (**80**) vegyület NOESY spektrumában a β -laktám $\text{C}_3\text{-H}$ és $\text{C}_4\text{-H}$ atomjai közötti korreláció *cisz* állásra enged következtetni. Az imin (*E*) térállását támasztja alá a $\text{CH}=\text{N}$ és az PMF csoport *orto* helyzetű H atomjai közötti korreláció.



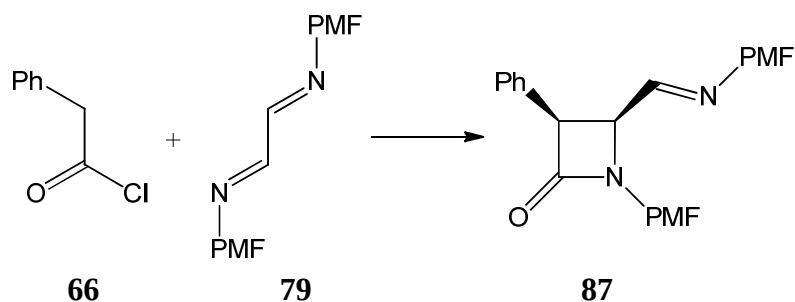
NOESY korrelációk

A (**80**) imino-laktámot többféle módon is megpróbáltam továbbalakítani.

- A (**80**) vegyület katalitikus hidrogénezése Pd/C katalizátorral sikertelen volt, valószínűleg szterikus okokból az imincsoport nehezen fér hozzá a katalizátorhoz.
- Megkísértem az imin (**80**) redukcióját nátrium-borohidriddel, de a ftálimido-védőcsoport egyik karbonil-csoportja is redukálódott.
- Előállítottam a (**83**) oximot a (**80**) iminből feleslegben vett hidroxilamin-hidrokloriddal, de az oxim katalitikus hidrogénezése sem sikerült. Cink–ecetsavas redukcióval a ftálimido-védőcsoport is redukálódott.
- A (**80**) imin savas hidrolízisével, irodalmi adatokkal ellentétben (**86**) stabil geminális diolt, azaz aldehid-hidrátot kaptam.



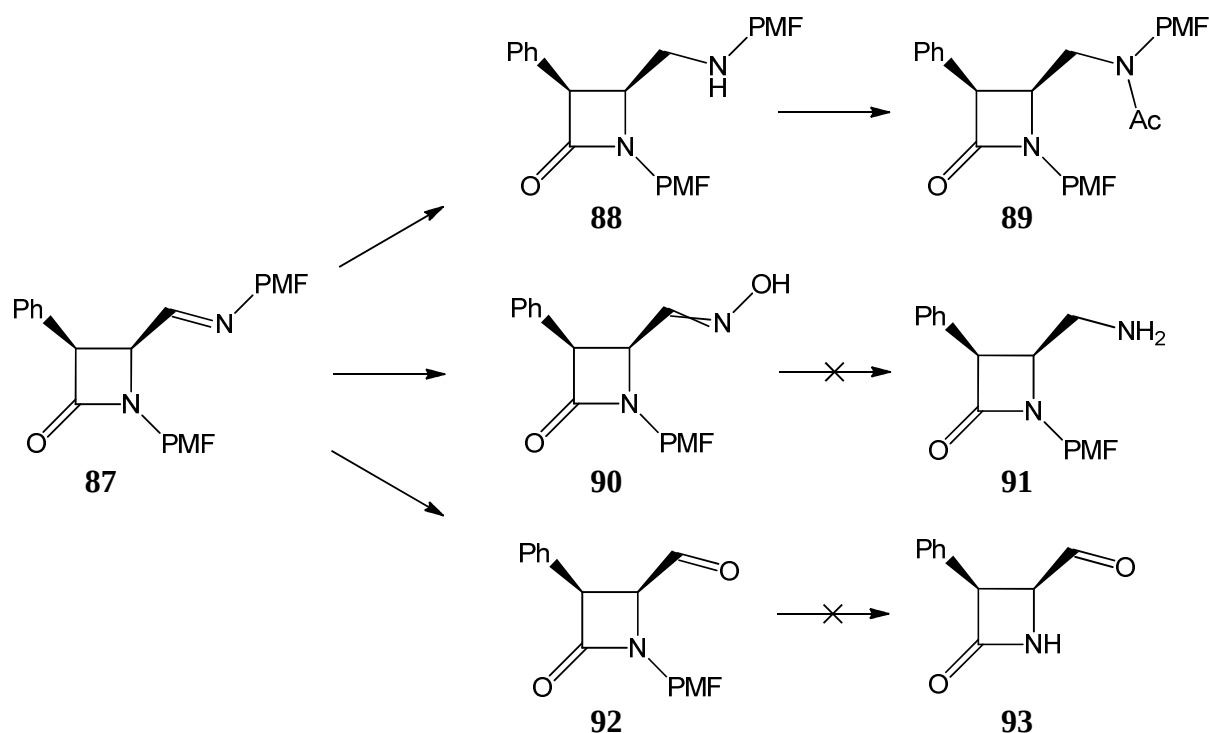
Megállapítottam, hogy a ftálimido-védőcsoport nem megfelelő a szintézis tervezett további lépéseinek megvalósításához. Azért hogy a gyűrűzárást és a PMF-védőcsoport eltávolítását tanulmányozhassam a ftálimido-csoportot fenil-oldallánccal helyettesítettem.



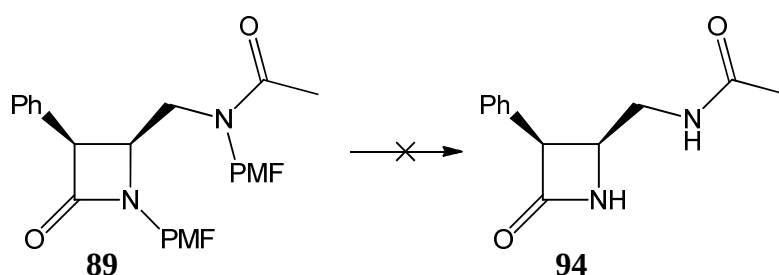
A **(79)** bisz-imint fenilecetsav-kloriddal reagáltatva kaptam a **(87)** laktámot, amit a következő módokon próbáltam tovább alakítani:

- Nátrium-borohidriddel sikeresen redukáltam aminná **(88)**, amit utána acetil-kloriddal acetileztem, a kapott amid **(89)** esetén a **(74)**-es származékkal ellentétben nem észleltem rotációs izomerek.
- Hidroxilamin–hidrokloriddal oximmá alakítottam **(90)**, de katalitikus hidrogénezése ennek sem sikerült **(90**→**91**).

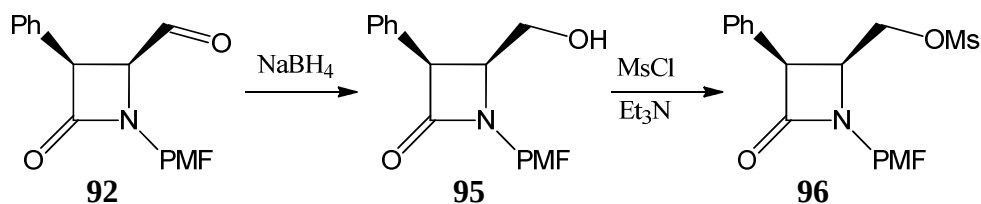
- Savas hidrolízissel sikeresen aldehiddé (**92**). alakítottam, ebben az esetben nem tapasztaltam aldehyd–hidrát képződését (**92**→**93**).



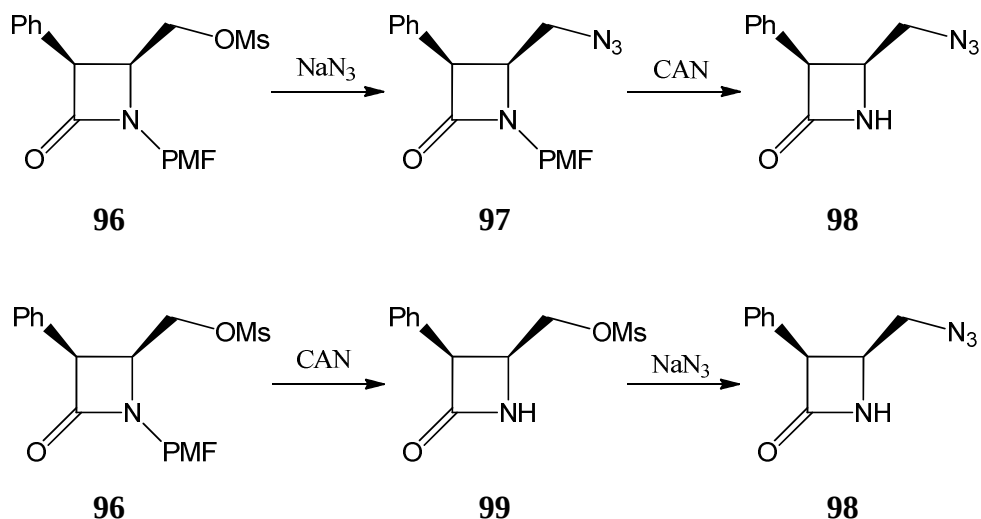
A (**89**) amidról megpróbáltam a két PMF-védőcsoportot egyszerre eltávolítani, azonban sem CAN-tal, sem AgO/HNO₃ rendszerrel sem sikerült a (**94**) védetlen laktámot előállítani.



Így az a tervem, hogy az izoazacefém váz mindkét nitrogén atomját a kiinduló bisz-iminnel vigyem be a molekulába, nem vezetett sikerre. A szintézistervet ezen eredmények fényében úgy módosítottam, hogy az imint (**87**) savasan hidrolizáltam, és kapott aldehidet (**92**) redukáltam.



Az így kapott alkoholt (95) a szakdolgozatomban kidolgozott eljárást alkalmazva alakítottam tovább. Először metánszulfonsav-kloriddal mezileztem (96), majd mezilcsoportot nátrium-aziddal azidcsoportra (97) cseréltem. A szubsztitúciót elvégeztem DMF-ben és toluol-víz fázistranszfer katalizált rendszerben is. Az előbbi reakció gyorsabban játszódott le, az utóbbi reakció viszont sokkal kényelmesebb volt. A PMF védőcsoportot CAN-tal távolítottam el (98), de vegyes olajos terméket kaptam, tisztítása és jellemzése a később várható.



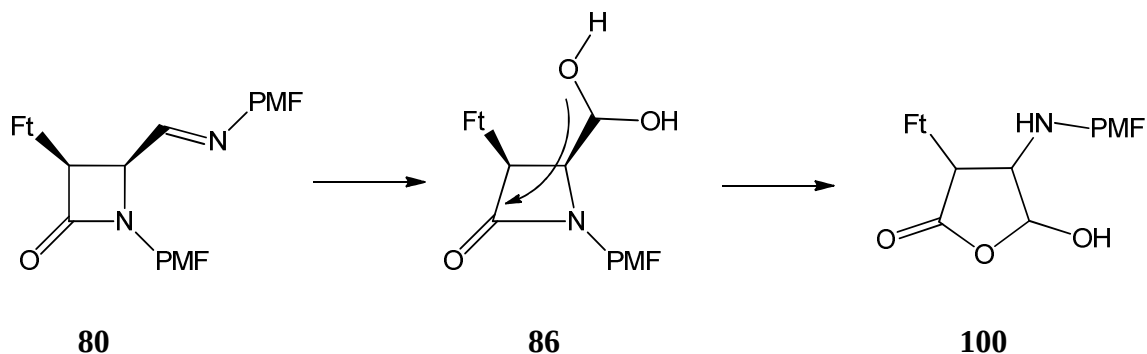
Elvégeztem a PMF eltávolítását a mezil-származékon (96) is. Ebben az esetben, az aziddal (98) ellentétben, a kapott védetlen amid (99) jól kristályosodó anyag, izolálása könnyebb, mint az olajos azid származéké (98). A szintézis egyik legkritikusabb és legérzékenyebb lépése a PMF eltávolítása, ezért érdemes azt úgy elvégezni, hogy ennek a hozama a lehető legjobb legyen, és a termék izolálása könnyű legyen. Az így kapott N-védetlen azetidion származékok könnyen továbbalakíthatók.

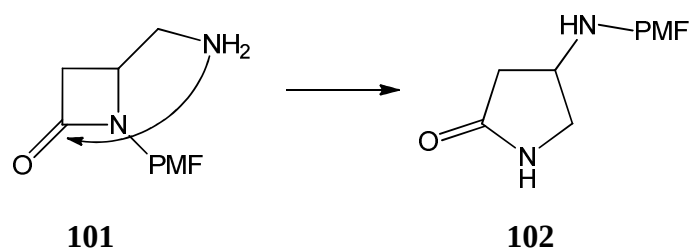
6. Stabil β -laktámkarbaldehyd-hidrát vizsgálata

6.1. Feltételezett szerkezetek

A **(80)** imin homogén vizes-savas hidrolízisével nem a kívánt aldehidet kaptam, hanem egy eddig ismeretlen vegyületet. Az infravörös spektrumban nem volt az aldehid karbonilcsoportjára jellemző csúcs, viszont széles jelek voltak az -OH vegyértékrezgési régióban. Az aldehidre jellemző jelek hiányoztak az ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokban is. A PMF és ftálimido csoportok jelein kívül öt jel volt a 4,3-6,6 ppm tartományban, ebből kettőt sikerült hozzárendelni a β -laktám-gyűrűn lévő hidrogénekhez. Elemanalízis alapján az összegképlet $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,5$ mol kristályvízzel. Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján két szerkezetet tételeztünk fel.

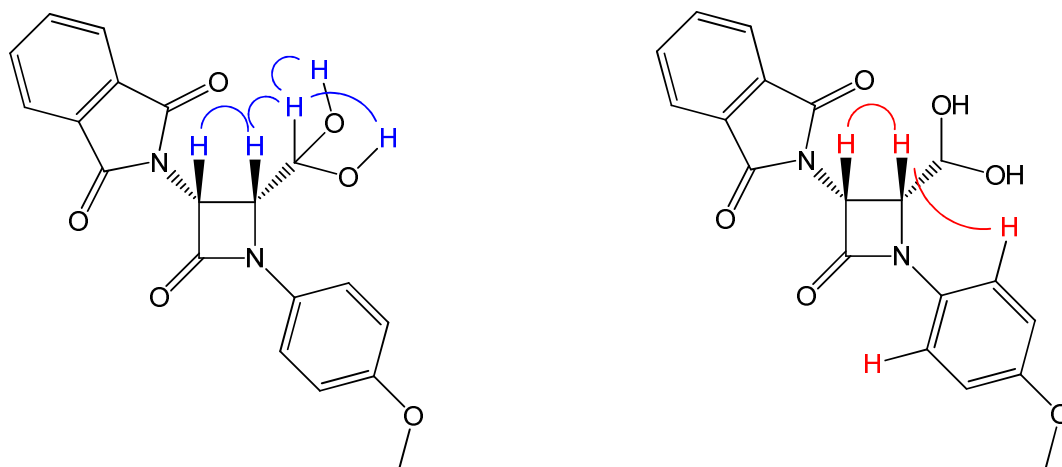
Első, később nem igazolt, feltételezésünk az volt, hogy egy átrendeződés történt, mely során az imin **(80)** hidrolízisében képződő geminális diolt **(86)** acilezi a feszült β -laktám-gyűrűt, azonban a kapott anyag kémiai viselkedése nem felelt meg a várt szerkezetnek, például ecetsav-anhidriddel nem sikerült acetilezni. A feltételezethez hasonló átrendeződést 2009-es szakdolgozatomban írtam le, ahol 4-(aminometil)azetidion származék **(101)** rendeződött át pirrolidonná **(102)**. Második, helyesnek bizonyult, feltételezésünk az volt, hogy magát a geminális diolt **(86)** sikerült izolálni. E szerkezetet 2D korrelációs NMR mérésekkel, termoanalitikai és kémiai módszerekkel sikerült bizonyítani.





6.2 2D NMR mérések

A szerkezetet ^1H -, ^{13}C -NMR, APT, HMQC, HMBC, COSY és NOESY vizsgálatokkal bizonyítottuk. Csatolást lehet megfigyelni a β -laktám váz $\text{C}_3\text{-H}$ és $\text{C}_4\text{-H}$ atomjai között ($^3J = 6.0 \text{ Hz}$), $\text{C}_4\text{-H}$ és a geminális diol metin-H között ($^3J = 7.7 \text{ Hz}$), valamint a metin-H és a geminális diol OH-i között ($^3J = 6.5 \text{ Hz}$), ami bizonyítja a $\text{C}_3\text{-H-C}_4\text{-H-CH(OH)}_2$ egység konnektivitását. A NOESY spektrumban korreláció található a β -laktám váz $\text{C}_3\text{-H}$ és $\text{C}_4\text{-H}$ atomjai között, ez bizonyítja a *cis* térállásukat.



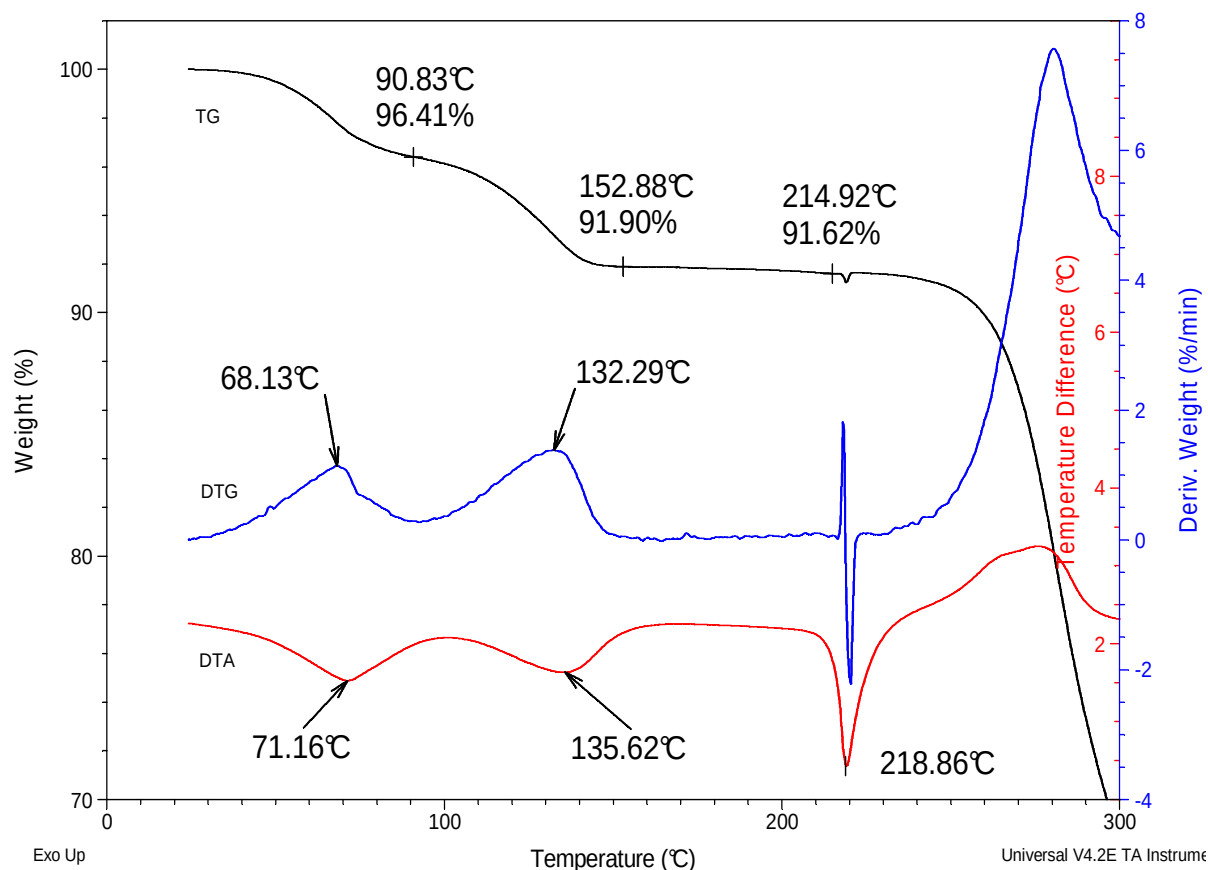
COSY (kék) és NOESY (vörös) korrelációk

6.3 Termoanalitikai mérések

DTA görbén három endoterm csúcs található, TG alapján az első és a második csúcs tömegcsökkenéssel járt, a harmadiknál $218,86^\circ\text{C}$ -on az anyag olvadása történt. Az anyag bomlása az olvadáspontja fölött indult meg. Az első tömegvesztés, melynek maximuma

68,13°C-nál van (lásd DTG) és 90,83°C-ig tartott (lásd TG) a kristályvíz elvesztéséhez rendelhető hozzá.

A második tömegvesztés, aminek maximuma 132,29°C-nél van és 152,88°C-nál ért véget, a geminális diol csoportból pontosan 1 mol víz elvesztéséhez rendelhető hozzá. Ennek megfelelően még az olvadás előtt az aldehid keletkezett, az így mért olvadáspont 214,92°C összhangban van az aldehid irodalmi olvadáspont adatával, ami 214-216°C.



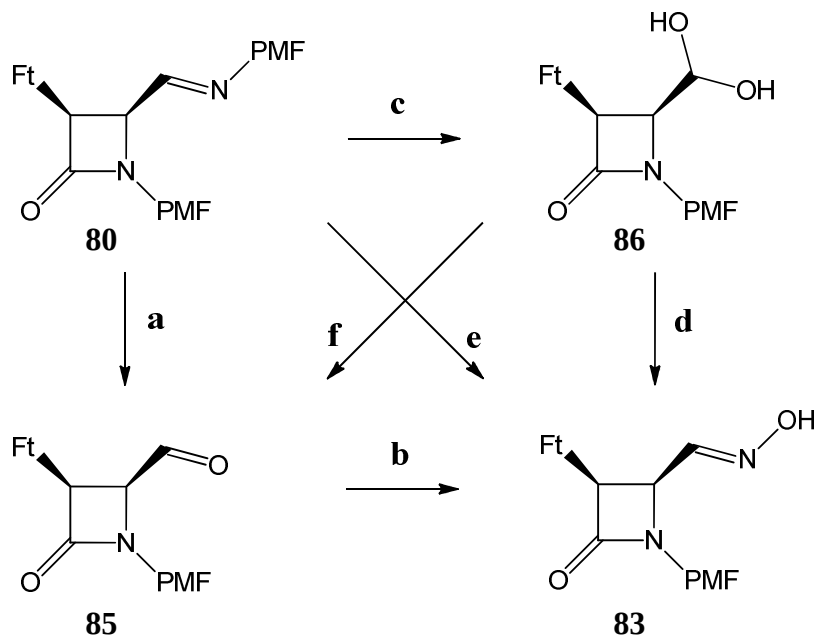
Aldehyd-hidrát (80) termoanalitikai vizsgálata

TG: fekete, DTG: kék, DTA: vörös

6.3 Kémia reakciók

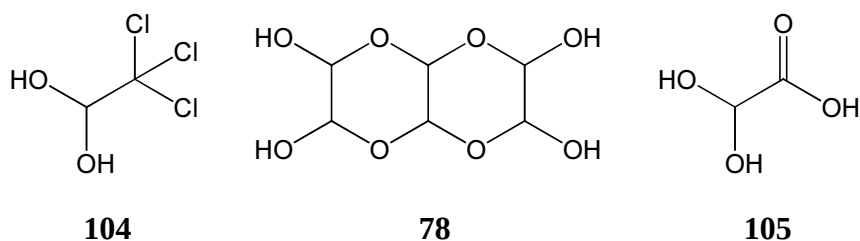
A szerkezetet kémia reakciókkal is sikerült bizonyítani. ALCAIDE²⁶ és munkatársai (80) imin toluol-víz kétfázisú savas hidrolízisével állították elő a (85) aldehidet (a út). Kutatócsoportunkban FETTER JÓZSEF²⁷ és munkatársai más módon állították elő az aldehidet, és abból hidroxilamin–hidrokloriddal sikeresen előállították (83) oximot (b út).

A **(80)** imin savas hidrolízisét DMF-víz homogén elegyében végezve a **(86)** hidrátot kaptam (**c** út), ami egy hetes DMSO- d_6 oldatban való állás alatt részben vizet veszített, és kimutatható volt az aldehid (**f** út). Az oximot sikerült előállítani közvetlenül **(80)** iminből (**e** út), és a **(86)** hidrátból is (**d** út).

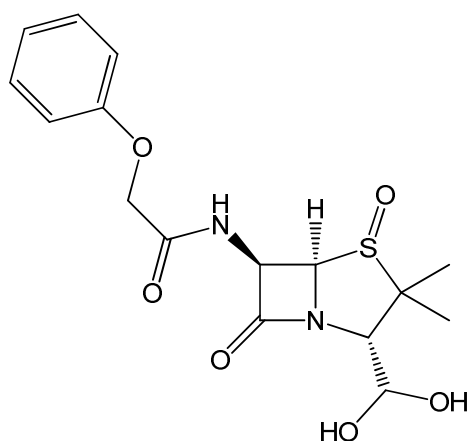


6.4 Aldehid–hidrátok stabilitása

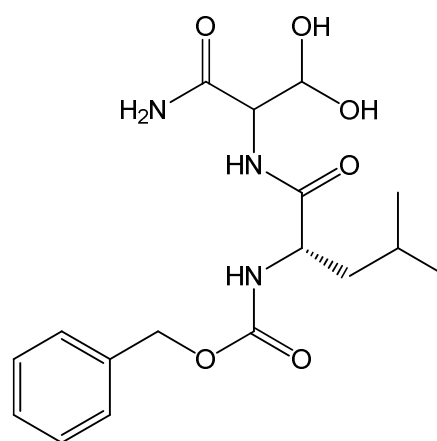
Stabil aldehid–hidrátok, például klorál–hidrát (**104**), glioxál-trimer–dihidrát (**78**), glioxálsav–hidrát (**105**), rendszerint akkor képződnek, ha elektronszívó csoport van közvetlenül a karbonilcsoport mellett.



Vannak példák az irodalomban (pl.:**106**²⁸, **107**²⁹) nem elektronszívó csoporttal stabilizált aldehid–hidrátokra is. Ezekben az esetekben a geminális dioltól α -, vagy β -helyzetben acilamino-csoport található. Ez arra enged következtetni, hogy ha nincs elektronszívó csoport a diol mellett jelen a molekulában, akkor belső hidrogénkötés is stabilizálhatja a diol szerkezetet,



106



107

Stabil hidrátok felismerésének nagy jelentősége lehet aldehidet eredményező reakciók feldolgozásánál. Egyrészt a hidrát kristályosodási tulajdonságai kedvezőbbek lehetnek az aldehidénél, másrészt, ha a hidrát és az aldehid forma egyszerre van jelen az elegyben, mely VRK-val GC-vel és HPLC-vel is nehezen bizonyítható, az elegy olvadáspont csökkenése miatt nehéz lehet a kristályosodás. Ez felléphet akkor, ha a hidrát kristályosítása során parciális vízvesztés történik, vagy akkor, ha az aldehid kristályosítása során víz kerül az elegybe. Aldehid–hidrátok jelentőségét több ipari szabadalom is bizonyítja.

7. Összefoglalás

Kutatómunkám során feladatom volt az izoazacefém váz C-C gyűrűzáráson alapuló szintézisének lehetséges intermediereit előállítani, vizsgálni védőcsoportok alkalmazhatóságát, és kísérletet tenni gyűrűzáras megvalósítására. A következő eredményekről tudok beszámolni:

- A célmolekula retroszintetikus analízisével megterveztem két lehetséges C-C gyűrűzáráson alapuló szintézist és egy klasszikus sémát követő C-N gyűrűzárást.
- Az „A” reakcióúton sikerült kialakítanom a monociklusos béta-laktám-gyűrűt megfelelő védőcsoportokkal, de a végső gyűrűzáras sikertelen volt. A szintézis során alkalmazott benzil-védőcsoport miatt az *N*-benzilacetamido-csoporton gátolt a rotáció, a rotációs izomerek jelenléte miatt kristályos intermediert nem sikerült izolálni. A benzil-védőcsoport lecserélésével újra kezdhető lenne a szintézis, és vizsgálható lenne a megtervezett gyűrűzáras.
- A „B” reakcióúton szintén sikerült kialakítani a monociklusos béta-laktámot. A gyűrű 4-es helyzetű imin- és oxim-származékait, valószínűleg szterikus okokból, nem sikerült katalitikusan hidrogéneezni, a nátrium-borohidrides redukciót ellenben a ftálimido-védőcsoport nem tolerálja, szelektívebb redukciós eljárásokkal valószínűleg sikerülhet a kívánt származékokat előállítani.
- A megtervezett „B” és „C” reakcióút számos közös intermedierral rendelkezik. BSc szakdolgozatomban korábban kidolgozott eljárásokat is alkalmaztam ezen intermedierek előállításán.
- Minkét úton komoly problémát jelentett a PMF-védőcsoport eltávolítása, a jelenleg elterjedt bontási módszerek erősen roncsolják a termékeket.
- Megfigyeltem egy váratlan stabil geminális diol, azaz aldehid-hidrát képződését. Szerkezetét 2D korrelációs NMR módszerekkel sikerült megfejteni. Tanulmányoztam a vegyület termoanalitikai tulajdonságait.
- A stabil aldehid-hidrát előállításáról és analitikai vizsgálatairól szóló „Stable Hydrate of a β -Lactamcarbaldehyde” című publikációmat a *Studia Universitatis Babes-Bolyai, seria Chemia* folyóirat közlésre elfogadta.

További terveim közt szerepel, hogy *PhD* kutatómunkám során a három reakcióút tanulmányozását tovább folytatom, megvalósítom a tervezett gyűrűzárást, valamint továbbfejlesztem a PMF-védőcsoport eltávolítására szolgáló módszereket.

8. Kísérleti rész

Az IR-spektrumok Bruker ALPHA FT-IR készüléken, az ^1H - és ^{13}C -NMR-spektrumok Bruker DRX-500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125,75 MHz), illetve Bruker DRX-300 (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75,5 MHz) készüléken készültek.

A kromatográfiás tisztításokat Kieselgel 60 PF₂₅₄ (2 mm, 20x20 cm) preparatív lapon, vagy többfajta szemcseméretű Kieselgel 60 géllal töltött oszlopon végeztem; a VRK-s reakciókövetéshez Merck Kieselgel 60 F₂₅₄-es lapot használtam, detektálás UV fénnnyel, foszformolibdénsavas, vagy jódos előhívással történt. Az olvadáspontméréshez VEB Analytik Dresden PHMK készüléket használtam, az olvadáspontok nem korrigáltak.

A továbbiakban csak olyan reakcióknak szerepel a részletes leírása, ahol sikerült a várt terméket izolálni, vagy váratlan termék képződött, amit az Elméleti részben elemeztem.

7.1 Savkloridok előállítása *Staudinger*-szintézishez

ftálimidoecetsav (63)

3,74 g (49,8 mmol) glicint és 7,40 g (50,0 mmol) ftálsav-anhidridet mozsárban elporítottam, 160°C-os olajfürdőn melegítettem, először megolvadt, majd megszilárdult a reakcióelegy. 90 ml desztillált vizet adtam hozzá, felforraltam, jeges hűtés hatására kikristályosodott a termék, üvegszűrőn szűrtem, infralámpa alatt szárítottam.

Termelés: 90,80 g (44,14 mmol), 88,3%. Op.: 191°C.

ftálimidoacetyl-klorid (64)

9,08 g (44,1 mmol) ftálimidoecetsavat, 5 ml (68,8 mmol) tionil-kloriddal és 5 csepp DMF-dal 20 ml kloroformban refluxáltattam 1 órán át. A kiinduló anyag a reakció közben oldódott be. Az 1 óra után 80 ml hexánt adtam a forrásban lévő elegyhez, a kristályosodás kaparás hatására indult meg sós-jeges hűtés mellett. A kivált fehér kristályokat üvegszűrőn szűrtem, vákuum-exszikkátorban szárítottam.

Termelés: 8,03 g (35,9 mmol), 81,3%. Op.: 82°C.

fenilecetsav-klorid (66)

20,87 g (153,3 mmol) fenilecetsavat, 15 ml (206,7 mmol) tionil-klorid és 30 ml hexán elegyében refluxáltattam 1 órát, a reakció elegyet frakcionáltan vákuumdesztilláltam vízszugár vákuumban, a termék 109-111°C-on desztillált.

Termelés: 16,24 g (105,0 mmol), 68,5%.

7.2 „A” reakcióút

[benzil-(2,2-dimetoxietil)ammónium]-metánszulfonát (69)

10,48 g (99,7 mmol) aminoacetaldehid-dimetil-acetál és 5,09 g (42,3 mmol) MgSO_4 elegyéhez 11,63 g (109,6 mmol) benzaldehyd 40 ml metil-alkohollal készült oldatát adtam, a reakcióelegy magától felmelegedett, hűtést nem alkalmaztam. A köztitermék képződését VRK-val követtem, amikor elfogyott az aminoacetaldehyd-dimetil-acetál, akkor kiszűrtem a MgSO_4 -t, és sós-jeges hűtés mellett 2,75 g (72,7 mmol) nátrium-borohidridet adtam az elegyhez kis részletekben. Amikor az imin-köztitermék elfogyott a reakcióelegyet rázótolcsérbe töltöttem, 100 ml vizet adtam hozzá, és 2×50 ml diklórmétánnal extraháltam, a szerves fázist 60 ml vízzel mostam, majd MgSO_4 -on szárítottam, bepároltam. A kapott olajhoz jeges hűtés mellett 6,5 ml (100,1 mmol) metánszulfonsav és 50 ml éter elegyét adtam. A kapott fehér kristályokat üvegszűrőn szűrtem, éterrel mostam.

Termelés: 25,36 g (87,0 mmol), 87,3%, VRK-n nem látható szennyező.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 2,93 (d, 2H, CH_2), 3,31 (s, 6H, 2×MeO), 4,13 (s, 2H, Ar- CH_2), 4,85 (t, 1H, CH), 7,48 (m, 5H, Ph), 9,73 (br, 2H, NH_2^+) ppm.

N-benzil-N-(2,2-dimetoxietil)acetamid (70)

25,36 g (87,0 mmol) [benzil-(2,2-dimetoxietil)ammónium]-metánszulfonátot (**69**) 100 ml EtOAc-ban szuszpendáltam, 25,6 ml (182,9 mmol) trietil-amint adtam hozzá, sós-jeges hűtés közben 6,6 ml (92,5 mmol) acetyl-klorid és 50 ml EtOAc elegyét csepegtettem hozzá. A reakciót VRK-val követtem. Miután a kiinduló anyag elfogyott a szerves fázist 2×50 ml

vízzel, 20 ml 10% Na₂CO₃-oldattal, és 20 ml telített NaCl-oldattal kiráztam, MgSO₄-on szárítottam, bepárlás után sárgásbarna olajt kaptam.

Termelés: 18,22 g (76,78mmol), 88,3 %, VRK-n nem látható szennyező.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,01–2,13 (3H, COCH₃), 3,27–3,35 (8H, 2×MeO és CH₂), 4,41–4,52 (1H, CH), 4,59–4,63 (2H, Ar-CH₂), 7,18–7,40 (5H, Ph) ppm. Gátolt rotáció miatt felhasadt jelcsoportok.

***N*-benzil-*N*-(2-oxoetil)acetamid (71)**

11,97 g (50,44 mmol) *N*-benzil-*N*-(2,2-dimetoxietil)acetamid (**70**) 40 ml acetonitriles oldatához 16,02 g (106,8 mmol) nátrium-jodidot és 13,0 ml (102,4 mmol) trimetilszilil-kloridot adtam, szobahőmérsékleten kevertettem 1 órát. 100 ml 10% NaHCO₃-oldatot adtam hozzá, majd 4×50 ml diklórmétánnal extraháltam, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, majd bepároltam, sárgás-barna olajt kaptam.

Termelés: 8,13 g (42,52 mmol) 84,3%, VRK-n nem látható UV-aktív szennyező, foszformolibdénsavas előhívóval minimális szennyezés látható.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 2,03–2,22 (3H, COCH₃), 4,03 (2H, CH₂), 4,57–4,61 (2H, CH₂), 7,16–7,36 (5H, Ph), 9,46 (1H, CHO) ppm. Gátolt rotáció miatt felhasadt jelcsoportok.

4-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimido-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-on (74)

2,42 g (12,66 mmol) *N*-benzil-*N*-(2-oxoetil)acetamid (**71**), 1,25 g (10,12 mmol) *p*-anizidin, 178 mg (0,71 mmol) PPTS, 3,37 g (28,0 mmol) MgSO₄ és 5 ml diklórmétán elegyét 18 órát kevertettem. Az elegyből a MgSO₄-t szűréssel eltávolítottam, 2×5 ml diklórmétánnal mostam, az egyesített szerves fázishoz 3,5 ml (25,1 mmol) trietil-amint adtam, majd 10 perc alatt jeges hűtés mellett 4,47 g (20,0 mmol) ftálimidoacetyl-klorid 10 ml diklórmétános oldatát csepegtettem hozzá, és 18 órát szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióelegyet bepároltam, 100 ml EtOAc-ban oldottam, 4×25 ml 10%-os Na₂CO₃-oldattal, 3×15 ml 10%-os NaHSO₃-oldattal, majd 25 ml telített NaCl-oldattal mostam. A szerves fázist MgSO₄-on

szárítottam, majd bepároltam. A kapott barna ragadós olajt éterrel eldörzsöltem, barna port kaptam.

Termelés: 4,23 g (8,74 mmol), 86,4%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,75–2,15 (3H, COCH_3), 3,62–3,74 (3H $\square$ MeO), 4,15–5,30 (4H, $2\times\text{CH}$ és CH_2), 6,50–7,50 (13 H, ArH) ppm. Gátolt rotáció miatt felhasadt jelcsoportok.

4-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimidoazetidin-2-on (75)

1,05 g (2,17 mmol) 4-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimido-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-ont (74) 20 ml acetonitrilben oldottam, jeges vízzel hűtöttem, majd 3,63 g (6,6 mmol) CAN, 60 μl (1 mmol) AcOH, és 895 mg (10,9 mmol) NaOAc 15 ml vizes oldatát adtam hozzá, és 30 percig kevertettem. 150 ml EtOAc-t adtam hozzá, 50 ml vízzel 2×25 ml 10%-os NaHSO_3 -oldattal, 25 ml 10%-os Na_2CO_3 -oldattal és 25 ml telített NaCl-oldattal mostam. MgSO_4 -on szárítottam, majd bepároltam, a kapott olajt éterrel eldörzsöltem.

Termelés: 0,84 g, VRK alapján szennyezőket tartalmaz, de nem tisztítottam.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,75–2,15 (3H, COCH_3), 3,25–5,00 (4H, $2\times\text{CH}$ és CH_2), 6,50–8,00 (9H, ArH) ppm. Gátolt rotáció miatt felhasadt jelcsoportok.

etil-{2-[2-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimido-4-oxoazetidin-1-il]acetát} (76)

589 mg (1,56 mmol) 4-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimidoazetidin-2-ont (75) 4 ml DMF-ben oldottam, 0,40 ml (3,36 mmol) etil-jódacetátot és 1,20 g (mmol) porított K_2CO_3 -ot adtam hozzá. majd 80°C -on kevertettem 4 órát. 50 ml EtOAc-ot adtam hozzá, 2×25 ml 5%-os Na_2CO_3 -oldattal, majd 25 ml telített NaCl-oldattal mostam. MgSO_4 -on szárítottam, majd bepároltam, a kapott olajt oszlopkromatográfiával tisztítottam.

Termelés: 127 mg (0,274 mmol), 17,5 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,24–1,38 (3H, CH_3) 1,75–2,15 (3H, COCH_3), 3,25–5,00 (6H, $2\times\text{CH}$ és $2\times\text{CH}_2$), 6,50–8,00 (9H, ArH). Gátolt rotáció miatt felhasadt jelcsoportok.

Kísérlet **etil-{2-[2-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimido-4-oxoazetidin-1-il]acetát} (76)** gyűrzésére

127 mg (0,274 mmol) etil-{2-[2-(*N*-benzilacetamidometil)-3-ftálimido-4-oxoazetidin-1-il]acetát} (76) THF-es oldatát szárazjeges acetonnal –75 fokra hűtöttem, 0,3 ml 1M THF-es LiHMDS oldatot adtam hozzá. 2 óra után hagytam szobahőmérsékletre melegedni, további 2 órát kevertettem szobahőmérsékleten. VRK-n nem történt változás.

7.3 „B” reakcióút

***N,N'*-(etán-1,2-diilidén)-bisz(4-metoxianilin) (79)**

24,42 g (198,3 mmol) *p*-anizidint és 7,00 g (33,3 mmol) 2,5,7,10-tetraoxabicyclo[4.4.0]dekán-3,4,8,9-tetraolt, 4-5 csepp hangyasav, 160 ml metanol és 80 ml víz elegyében refluxáltattam 10 percig, majd sós-jeges hűtés mellett kevertettem 30 percet. A kivált terméket üvegszűrőn szűrtem, vákuum-exszikkátorban szárítottam. 22,69 g (84,5 mmol) nyersterméket kaptam, amit 20 percig refluxáltattam 125ml metanolban, 30 percig jéggel hűtöttem, a kivált terméket üvegszűrőn szűrtem majd vákuum-exszikkátorban szárítottam.

Termelés: 21,63 g (80,62 mmol), 81,31%. Op.:154°C

3,4-*cisz*-3-ftálimido-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)azetidin-2-on (80)

10,89 g (40,59 mmol) *N,N'*-(etán-1,2-diilidén)-bisz(4-metoxianilin) (79) és 6 ml (42,86 mmol) trietil-amin 100 ml diklórmétános oldatához jeges hűtés mellett 8,89 g (39,75 mmol) ftálimidoacetyl-klorid 50 ml diklórmétános oldatát csepegtettem 10 perc alatt. 2 órát szobahőmérsékleten kevertettem, majd az elegyet 50 ml vízzel kiráztam, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, bepároltam. A kapott olajhoz 50 ml metanolt adtam, kaparás hatására megindult a kristályosodás, jéggel hűtöttem további 10 percig. A kivált sárga kristályokat üvegszűrőn szűrtem és vákuum-exszikkátorban szárítottam.

Termelés 13,46 g (29,56 mmol), 72,83%. Op.:149-150°C

IR (KBr): ν 2954, 1787 (Ft), 1749 (β -laktám), 1719 (Ft), 1602, 1514, 1465, 1445, 1387, 1297, 1246, 1208, 1187, 1127, 1031, 831, 727 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (s, 3H, CH_3O), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 5.16 (dd, 1H, $J = 5.8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.86 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.77 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, =N-PMF), 6.91 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{N}_1\text{-PMF}$), 6.95 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, =N-PMF), 7.46 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{N}_1\text{-PMF}$), 7.73 (m, 2H, Ft), 7.84 (m, 2H, Ft), 8.09 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, CH=N) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 55.30 (CH_3O), 55.39 (CH_3O), 56.49 (C_3), 60.92 (C_4); 114.17, 114.52, 118.14, 122.06 (PMF-CH's); 123.71 (Ft-CH), 130.85 (PMF- C_1), 131.33 (Ft-C), 134.53 (Ft-CH), 142.70 (PMF- C_1), 156.61 (PMF- C_4), 156.98 (C=N), 158.83 (PMF- C_4), 160.54 (C_2), 166.95 (Ft-CO) ppm.

3,4-cisz-3-ftálimido-4-(hidroxiiminometil)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-on (83)

A módszer:

193 mg (0.511 mmol) 3,4-cisz-4-(dihidroximetil)-3-ftálimido-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ont (**86**) 5 ml DMF-ben oldottam és 345 mg (4.96 mmol) hidroxilamin–hidrokloridot adtam hozzá. A reakcióelegyet 30 percig kevertettem, majd kevertetés közben 20 ml vizet adtam hozzá, fehér csapadék képződött. A kivált anyagot üvegszűrőn szűrtem, vízzel, metanollal és éterrel mostam. A fehér port vákuum-exszikkátorban szárítottam.

Termelés: 139 mg (0.380 mmol, 74.4%) Op.: 234°C (irodalmi op.: 228-230°C).

B módszer:

4,60 g (10,1 mmol) 3-ftálimido-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)azetidin-2-ont (**80**) 20 ml MeOH és 20 ml DKM elegyében oldottam, 4,32 g hidroxilamin–hidrokloridot és 5 ml vizet adtam hozzá. 1 óra kevertetés után 50 ml vizet adtam a reakcióelegyhez és 2×50 ml diklórmétánnal extraháltam. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam, bepároltam és 20 ml éterből kristályosítottam, a kivált piszkos fehér kristályokat üvegszűrőn szűrtem, vákuum-exszikkátorban szárítottam.

Termelés 2,88 g (7,88 mmol), 78,0%.

IR (KBr): ν 3377 (br), 3312 (br), 1782, 1722, 1514, 1469, 1388, 1301, 1251, 1206, 1191, 1180, 1130, 1102, 1026, 826, 713 cm^{-1} .

Két jelcsoport található az NMR spektrumokban, amik az oxim *E* és *Z* izomereikhez rendelhetők hozzá. A főkomponens kb. 72%, a mellékkomponens kb. 28%

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ főkomponens: 3.76 (s, 3H, CH_3O), 5.51 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.92 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.80 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH=N), 7.01 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, PMF), 7.34 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, PMF), 7.92 (m, 4H, Ft), 11.34 (s, 1H, NOH) ppm.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ mellékkomponens: 3.76 (s, 3H, CH_3O), 5.17 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.86 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.01 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, PMF), 7.30 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH=N), 7.34 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, PMF), 7.92 (m, 4H, Ft), 11.47 (s, 1H, NOH) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 54.34 (C_3), 55.40 (CH_3O), 56.05 (C_4), 114.68 and 114.78, 117.80 and 117.99, 123.74 and 123.85, 130.57 and 130.82, 130.88 and 130.95, 135.22 and 135.33, 145.14 (CH=N), 156.05, 160.86, 166.79 and 167.00 ppm.

3,4-*cisz*-4-(dihidroximetil)-3-ftálimido-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-on (86)

455 mg (1.00 mmol) of 3,4-*cisz*-3-ftálimido-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)-azetidin-2-ont (**80**) 12 ml DMF-ben oldottam és 2 ml 1 M sósav oldatot adtam hozzá, szobahőmérsékleten kevertettem 90 percig, ezután 36 ml vizet adtam hozzá kevertetés mellett. Fehér csapadék képződött, amit szűrtem, majd vízzel, metanollal és éterrel mostam. A fehér port 65°C-os vákuum szárítópisztolyban szárítottam.

Termelés: 305 mg (0.808 mmol, 80.8%) Op.: 217-220°C.

Elemanalízis: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (377.36) számolt.: C 60.48, H 4.54, N 7.42; mért: C 60.52, H 4.52, N 7.13 %.

IR (KBr): ν 3537, 3387 (br), 1775 (Ft), 1743 (β -laktám), 1704 (Ft), 1516, 1435, 1401, 1301, 1250, 1208, 1181, 1126, 1109, 1074, 1054, 1032, 1020, 731, 712 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.74 (s, 3H, CH_3O), 4.33 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.95 (td, 1H, $J = 6.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $\text{CH}(\text{OH})_2$), 5.58 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.10 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, OH), 6.49 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, OH), 6.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, PMF), 7.62 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, PMF), 7.90 (m, 2H, Ft), 7.93 (m, 2H, Ft) ppm

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 54.34 (C_3), 55.46 (CH_3O), 62.16 (C_4), 89.99 ($\text{CH}(\text{OH})_2$), 113.93, 119.61 (PMF-CH's); 123.66 (Ft-CH), 131.41 (Ft-C), 131.75 (PMF- C_1), 135.09 (Ft-CH), 155.86 (PMF- C_4), 162.61 (C_2), 167.28 (Ft-CO) ppm

2,3-*cisz*-3-ftálimido-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-2-karbaldehid (85)

3,4-*cisz*-4-(dihidroximetil)-3-ftálimido-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-on (86) DMSO- d_6 oldatában 1 hetes állás során megjelent egy új jelcsoport.

Főkomponens: 3,4-*cisz*-4-(dihidroximetil)-3-ftálimido-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-on

Mellékkomponens: 2,3-*cisz*-3-ftálimido-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-2-karbaldehid (85)

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ mellékkomponens: 3.77 (s, 3H, CH_3O), 5.18 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.97 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.01 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, PMF), 7.49 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, PMF), 7.90 (m, 2H, Ft), 7.93 (m, 2H, Ft), 9.78 (s, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ mellékkomponens: 55.18 (C_3), 55.55 (CH_3O), 62.34 (C_4), 114.70, 118.31 (PMF-CH's); 124.00 (Ft-CH), 131.02 (Ft-C), 131.06 (PMF- C_1), 135.49 (Ft-CH), 156.32 (PMF- C_4), 161.14 (C_2), 166.90 (Ft-CO), 197.87 ($\text{CH}=\text{O}$) ppm.

3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)azetidin-2-on (87)

8,79 g (32,76 mmol) N,N' -(etán-1,2-diilidén)-bisz(4-metoxianilin) (79) és 10 ml trietil-amin 50 ml diklórmétános oldatához 10 perc alatt 8 ml (60,01 mmol) fenilecetsav-klorid 50 ml diklórmétános oldatát csepegtettem hozzá jeges hűtés mellett. Szobahőmérsékleten kevertetem 2 órát, majd 2×100 ml vízzel kiráztam, a szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam, bepároltam. A kapott olajhoz 50 ml metanolt adtam, jeges hűtés mellett kevertetem, a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrtem.

Termelés: 7,19 g (25,10 mmol), 76,62%.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,76–3,89 (6H, 2×MeO), 4,96 (m, 2H, 2×CH), 6,60–6,80 (m, 4H, PMF), 7,33–7,43 (9H, Ph és PMF), 7,48–7,50 (m, 1H, CH) ppm.

3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifenilaminometil)azetidin-2-on (88)

3,82 g (9,87 mmol) 3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)azetidin-2-on (87) 30 ml etanolos szuszpenziójához 861 mg (22,8 mmol) NaBH₄-et adtam, majd a reakcióelegyet 1 órát refluxáltattam. Ezután 100 ml EtOAc-ot adtam hozzá, majd 2×80 ml vízzel és 20 ml telített NaCl-oldattal ráztam ki, MgSO₄-on szárítottam, bepároltam.

Termelés 3,73 g (9,60 mmol), 97,3% sárga olaj.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,76–3,89 (8H, 2×MeO, CH₂), 3,62 (q, 1H, CH₂), 4,14 (q, 1H, CH), 4,34 (d, 1H, CH), 6,67–7,36 (m, 13H, Ph és PMF) ppm.

3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-[*N*-(*p*-metoxifenil)acetamidometil]azetidin-2-on (89)

3,73 g (9,60 mmol) 3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifenilaminometil)azetidin-2-on (88) 40 ml EtOAc-os oldatához 2,8 ml (20,0 mmol) trietil-amint adtam, majd 1,0 ml (14,1 mmol) acetil-kloridot csepegettem hozzá jeges hűtés mellett. 20 perc kevertetés után 2×20 ml vízzel, majd 20 ml telített NaCl-oldattal mostam, MgSO₄-on szárítottam. Bepárlás után kapott barna olajhoz 20 ml dietil-étert adtam és jeges hűtés mellett kapargatásra megindult a kristályosodás, a kivált fehér kristályokat üvegszűrőn szűrtem, és vákuum-exszikkátorban szárítottam.

Termelés 4,04 g (9,39 mmol), 97,8%.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,85 (s, 3H, COCH₃), 3,67–3,79 (8H, 2×MeO, CH₂) 4,71 (q, 1H, CH), 4,95 (d, 1H, CH), 6,75–7,50 (m, 13H, Ph és PMF) ppm.

3-fenil-4-(hidroxiiminometil)-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-on (90)

3,68 g (9,52 mmol) 3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)azetidin-2-on (87) 30 ml EtOAc, 30 ml MeOH és 10 ml víz elegyében oldottam, 3,06g (44,03 mmol) hidroxilamin–hidrokloridot adtam, és hozzá fél órát kevertettem, majd 70 ml EtOAc-ot és 70 ml vizet adtam hozzá. A szerves fázist 50 ml 0,5M HCl-oldattal, 50 ml 5%-os Na₂CO₃-

oldattal, és 20 ml telített NaCl-oldattal mostam, MgSO₄-on szárítottam, majd bepároltam. A kapott barna olaj 10 ml éter és kapargatás hatására kikristályosodott, a kivált szürke kristályokat üvegszűrőn szűrtem.

Termelés: 1,69 g (5,69 mmol), 59,8%.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,77 (s, 3H, MeO), 4,85 (m, 1H, CH), 5,53 (m, 1H, CH), 6,5–7,5 (m, 11H, Ph, PMF, és -CH=N-OH) ppm.

3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-oxoazetidin-2-karbaldehid (92)

1,16 g (3,00 mmol) 3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-(4-metoxifeniliminometil)azetidin-2-ont (**87**) 20 ml EtOAc-ban oldottam, 10 ml 1M HCl-oldatot adtam hozzá és 1 órát kevertettem szobahőmérsékleten. 50 ml EtOAc-ot adtam hozzá, elválasztottam a vizes fázist, majd a szerves fázist 20 ml 10%-os Na₂CO₃-oldattal mostam, MgSO₄-on szárítottam, bepároltam, a kivált fehér kristályokat éterrel eldörzsöltem.

Termelés: 804 mg (2,86 mmol), 95,2%.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,79 (s, 3H, MeO), 4,71 (t, 1H, CH), 4,95 (d, 1H, CH), 6,50–7,50 (m, 9H, Ph és PMF) 9,35 (d 1H, CHO) ppm.

3-fenil-4-(hidroximetil)-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-on (95)

5,69 g (20,2 mmol) 3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)-4-oxoazetidin-2-karbaldehidet (**92**) 20 ml metanolban szuszpendáltam, és jeges hűtés mellett 1,44 g (37 mmol) NaBH₄-t adagoltam hozzá kis részletekben 20 perc alatt. 50 ml vizet adtam hozzá, és 2x50 ml EtOAc-al kiráztam, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, bepároltam. A kapott sárga olajt jeges hűtés mellett 20 ml éterrel eldörzsöltem, a kapott fehér kristályokat szűrtem és kevés éterrel mostam.

Termelés 3,46 g (12,2 mmol) 60,4%

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1,53 (s, 1H, OH), 3,54-3,78 (5H, MeO és CH₂), 4,41 (m, 1H, CH), 5,68 (m, 1H, CH), 6,8–7,5 (m, 9H, Ph és PMF) ppm.

3-fenil-4-(metánszulfoniloximetil)-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-on (96)

2,03 g (7,17 mmol) 3-fenil-4-(hidroximetil)-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-ont (**95**) 20 ml diklórmétánban oldottam, 2 ml (14,6 mmol) trietil-amint adtam hozzá, és jeges hűtés mellett 0,7 ml (9 mmol) metánszulfonsav-klorid 5 ml diklórmétános oldatát csepegtettem hozzá 10 perc alatt. A reakció elegyhez 25 ml vizet adtam, elválasztottam a fázisokat, a vizes fázist 25 ml diklórmétánnal ráztam ki. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, bepároltam, a kivált szürke kristályokat éterrel mostam.

Termelés: 2,48 g (6,87 mmol) 95,8%

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 2,56 (s, 3H, MeSO₂) 3,82 (s, 3H, MeO), 4,29-5,31 (m, 4H, 2×CH és CH₂), 6,9–7,5 (m, 9H, Ph és PMF) ppm.

4-(azidometil)-3-fenil-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-on (97**)**

1,68 g (4,65 mmol) 3-fenil-4-(metánszulfoniloximetil)-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-ont (**96**) 10 ml DMF-ben oldottam, 1,28 g (19,6 mmol) nátrium-azidot adtam hozzá és 2 órán át kevertettem 90°C-on. A reakció végeztével 100 ml EtOAc-ot adtam a reakcióelegyhez, és 2x50 ml vízzel és 20 ml telített sóoldattal mostam. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, majd bepároltam. A kapott olajt jeges hűtés mellett eldörzsöltem éterben.

Termelés 0,809 g (2,62 mmol) 56,3%

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 3,80-3,93 (5H, MeO és CH₂), 4,41 (m, 1H, CH), 5,68 (m, 1H, CH), 6,8–7,5 (m, 9H, Ph és PMF) ppm.

3-fenil-4-(metánszulfoniloximetil)azetidin-2-on (99**)**

361 mg (1 mmol) 3-fenil-4-(metánszulfoniloximetil)-1-(*p*-metoxifenil)azetidin-2-ont (**96**) 5 ml acetonitrilben oldottam, jeges hűtése közben 1,62 g (3 mmol) ammónium-cérium(IV)-nitrát 5 ml vízzel készült oldatát adtam hozzá. 20 perc után 50 ml EtOAc-t adtam hozzá, elválasztottam a fázisokat, a szerves fázist 20 ml vízzel, 2x20 ml 10%-os NaHSO₃-oldattal, 20 ml 10%-os Na₂CO₃-oldattal és 20 ml telített NaCl-oldattal mostam. MgSO₄-on szárítottam, majd bepároltam, a kapott olajt éterrel eldörzsöltem, sárga kristályokat kaptam.

Termelés: 218 mg (0,853 mmol) 85,3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 2,50 (s, 3H, MeSO_2), 3,56-4,38 (m, 4H, 2 $\times$ CH és CH_2), 6,97–7,08 (m, 5H, Ph), 8,17 (s, 1H, NH) ppm.

9. Irodalmi hivatkozások

- 1 **Tóke László, Szeghy Lajos:** Gyógyszerkémia II.
Tankönyvkiadó, Budapest 1992, 974-990.
- 2 **Fürst Zsuzsanna** (szerk.) Farmakológia
Medicina Könyvkiadó, Budapest 2001
- 3 **Hazai László, Novák Lajos, Nyitrai József:** Biomolekulák kémiája
Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest 2001.
- 4 **Jih Ru Hwu, Shwu-Chen Tsay és Shahram Hakimelahi:**
Syntheses of New Isodethiacephems as Potent Antibacterial Agents
Journal of Medicinal Chemistry, **1998**, *41*, 4681-4685.
- 5 **Stuart B. Rosenblum, Tram Huynh, Adriano Afonso, Harry R. Davis, Jr.,
Nathan Yumibe, John W. Clader, and Duane A. Burnet**
Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3*R*)-[3-(4-fluorophenyl)-(3*S*)-
hydroxypropyl]-(4*S*)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A
Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption
J. Med. Chem. **1998**, *41*, 973-980
- 6 **William T. Han, Ashok K. Trehan, J. J. Kim Wright, Marianne E. Federici,
Steven M. Seller and Nicholas A. Meanwell**
Azetidin-2-one Derivatives as Inhibitors of Thrombin
Bioorganic & Medicinal Chemistry, **1995**, *3*(8), pp. 1123-1143

- 7 **Guillermo Gerona-Navarro, Ma Jesus Perez de Vega, Ma Teresa Garcia-Lopez, Graciela Andrei, Robert Snoeck, Jan Balzarini, Erik De Clercq and Rosario Gonzalez-Muniza**
 Synthesis and anti-HCMV activity of 1-acyl- β -lactams and 1-acylazetidines derived from phenylalanine
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2004**, 14 2253–2256

- 8 **R. M. Adlington, J. E. Baldwin, B. N. Chen, S. L. Cooper, W. McCoull, G. J. Pritchard, T. J. Howe, G. W. Becker, R. B. Hermann, A. M. McNulty and B. L. Neubauer,**
 Design and synthesis of novel monocyclic beta-lactam inhibitors of prostate specific antigen
Bioorg. Med. Chem. Lett., **1997**, 7, 1689-1694.

- 9 **Terence William Doyle, Bing-Yu Luh, Daniel Tim-Wu Chu és Bernard Belleau:**
 Nuclear analogs of β -lactam antibiotics. Synthesis of a benzo[3,4]-*O*-isocephem;
 Synthesis of *N*-2-isocephem
Can. J. Chem., **1977**, 55, 2714-2727.

- 10 **Gholam H. Hakimelahi, Shwu-Chen Tsay, Zahra Ramezani és Jih Ru Hwu:**
 Syntheses of New Isocephems and Isodetiacephems as Antimicrobial Agents
Helvetica Chimica Acta **1996**, 79, 813-819.

- 11 **Kupai József:** TDK Dolgozat – Kísérletek 2-izo-2-azacefémekhez vezető intermedierek előállítására
BME Szerves Kémia Tanszék, **2006**

- 12 **Pálmai Marcell:** Diplomamunka – Eljárás kidolgozása 2-izoazacefém váz szintézisére
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2008**

- 13 **Komjáti Balázs:** Szakdolgozat – Kísérletek 2-izo-2-azacefémek kulcsintermediereinek előállításra
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 2009
- 14 **Hans Emtenas, Gabe Soto, Scott J. Hultgren, Garland R. Marshall, and Fredrik Almqvist**
Stereoselective Synthesis of Optically Active β -Lactams, Potential Inhibitors of Pilus Assembly in Pathogenic Bacteria
Organic Letters **2000** 2,(14) 2065-2067
- 15 **Nanyan Fu, Thomas T. Tidwell:**
Preparation of β -lactams by [2+2] cycloaddition of ketenes and imines
Tetrahedron **2008**, 64, 10465–10496.
- 16 **Bonan Li, Yikai Wang, Da-Ming Du, and Jiaxi Xu:**
Notable and Obvious Ketene Substituent-Dependent Effect of Temperature on the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction
J. Org. Chem. **2007**, 72, 990-997.
- 17 **Libo Hu, Yikai Wang, Bonan Li, Da-Ming Du and Jiaxi Xu:**
Diastereoselectivity in the Staudinger reaction: a useful probe for investigation of nonthermal microwave effects
Tetrahedron **2007**, 63, 9387–9392.
- 18 **Hengzhen Qi, Xinyao Li and Jiaxi Xu**
Stereoselective control in the Staudinger reactions involving monosubstituted ketenes with electron acceptor substituents: experimental investigation and theoretical rationalization
Org. Biomol. Chem., **2011**, 9, 2702

- 19 **Maarroof Zarei, Aliasghar Jarrahpour:**
Argentite oxide mediated *N*-dearylation of β -lactams
Tetrahedron Letters **2011**, 52, 1192–1194.
- 20 **Maarroof Zarei, Aliasghar Jarrahpour:**
Synthesis of *N*-unsubstituted β -lactams from *N*-alkoxyphenyl- β -lactams with cobalt(III) fluoride
Tetrahedron Letters **2010**, 51, 5791–5794.
- 21 **Sandra De Lamo Marin, Thierry Martens, Charles Mioskowski, Jacques Royer:**
Efficient *N*-*p*-Methoxyphenyl Amine Deprotection through Anodic Oxidation
J. Org. Chem., **2005**, 70 (25), 10592–10595.
- 22 **Peter R. Guzzo, Marvin J. Miller:**
Catalytic, Asymmetric Synthesis of the Carbacephem Framework
J. Org. Chem., **1994**, 59 (17), 4862–4867.
- 23 **Susan M. Schmitt, David B. R. Johnston, B. G. Christensen:**
Thienamycin total synthesis. 2. Model studies-synthesis of a simple 2-(alkylthio)carbapen-2-em
J. Org. Chem., **1980**, 45 (6), 1135–1142.
- 24 **Benito Alcaide,* Concepción Polanco, Elena Sáez, and Miguel A. Sierra:**
The Intramolecular Aldol Condensation Route to Fused Bi- and Tricyclic β -Lactams
J. Org. Chem., **1996**, 61 (20), 7125–7132.
- 25 **Adel M. Awadallah, and Jalal A. Zahra:**
Reaction of Nitrilimines with 2-Substituted Aza-heterocycles. Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]pyridine and Pyrimido[2,1-*d*]1,2,3,5- tetrazine
Molecules **2008**, 13 (1), 170-176.

- 26 **Benito Alcaide, Yolanda Martin-Cantalejo, Javier Perez-Castells, Julian Rodriguez-Lopez, Miguel A. Sierra, et al.**
Journal of Organic Chemistry, **1992**, 57(22), 5921 – 5931.
- 27 **Jozsef Fetter, Ferenc Bertha, Tibor Czuppon, Maria Kajtar-Peredy, Marianne Konkoly Thege, Karoly Lempert,**
Journal of Chemical Research, Miniprint; **1995**, (11). 2801 – 2861.
- 28 **. J. Gottstein, G. E. Bocian, L. B. Crast, Kathleen Dadabo, J. M. Essery, J. C. Godfrey, L. C. Cheney**
Journal of Organic Chemistry, **1966**, 31, 1922 – 1924.
- 29 **Naeja Pharmaceutical Inc.;**
Patent: US6635621 B1, **2003**.