

**Nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek  
fotokémiai reakcióinak vizsgálata**

A 2-izoxacefém váz két lehetséges szintézisének összehasonlítása

*Ph.D. dolgozat*

*Készítette: Madarász Zoltán*

okl. vegyészmérnök

Témavezető: **Dr. Nyitrai József**

egyetemi tanár

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

**Szerves Kémiai Tanszék**

**2001**

Köszönettel tartozom *Dr. Novák Lajos* tanszékvezetőnek, hogy a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén lehetőségem nyílt a kutatómunkám végzésére.

Hálásan köszönöm *Dr. Nyitrai József* egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy lehetőséget adott bekapcsolódni a kutatócsoport munkájába. Támogatására és segítőkész tanácsaira mindig számíthattam a munkám során.

Köszönöm *Dr. Nagy Józsefnek* segítségét, melyet a munkámhoz nyújtott. Továbbá köszönettel tartozom a *Hertelendi Csaba* és *Németh Ildikó* kísérleti munkájáért.

Köszönet illeti a Deutsche Akademische Austauschdienst-et (DAAD), mivel lehetővé tette ösztöndíjával kutatómunkám németországi folytatását. Nagyon köszönöm *Prof. Dr. Dietrich Döppnek*, hogy lehetőséget és segítséget adott munkámhoz Duisburgban a Gerhardt Mercator Universitát Szerves Kémiai Intézetében.

*Dr. Szöllőssy Áron* és *Peredyné Dr. Kajtár Mária* (NMR), *Dr. Fekete Jenő*, *Dr. Romvári Zsuzsanna* (HPLC), *Dr. Balla József* (MS), *Ófalvi Katalin* (IR), *Dr. Medzihradzsky Kálmánné* (mikro-analitika) segítése az analitikai háttérrel adta meg a munkámhoz.

Köszönettel tartozom a *Varga József Alapítványnak*, az *Országos Tudományos Kutatási Alapnak* (OTKA T 16261 és T 14200) a kutatómunka anyagi támogatásáért és a *Soros Alapítványnak*, hogy támogatta ösztöndíjával a dolgozat megírását.

## 1. Bevezetés

A BME Szerves Kémiai Tanszékének kutatócsoportjában korábban a nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek fotokémiai reakcióinak vizsgálata során az 1,2,4-triazinok körében végzett kísérletek egy addig még nem tapasztalt gyűrűszűkülési reakció felismeréséhez vezettek [F1-3]<sup>1</sup>.

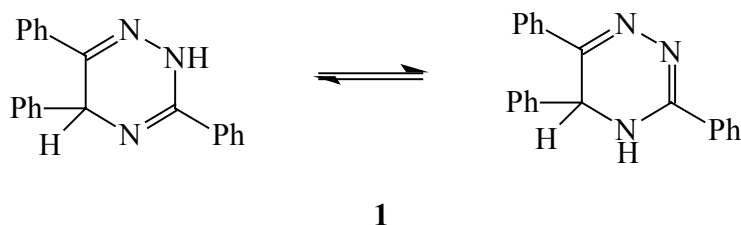
Célul tűztük ki ezen fotokémiai gyűrűszűkülési reakció mechanizmus feltételezésnek alátámasztását megfelelően szubsztituált 1,2,4-triazinok besugárzásának tanulmányozásával. Vizsgáltuk a szubsztitúció hatását a reakciósebességre és a keletkező termékek arányára.

Továbbá kísérletet tettünk a fotokémiai gyűrűszűkülési reakció kiterjesztésére az eddig vizsgált N-heterociklusos vegyületek (triazinok, pirimidinek, tetrazinok) mellett egyéb modellvegyületek esetében (piridazinok, pirazinok).

### 1.1. Előzmények

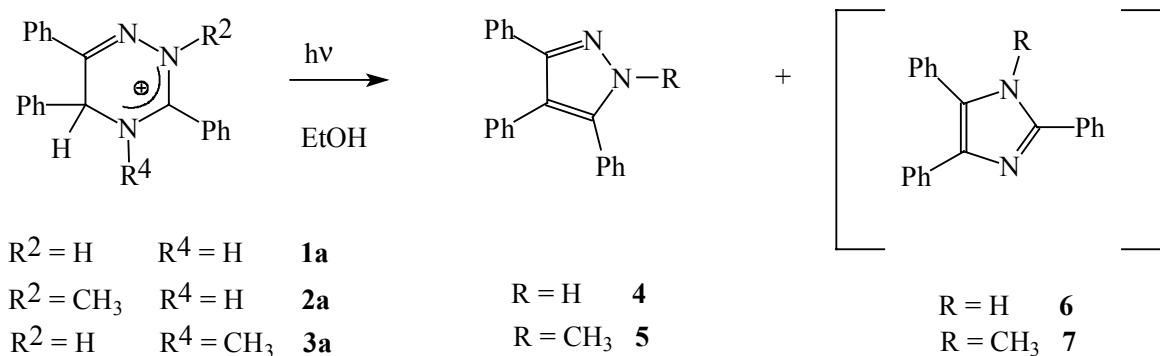
#### 1.1.1. Az 1,2,4-triazinok fotokémiai gyűrűszűkülési reakciója

A reakció felismerése a 3,5,6-trifenil-2(4),5-dihidro-1,2,4-triazin fotokémiai viselkedésének tanulmányozása során történt [F1-3].

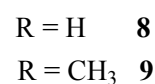
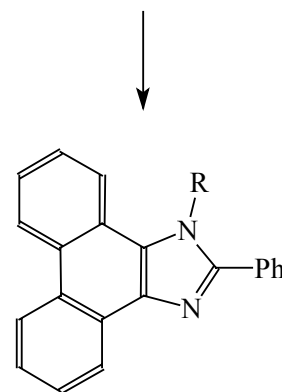
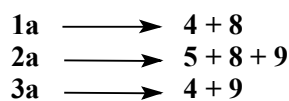


A 3,5,6-trifenil-2(4),5-dihidro-1,2,4-triazin konjugált savának (**1a**) besugárzásakor pirazol származékot és a fotokémiai gyűrűszűkülési reakcióban elsődlegesen keletkező imidazol származékokból fotodehidrogénezéssel képződő

fenantroimidazol származékokat lehetett izolálni. A gyűrűszűkülési reakció során a nitrogén atomok kilépését (ammónia ill. alkil-amin formájában) megfelelő módon *N*-szubsztituált dihidrotriazinok alkalmazásával igazolták.



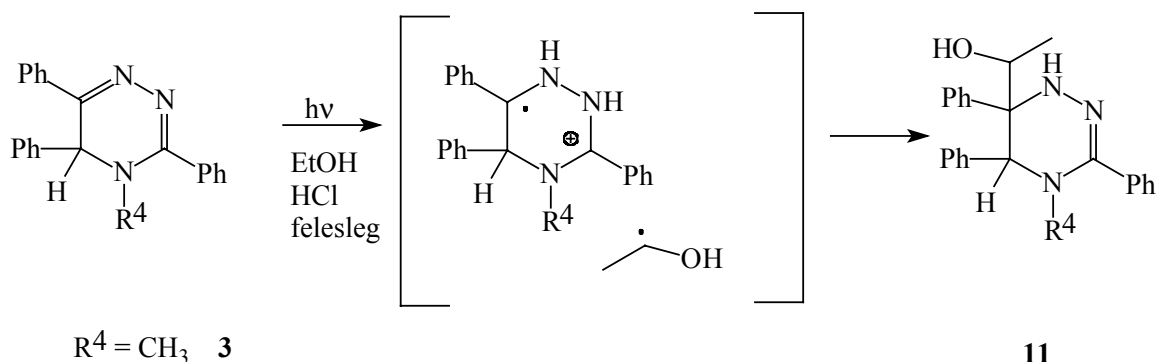
(A felső index a szubsztituens pozíciójára utal a heterociklusos gyűrűn)



A pirazolhoz vezető úton az N-4 atom kilépésén keresztül halad a reakció, míg az imidazol származékok képződése mind az N-1, mind az N-2 atom kilépésével lejátszódhat.

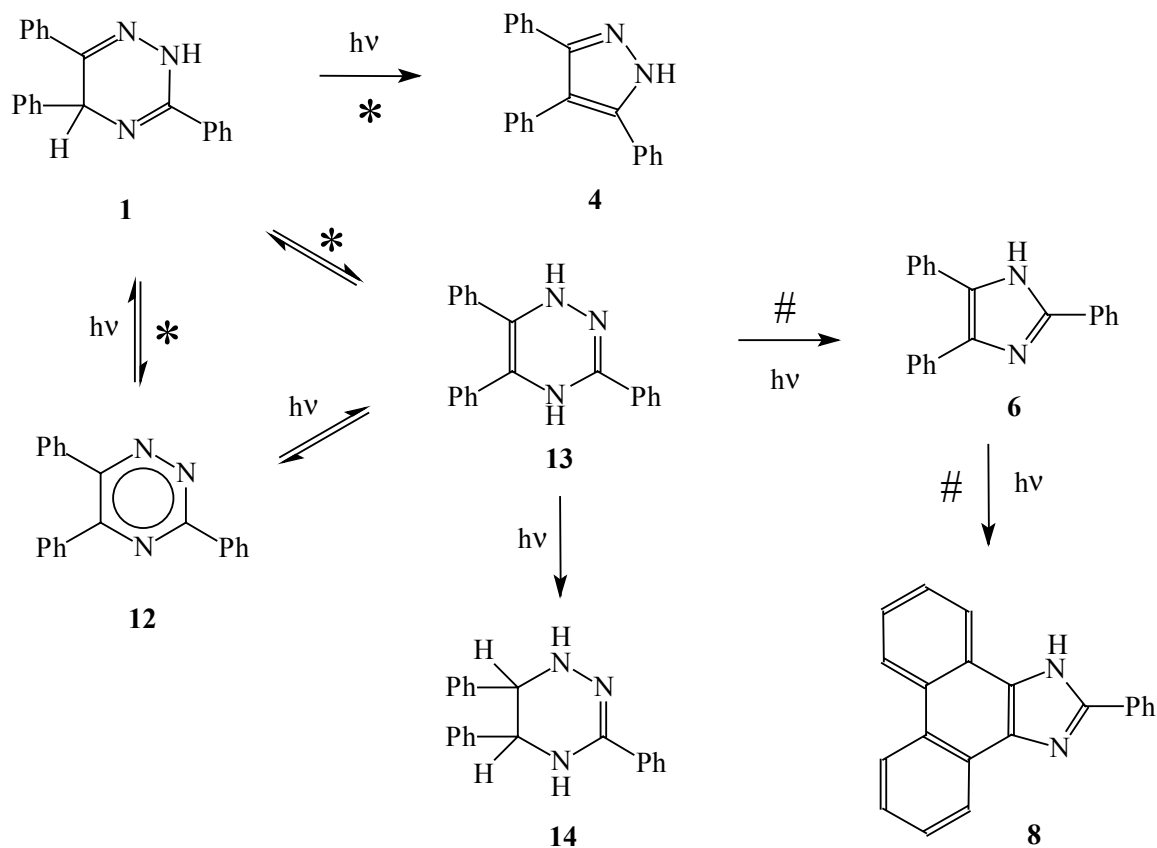
A dihidrotriazint (**3**) savfelesleg jelenlétében etil-alkoholban besugározva, a reakció egyik terméke egy (1-hidroxietyl)triazin (**11**) származék.

<sup>1</sup> A fotokémiai téma irodalmi hivatkozásait „F”+ számmal jelöltük.



Az oldószerből SET-el (single electron transfer) és proton leadásával képződött gyökkel rekombinálódó N-heterociklus esetére széles körben található példa az N-heterociklusos vegyületek fotokémiai reakciói között [F4, F5].

A 2(4),5-dihidro-1,2,4-triazin besugárzásakor bizonyíthatóan keletkezik aromás triazin (**12**) is. Az aromás triazin besugárzását elvégezve megfordult a termékarány a dihidro vegyülethez képest. Míg **1a** besugárzásakor a pirazol (**4**) és a fenantroimidazol (**8**) származék 2:1 arányban képződött, addig **12** fotoreakciója során fenantroimidazol (**8**) képződik nagyobb mennyiségben, a termékarány 4:1 volt a fenantroimidazol (**8**) javára. A termékarány megváltozását feltételezhetően az okozza, hogy a gyűrűszűkült termékek nem egy és ugyanazon köztiterméken keresztül képződnek, az aromás triazinból képződhet egy másik dihidrotriazin is. A feltételezést alátámasztották az aromás és a dihidrotriazin sók besugárzásának HPLC-s elemzései. A pirazol és imidazol származékok koncentráció változását követve a reakció előrehaladtával azt a következtetést lehetett levonni, hogy valóban léteznie kell egy másik dihidrotriazinnak (**13**) köztiterméként. A reakció sémája ezek szerint a következő:

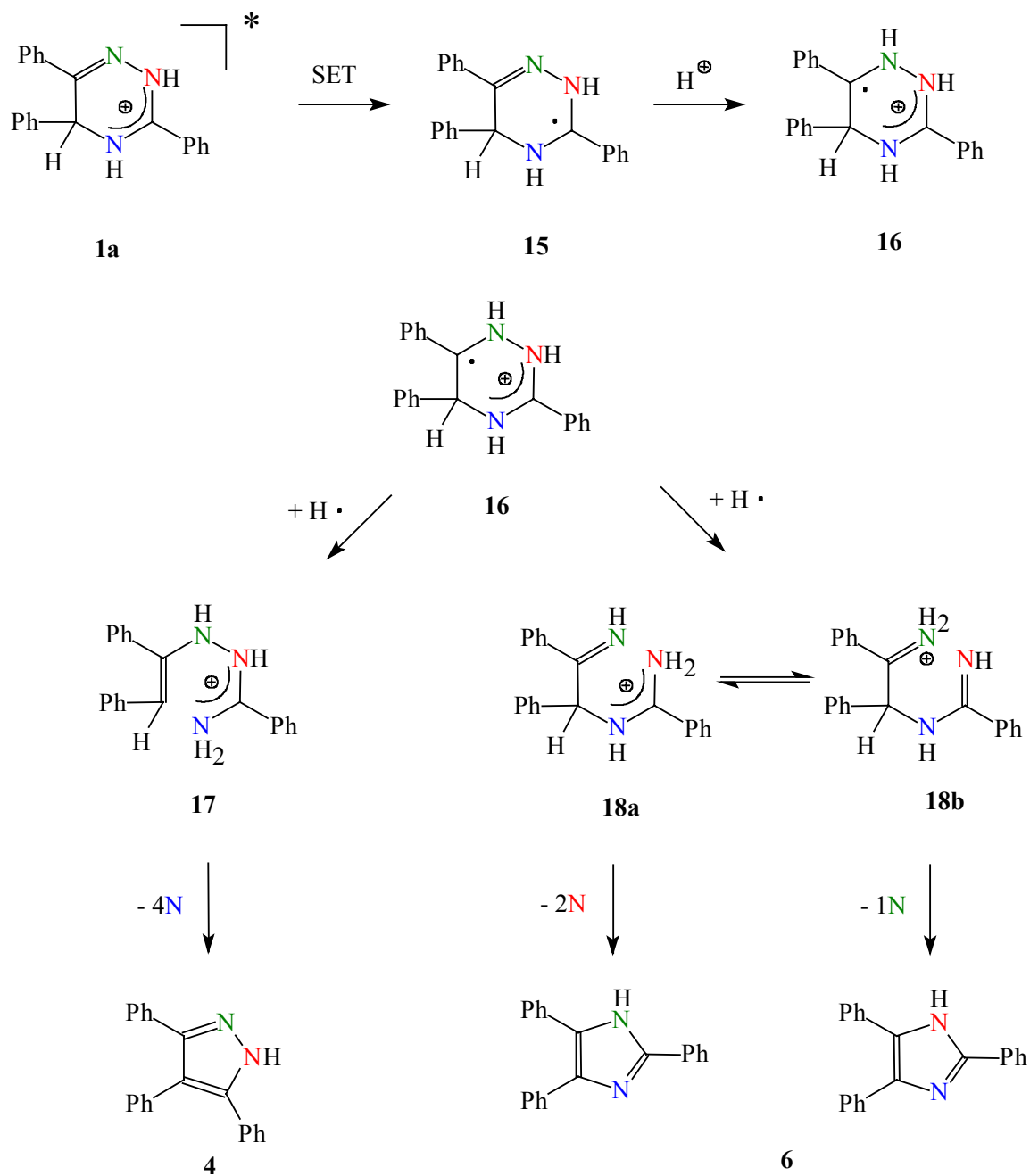


\* : csak sav jelenlétében lejátszódó folyamat

# : sav jelenlétében gyorsabban végbemenő folyamat

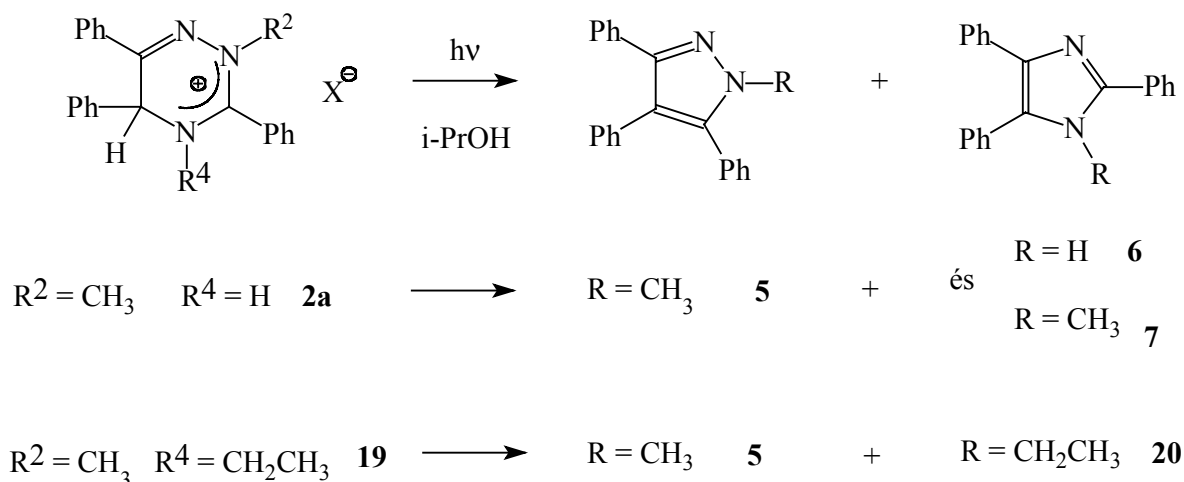
A megjelenő 1,4-dihidrotiazin köztitermék (**13**) létét kísérleti tények is alátámasztják. Többek között az 1,4-dimetil-4,5-dihidrotiazinium só elektronimpakt tömegspektroszkópiás vizsgálata során kimutatható a megfelelő 1,4-dihidro gyökkation. Feltételezhető, hogy a besugárzás körülményei között is lejátszódik ez a folyamat és keletkezik az 1,4-dihidro köztitermék, amiből az imidazol származékok képződnek. A szintén ebből keletkező tetrahidrotiazin (**14**) sav jelenlétében történő besugárzás során elbomlik [F6].

A fotokémiai gyűrűszűkülési reakció feltételezhetően a gerjesztett immónium só (**1a**) elektron felvételével indul (SET), és ez a sebességmeghatározó lépés, majd az ezt követő protonálódás során keletkező gyökkation (**16**) gyűrűfelnylás és gyűrűzáródás után adja a termékeket (**4, 6**).



A gyűrű felnyílása két helyen történhet, N-4 és C-5 atomok közötti kötés szakadást követően az N-4 atom kilépésével a gyűrűzárás terméke a pirazol származék (4). Míg az N-1 és N-2 atomok közötti gyűrűfelnyílás két egymással egyensúlyban levő köztiterméket (18a, 18b) eredményez. Az egyikből N-1, a másikkól N-2 atom kilépésével az imidazol származékok (6) keletkeznek. Természetesen ezek csak megfelelően szubsztituált kiindulási vegyület, például a 2-es helyzetben metilszubsztituált triazin származék (2a) (lásd. 6. old.) esetében különböztethetőek meg (6, 7).

A **18a** és **18b** közötti egyensúly az amidin szerkezeti rész alkilezettségének növekedésével a **18a** felé tolódik el, vagyis N-2 kilépésével történik a gyűrűzárás. Az egyensúly eltolódására példa a következő két besugárzás összehasonlítása.



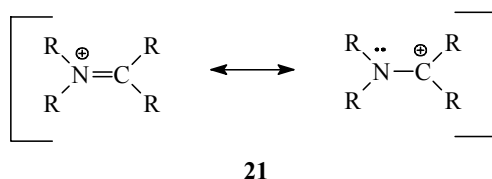
Látható, hogy míg **2a** esetében mind a kétféle imidazol származék (**6**, **7**) képződött közel azonos mennyiségben N-1 és N-2 kilépésével, addig **19** esetében csak az 1-etilimidazol (**20**) volt izolálható. Ebben az esetben az egyensúly a reakció során teljesen **18a** típusú szerkezet felé tolódott el, így csak az N-2 atom kilépése történt meg.

Mivel dolgozatomban egyik témája az N-heterociklusok fotokémiájának további tanulmányozása, ezért először a témához szorosan kapcsolódó irodalmi előzményeket tekintem át<sup>2</sup>.

### 1.1.2. Immónium sók fotokémiai viselkedése

A 2(4),5-dihidro-1,2,4-triazinok konjugált savai tulajdonképpen ciklikus immónium sóknak tekinthetők, ezért röviden kitérek az immónium sók fotokémiai viselkedésének tárgyalására.

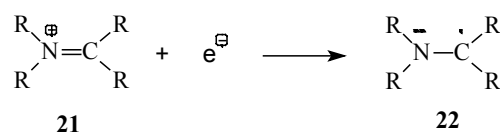
Az immónium sók, melyek a következő két mezomer határszerkezettel (**21**) írhatók le, az izoelektronos olefinekhez képest alacsonyabb energiájú HOMO és LUMO  $\pi$ -pályákkal rendelkeznek.



<sup>2</sup> A témához kapcsolódó irodalmi áttekintés kisebb betűvel szedve szerepel.

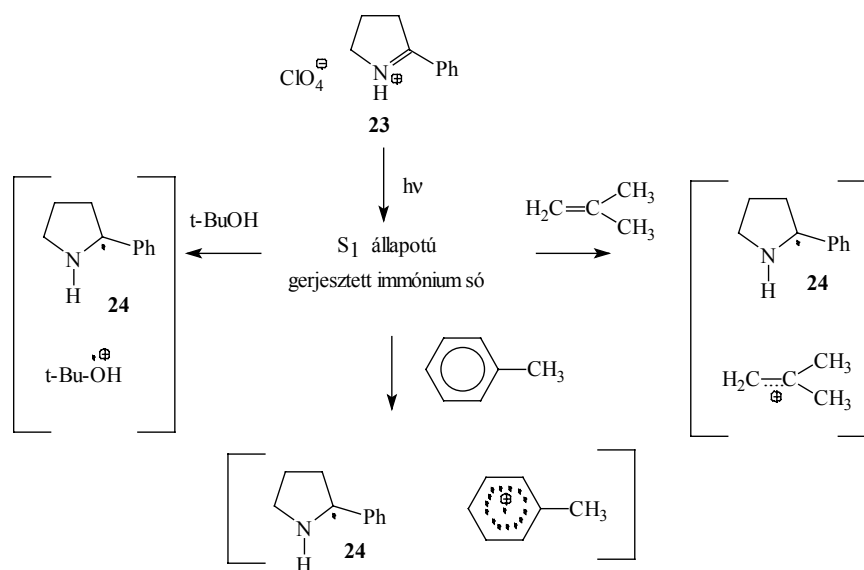


Ezen tulajdonságnak köszönhetően, például elektrofilként viselkednek nukleofil addíciós folyamatokban, illetve ami számunkra még fontosabb, elektront képesek felvenni, akár elektrokémiai, akár fotokémiai folyamatokban [F7].



Az elektronátmenet valószínűsége a gerjesztett donor-akceptor párban függ az alapállapotú donor és akceptor molekula megfelelő oxidációs és redukciós potenciáljától, valamint a gerjesztett állapot energiájától (ez lehet akár a donor, akár az akceptor).

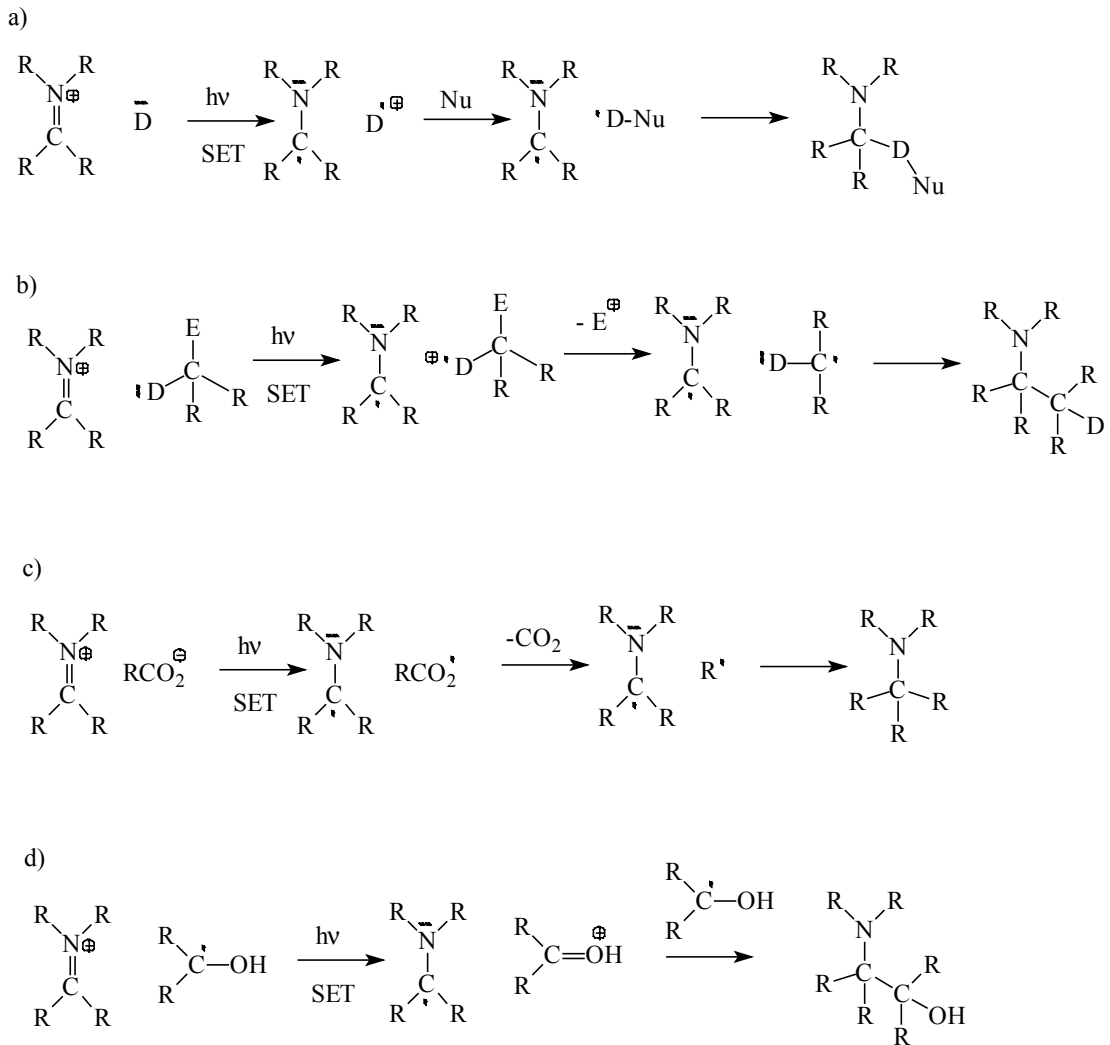
Néhány lehetséges folyamatot konkrét példán illusztrál a következő ábra: az immónium só **(23)** gerjesztődve reagál a donor partnerrel (pl. olefinekkel, aromás vegyületekkel, alkoholokkal).



Gerjesztett immónium só reakciói elektron donor molekulákkal

Az akceptor immónium só és a semleges donor molekula reakciója egy α-amino gyököt **(24)** és egy gyökkationt eredményez, melyek további sorsa függ azok kémiai tulajdonságaitól. Az α-amino gyök dimerizálódhat, H-atomot vehet fel megfelelő partnertől, vagy más gyökkel rekombinálódhat. A donorból keletkezett gyökkation nukleofil addícióban vehet részt, deprotonálódhat, más gyökkel rekombinálódhat.

Az akceptor-donor pár nukleofil addíciós reakciója (a), deprotonálódása, dekarboxileződése, demetallozódása (E=H, Me, COOH) (b), a reakció során keletkező karboxil gyök dekarboxileződése (c), hidroxialkil gyök elektron átadása (d) látható a következő ábrán [F7]:



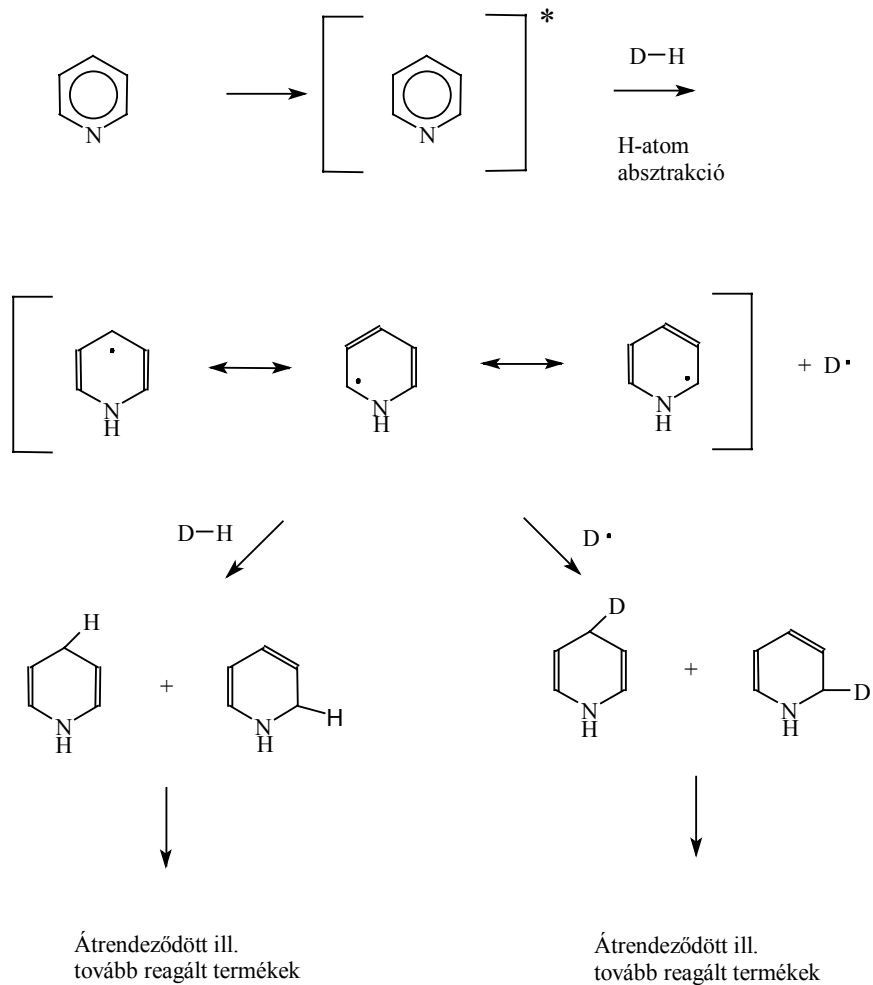
### 1.1.3. Nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek fotoredukciós és fotoaddíciós reakcióinak mechanizmus lehetőségei

Az aromás triazinok esetében tapasztalt fotokémiai gyűrűszükülési reakció kiterjesztésének vizsgálata indokoltá teszi az N-heterociklusos vegyületek fotoredukciós és fotoaddíciós reakcióinak rövid áttekintését is [F8].

A következő mechanizmus lehetőségek, melyek magyarázni próbálják a fotoredukciós és fotoaddíciós reakciókat, főként három elemi lépésből állnak: protonálódás, gerjesztődés, egy elektron felvétel (SET). A különbségek ezen lépések sorrendjében vannak. Lejátszódhat még ezen kívül hidrogén atom absztrakció, nukleofil addíció is. Ezen elemi lépések láncolatából állnak a különböző mechanizmus javaslatok:

a.) A gerjesztett szabad bázis hidrogén atom absztrakciója

Szoros analógiát mutat az aromás ketonok fotoredukciós reakciójának mechanizmusával. Az N-heteroaromás bázis nitrogén atomjának magányos elektronja gerjesztődik egy aromás  $\pi^*$  szintre.

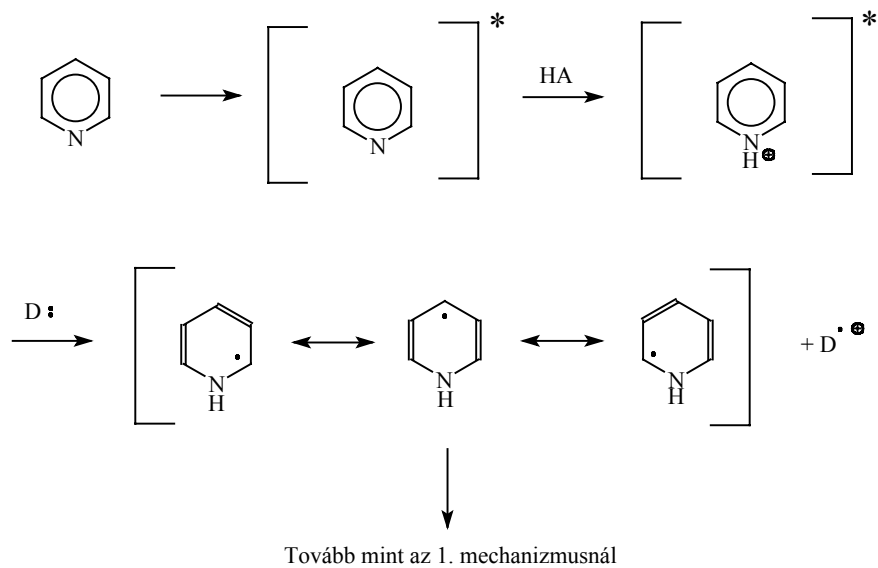


1. mechanizmus

Elemi lépések : 1.  $h\nu$   
2. H-atom absztrakció

Ez a mechanizmus a felelős főként a fotoredukciós, fotoaddíciós és fotosubsztitúciós reakciókért szénhidrogén, éter, alkohol típusú oldószerekben.

b.) A gerjesztett szabad bázis protonálódása, majd az azt követő SET vagy hidrogén atom absztrakció

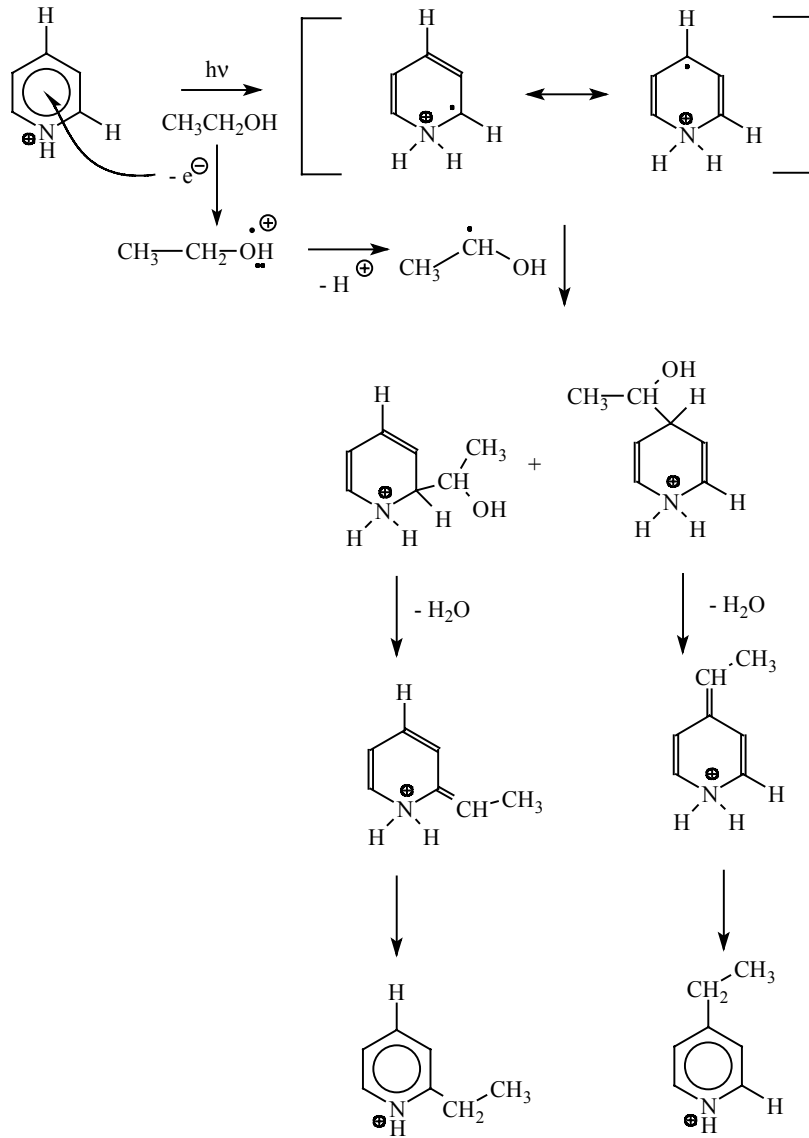


2a. mechanizmus

Elemi lépések : 1. hv  
2. H<sup>+</sup>  
3. SET

Ez a mechanizmus valószínű olyan esetekben, ahol a gerjesztett N-heterociklus bázicitása megnövekszik az alapállapothoz képest. A növekedés gyakran több nagyságrendű is lehet.

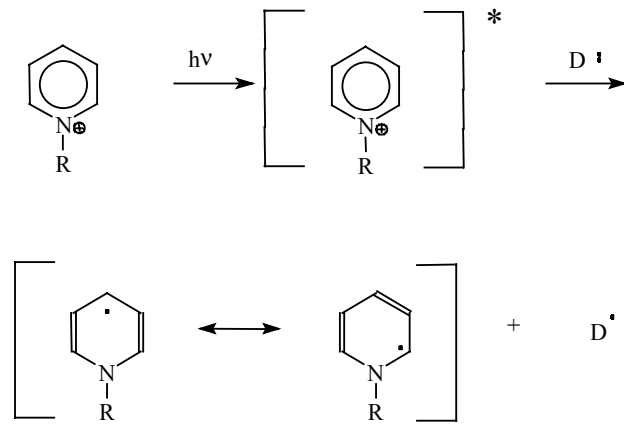
A 2b. mechanizmus a N-heterociklusok fotoalkileződését magyarázza savas alkoholos közegben.



2b. mechanizmus

Elemi lépések : 1.  $\text{H}^{\oplus}$   
 2.  $h\nu$   
 3. H-atom absztrakció

c.) Az N-heterociklusos vegyület kvaterner sójának gerjesztését követő SET



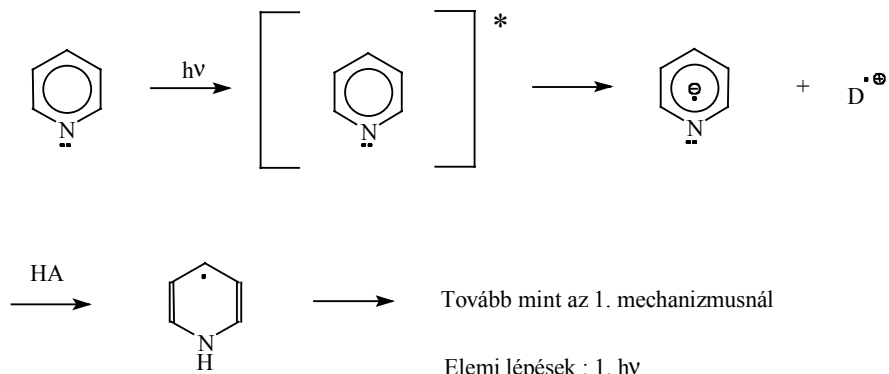
Elemi lépések : 1.  $H^{\oplus}$   
2.  $h\nu$   
3. SET

Tovább mint az 1. mechanizmusnál

3. mechanizmus

A 3. mechanizmus abban analóg az 1. mechanizmussal, hogy a kulcslépés a gerjesztett pozitív töltésű kvaterner só elektron felvétele.

d.) A gerjesztett bázis elektron felvétele, majd az azt követő protonálódása

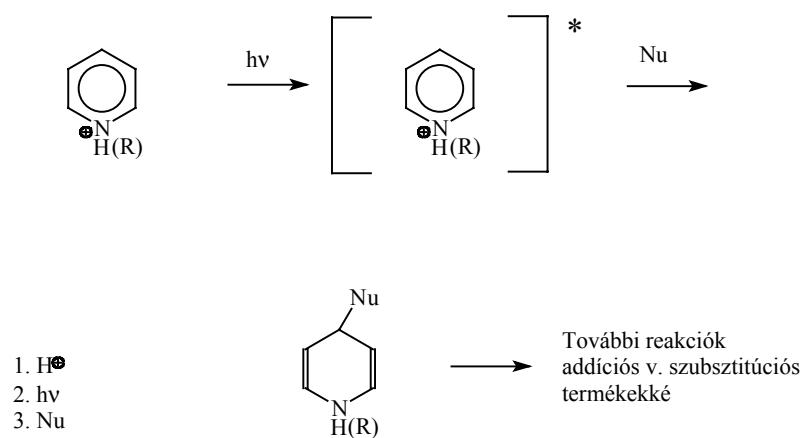


Tovább mint az 1. mechanizmusnál

Elemi lépések : 1.  $h\nu$   
2. SET  
3.  $H^{\oplus}$

4. mechanizmus

e.) Nukleofil támadás a gerjesztett kvaterner són



5. mechanizmus

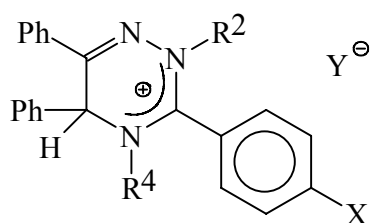
A nukleofil támadással keletkező addukt gyakran izolálható termék, és képződését megelőzheti *exciplex* állapot is (a gerjesztett N-heterociklus és a nukleofil ágens komplexe).

## 2. Az 1,2,4-triazinok fotokémiai reakció mechanizmusának és a reakció kiterjesztések további vizsgálata

### 2.1. A szubsztituensek hatása az 1,2,4-triazinok fotokémiai gyűrűszűkülési reakciójára

A bevezetésben tárgyalt 2(4),5-dihidro-1,2,4-triazinok (**1**, **2**, **3**, **19**) fotokémiai gyűrűszűkülési reakciójának mechanizmus feltételezését alátámasztandó, illetve további vizsgálatok céljából megfelelően szubsztituált modellvegyületeket sugároztunk be. Vizsgáltuk a reakció sebességét, a keletkező termékeket és azok arányát.

Amennyiben a korábban vázolt feltételezés (lásd. 5. old.) helyes, akkor a reakció során N-1 és N-2 közötti kötés felszakadásával képződő két köztitermék (**18a**, **18b**) között fennálló egyensúlyra hatással van az amidin rész alkilezettsége, valamint a 3-as helyzetű szubsztituens elektronküldő, illetve elektronszívó tulajdonsága. Ennek érdekében besugárzás céljára előállítottuk az alábbi vegyületeket:



R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y <sup>⊖</sup>	
H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl <sup>⊖</sup>	<b>25a</b>
CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	Cl <sup>⊖</sup>	<b>26a</b>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	I <sup>⊖</sup>	<b>27a</b>
H	H	Cl	Cl <sup>⊖</sup>	<b>28a</b>
CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl <sup>⊖</sup>	<b>29a</b>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	I <sup>⊖</sup>	<b>30a</b>

(Az R<sup>2</sup> és R<sup>4</sup> számozása a szubsztituens helyére utal a heterociklusos gyűrűn)

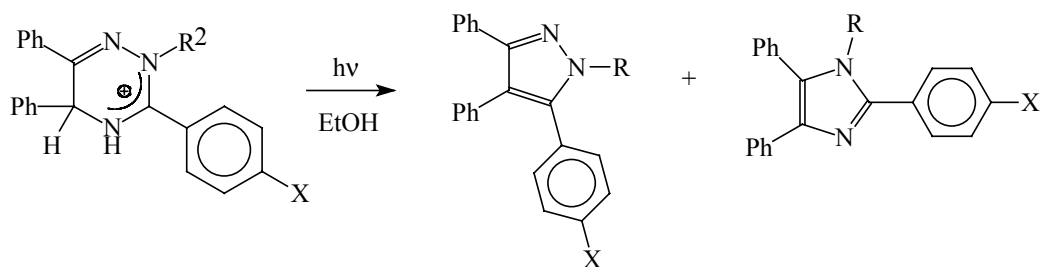
Feltételezésünk szerint a 3-as helyzetű elektronküldő csoport csökkenti a reakciósebességet, míg elektronszívó csoport növeli azt, hiszen a sebességmeghatározó lépésre, a gerjesztett immónium só elektronfelvételére (SET) ennek hatással kell lennie.



A 2-es helyzetű metilszubsztituens várhatóan befolyásolja a reakciósebességet és az *N*-szubsztituálatlan/*N*-szubsztituált imidazolok arányára is hatással van a 3-as helyzetű szubsztituens.

A kiinduló vegyületeket besugározva, a várható termékek autentikus mintáinak segítségével nagynyomású folyadék-kromatográfiával követtük a reakció lefutását.

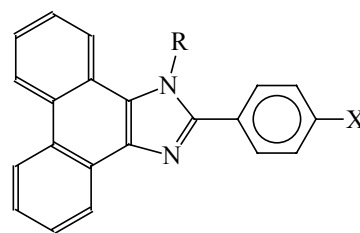
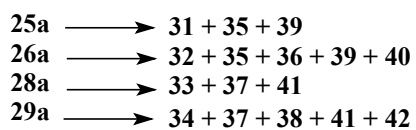
A **25**, **26**, **28**, **29** vegyületek sóinak besugárzásakor a vártakozásnak megfelelő termékek keletkeztek:



X \ R <sup>2</sup>	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	<b>25a</b>
Cl	<b>28a</b>	<b>29a</b>

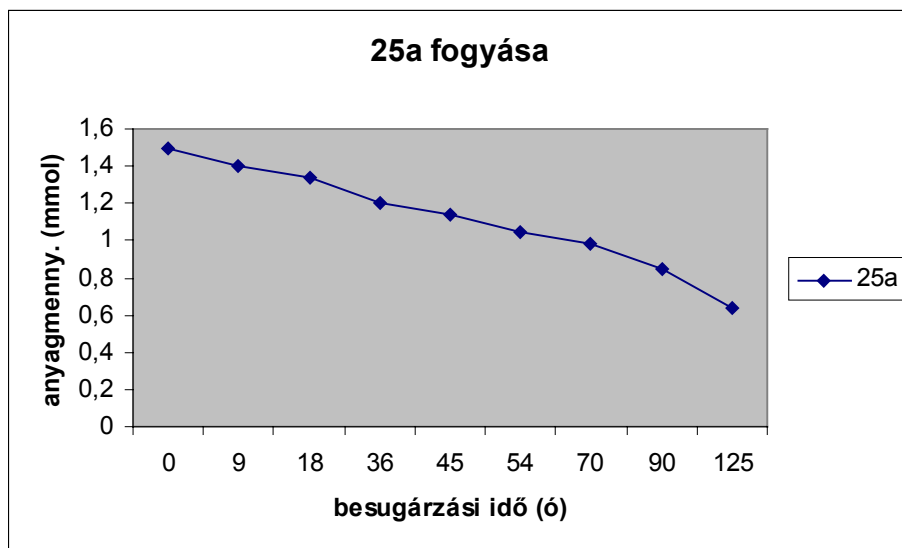
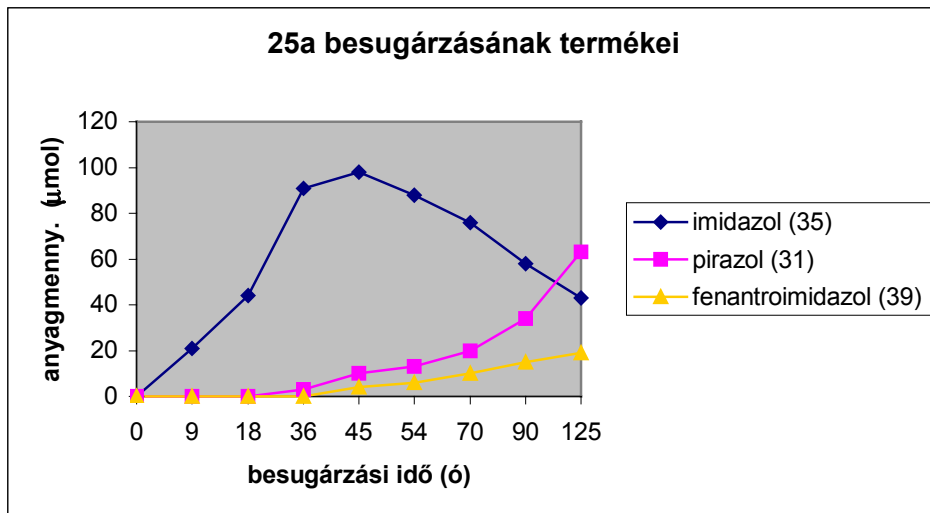
X \ R	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	<b>31</b>
Cl	<b>33</b>	<b>34</b>

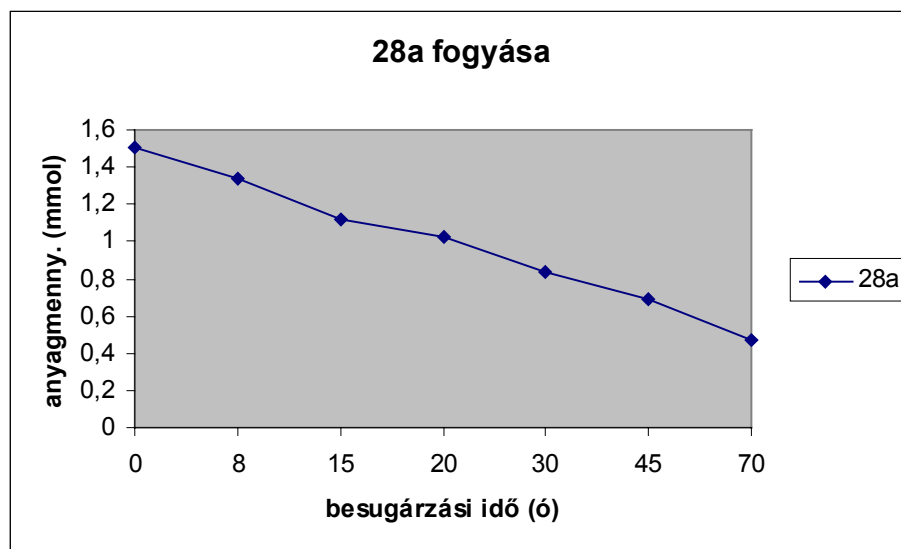
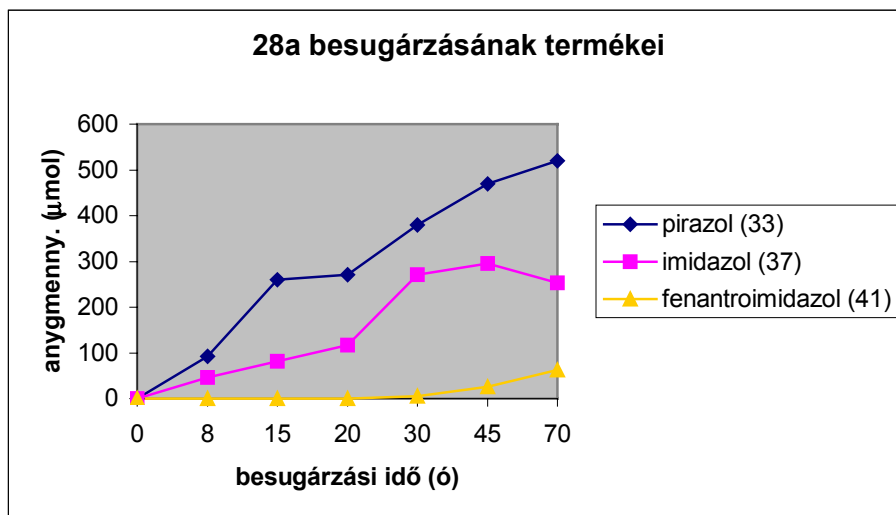
X \ R	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	<b>35</b>
Cl	<b>37</b>	<b>38</b>



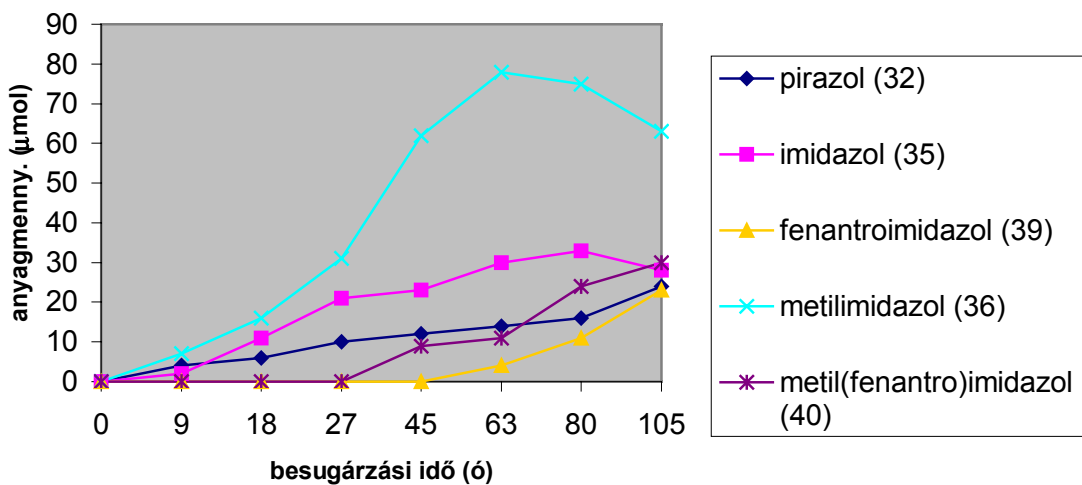
X \ R	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	<b>39</b>
Cl	<b>41</b>	<b>42</b>

A HPLC-s vizsgálatok alapján felrajzolt koncentráció-idő görbék szépen kimutatták, hogy a fenantroimidazolok képződése elegendően nagy imidazol koncentrációnál indul meg, ami után az csökkenni kezd.

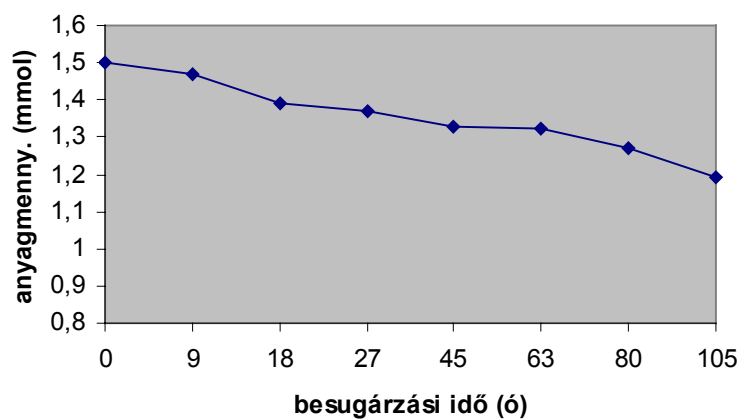


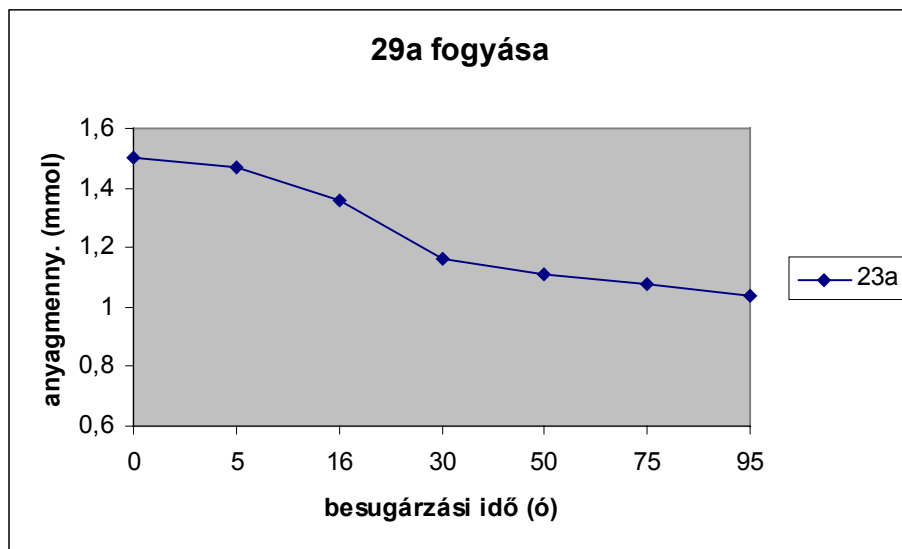
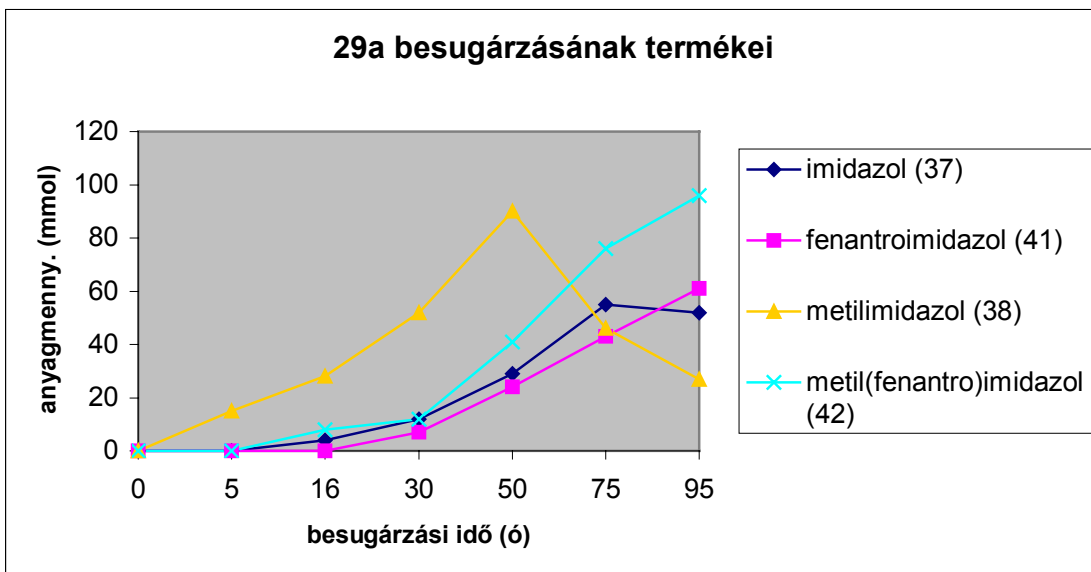


### 26a besugárzásának termékei



### 26a fogyása





A mennyiségi adatokból az alábbi következtetések vonhatók le:

*A szubsztituensek hatása a reakció sebességre:*

Az *N*-szubsztituálatlan dihidrotriazinok (**25a**, **28a**) közül a 3-as helyzetben elektronküldő szubsztituens (4-metoxifenil) tartalmazó származék (**25a**) sokkal lassabban reagált, mint az elektronszívó csoportot (4-klórfenil) tartalmazó származék (**28a**).

Ugyanez a viszony figyelhető meg az *N*-metildihidrotriazinok (**26a**, **29a**) esetében is, itt is a **26a** reagált lassabban, bár a különbség kisebb volt, mint az előző esetben. Összehasonlítva a reakciósebességet a megfelelő *N*-szubsztituálatlan származékkal, mind **26a**, mind **29a** lassabban reagált, mint a megfelelő *N*-szubsztituálatlan **25a** és **28a**.

*Az N-szubsztituálatlan és N-metilszubsztituált imidazolok relatív mennyisége:*

A 2-es helyzetű metil-szubsztituens tartalmazó vegyületek (**26a**, **29a**) esetében a két lehetséges imidazol származék (**35**, **36** ill. **37**, **38**) mennyiségét összehasonlítva elmondhatjuk, hogy mindkét esetben az *N*-metilimidazol (**26a**-ból **36**, **29a**-ból **38**) képződött gyorsabban, mint az *N*-szubsztituálatlan **35** ill. **37**. Relatív mennyiségük  $36/35=2,6$ ; illetve  $38/37=3,1$  volt.

*Összefoglalva:*

Az elektronszívó 4-klórfenil szubsztituens alkalmazása növelte a gerjesztett heterociklus redukálhatóságát, elektronfelvevő készségét és ez megmutatkozott a reakciósebességek relatív növekedésében is, mivel az amidin szerkezeti részhez kapcsolódva az amidin C-atom elektrofilitását növelte.

A metil-szubsztituensnek is jelentős szerepe van a redoxpotenciál megváltozásában és ez a hatás túlkompenzálja a 3-as helyzetű szubsztituens hatását, mivel kisebb mértékben mutatkozott különbség az *N*-metildihidrotriazin esetében az elektronküldő/elektronszívó pár között.

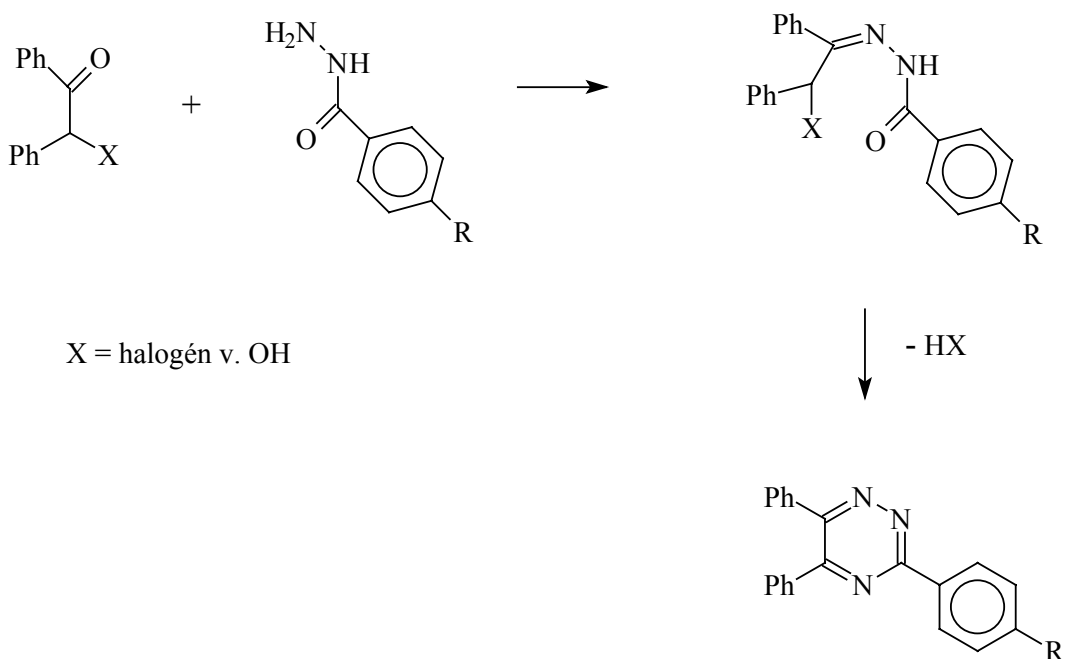
Az *N*-szubsztituálatlan és *N*-metilszubsztituált imidazolok képződésének aránya mindkét esetben az *N*-metil termékek felé volt eltolódva, amiből arra következtethetünk, hogy az amidin C-atom elektrofilitása, az amidin szerkezeti részlet báziserőssége és az N-2 atom nukleofilitása verseng a reakció irány kijelöléséért, és ez utóbbi tűnik dominánsnak. Második helyen az amidin rész báziserőssége játszhat szerepet a gyűrűzárás irányára, amire a 4-klórphenil szubsztituált vegyületek esetében mért nagyobb *N*-metil/*N*-szubsztituálatlan imidazol arány utal [F37].

## 2.1.1. A besugárzott anyagok előállítása

### 2.1.1.1. 1,2,4-Triazinok (45, 46) szintézise

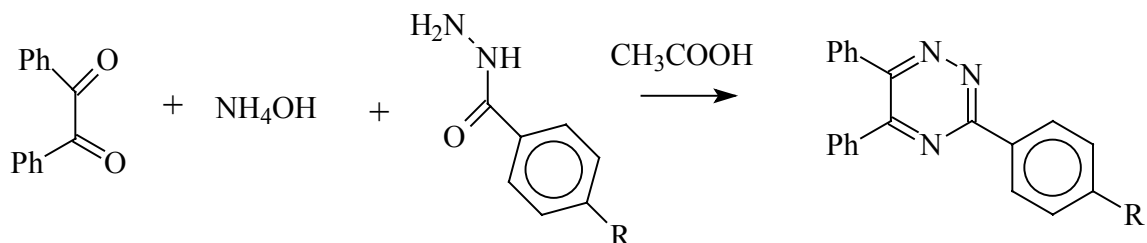
1,2,4-triazinok irodalmi előállításai <sup>3</sup>:

*Saraswathi és Srinivasan* [F9]  $\alpha$ -halogén(vagy hidroxi)-ketonokat kétszeres mólnyi mennyiségű savhidraziddal reagáltatva reagáltatva kapott 1,2,4-triazinokat.

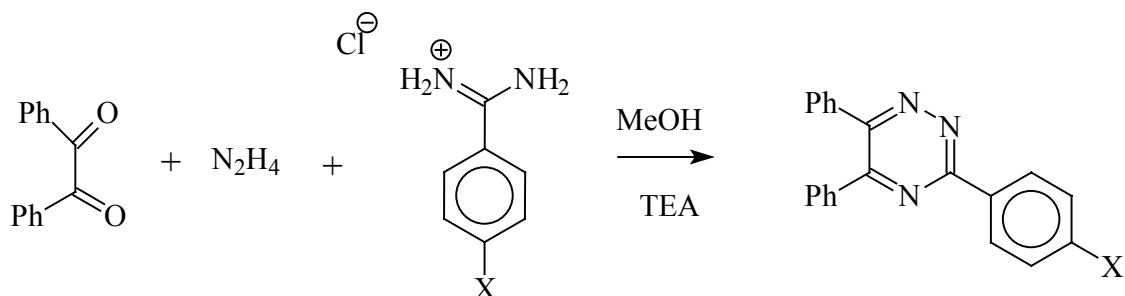


<sup>3</sup> A fotokémiai elméleti részben a szintézisekhez ill. a besugárzásokhoz közvetlenül kapcsolódó irodalmi előzmények kisebb betűvel szedve találhatóak meg.

Laakso, Robinson és Vandrewala [F10] savhidrazidból, benzilből és ammónium-acetátból kiindulva állított elő triazinokat.

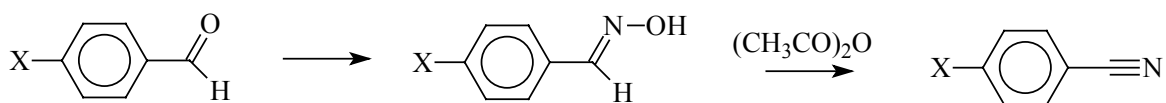


Atkinson és Cossey [F11] szubsztituált benzamidínium-klorid, benzil és hidrazin reakciójából kapott 2-aryl-5,6-difenil-1,2,4-triazinokat trietil-amin jelenlétében.

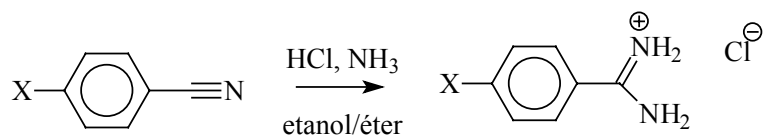


X = H, Me, NH<sub>2</sub>, MeO, Cl, Br, NO<sub>2</sub>

Az irodalomban leírt aromás triazinok (**45**, **46**) ezen utóbbi módszerrel készültek. Az ehhez szükséges 4-es helyzetben szubsztituált benzamidínium-kloridot (**43**, **44**)<sup>4</sup> a megfelelő aldehidből kiindulva aldoximon, majd nitrilen keresztül kaptuk meg.



X = OCH<sub>3</sub> v. Cl



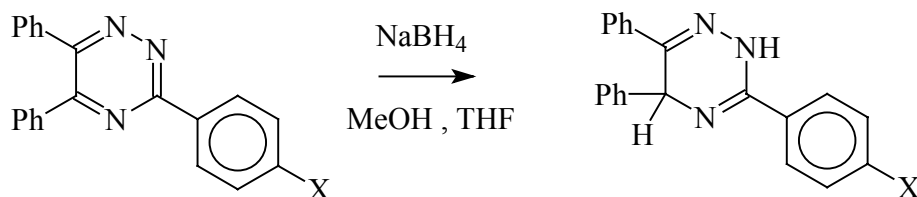
X = OCH<sub>3</sub> **43**

X = Cl **44**

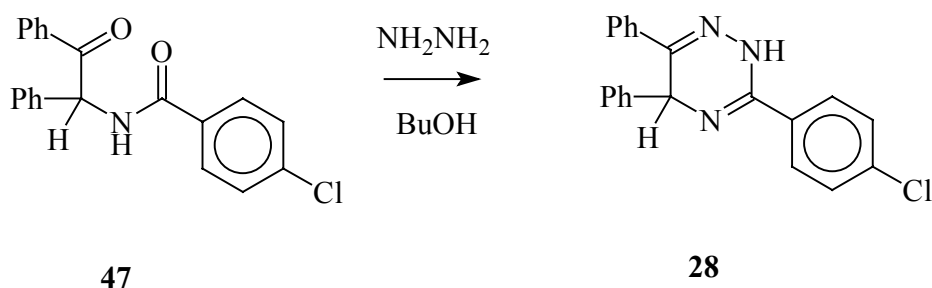


### 2.1.1.2. 2,5-Dihidrotriazinok (25, 28) előállítása

A 2,5-dihidrotriazin származékokhoz (**23**, **28**), melyek új vegyületek, az aromás triazinok (**45**, **46**) nátrium-(tetrahidrido-borát)-os redukciójával jutottunk.



**28**-at egy másik úton is előállítottuk, *N*-(4-klórbenzoil)dezilamin (**47**) és hidrazin kondenzációjával.

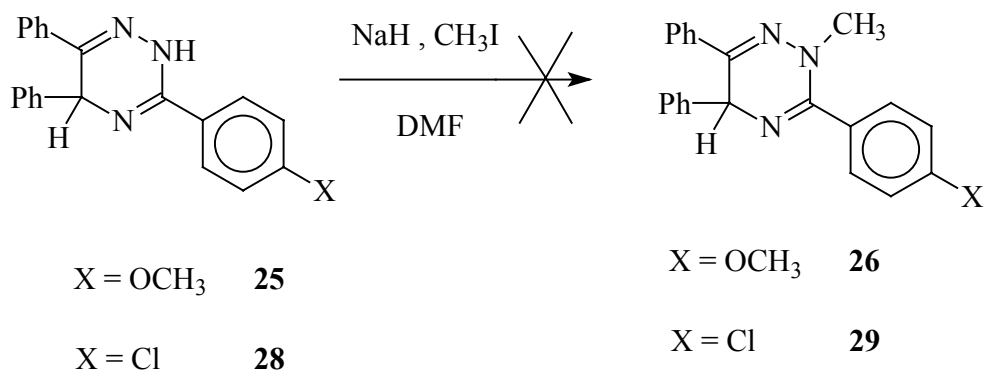


A két reakció közel azonos termeléssel szolgáltatotta **28**-at.

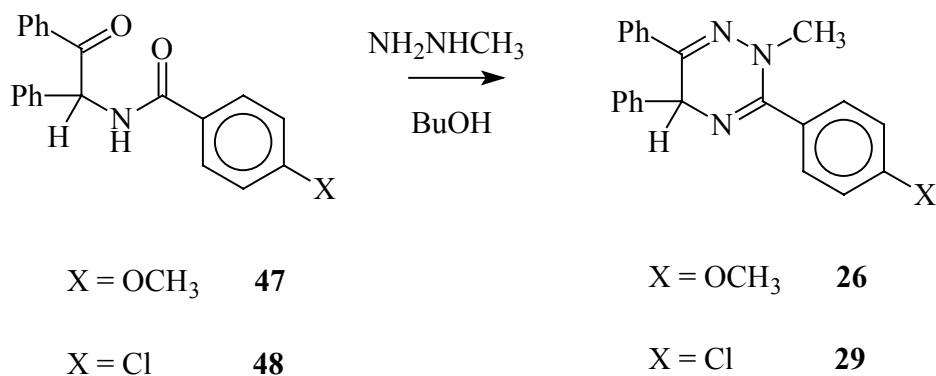
### 2.1.1.3. 2-Metil-2,5-dihidrotriazinok (26, 29) előállítása

**26** és **29**, melyek szintén új vegyületek, előállítását először **25**, illetve **28** metil-jodiddal történő metilezésével kíséreltük meg. Ebben a reakcióban a keletkező célvegyületeket a számos melléktermék mellől nem sikerült kinyerni.

<sup>4</sup>A vegyületek számozásánál az volt az alapelv, hogy csak azok kaptak számot, melyek a szövegben ill. a

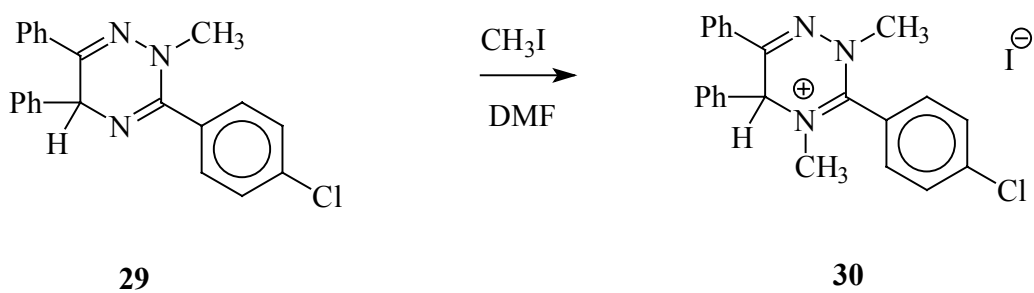
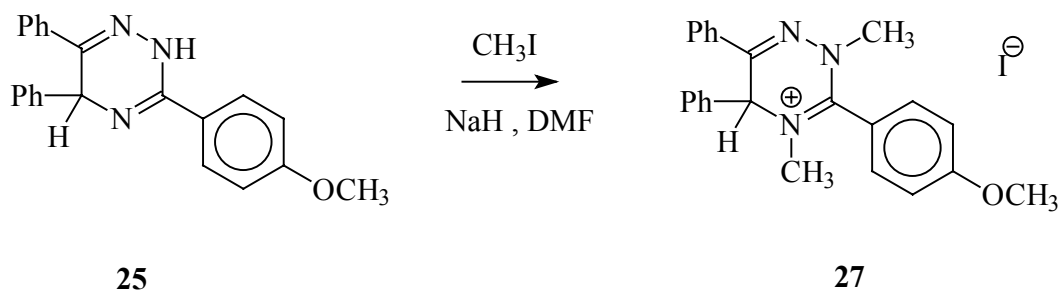


A 2-metil-2,5-dihidrotriazinok szintézise *N*-acildezilaminok és metilhidrazin reakciójával sikerült, melyekhez **47**-t, illetve **48**-t dezilammónium-klorid acilezésével állítottuk elő. A reakcióban csak a 2-metil származékot izoláltuk termékként, az 1-metil származék keletkezését nem tapasztaltuk. A metilhidrazin NH<sub>2</sub>-csoportja reagált valószínűleg első lépésben a karbonil csoporton, majd elég lassan a savamid karbonil csoportjának C-atomján zárt gyűrűt a hidrazin metilezett NH-csoportja.



#### 2.1.1.4. 2,4-Dimetil-2,5-dihidrotriazinok (**27**, **30**) előállítása

**25** metil-jodidos metilezésével készült **27**, míg **29**-ből **30** keletkezett.

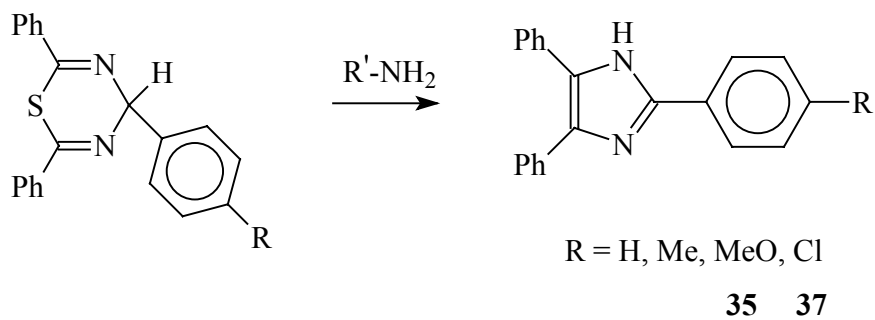


## 2.1.2. A fotokémiai reakciók várható termékeinek szintézise

### 2.1.2.1. Imidazolok (35, 36, 37, 38) előállítása

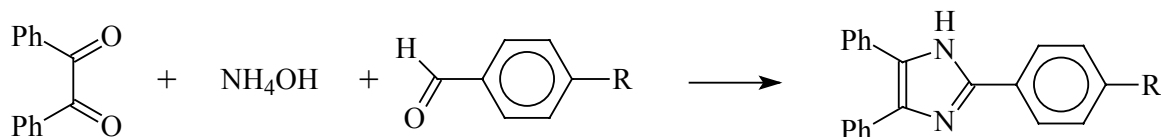
2,4,5-Triszubsztituált imidazolok irodalmi előállításai :

*Giordano és Belli* [F12] 2,4,6-triaril-4*H*-1,3,5-tiadiazidokat alifás aminokkal reagáltatva kapott 2,4,6-triarilimidazolokat.



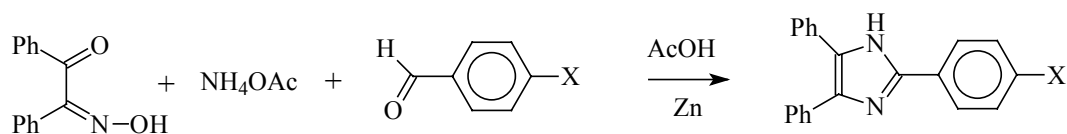
Cottman és munkatársai [F13] aromás aldehideket reagáltattak ammónium-hidroxiddal és így nyertek szimmetrikus szerkezetű 1*H*- és 2*H*-2,4,5-triarilimidazolonkat.

A szerzők előállítottak 2-aryl-4,5-difenilimidazolonkat is benzil, ammónium-hidroxid és szubsztituált aromás aldehyd reakciójával.



Német szerzők [F14] szerint imidazolonkat előállíthatók benzil-monoximból, ammónium-acetátból és aromás aldehydből. Első lépésben 2-aryl-4,5-difenilimidazol-*N*(3)-oxid keletkezik, amelyből cink-ecetsavas redukcióval megkapható a kívánt imidazol.

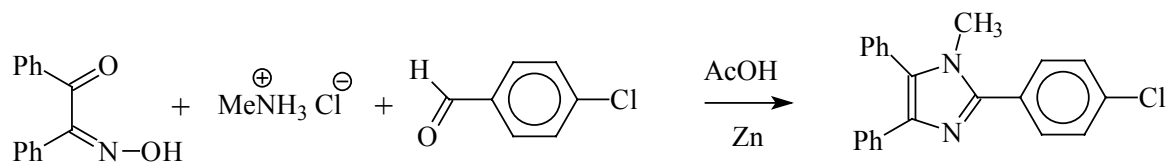
**35** és **37** előállítására *Lettau* [F14] módszerét használtuk fel.



X = OCH<sub>3</sub>     **35**

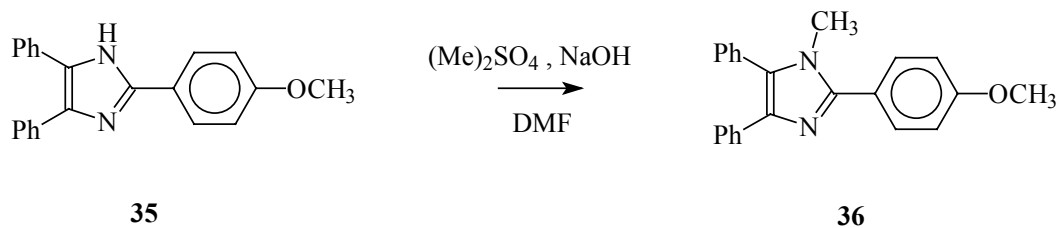
X = Cl     **37**

**36** és **38** estében is *Lettau* [F14] által követett utat választottuk, ammónium-acetát helyett azonban metil-ammónium-kloridot reagáltattunk benzil-monoximmal és a megfelelő aldehyddel. Így azonban csak **38**-t sikerült előállítani.



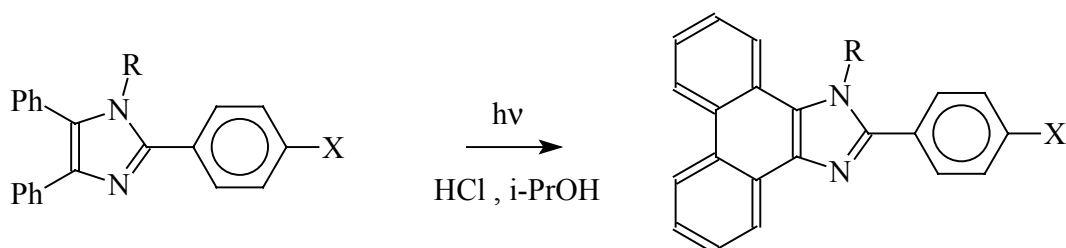
**38**

A másik *N*-metilimidazolt, **36**-t csak **35** metilezésével tudtuk előállítani.



### 2.1.2.2. Fenantroimidazolok (**39**, **40**, **41**, **42**) szintézise

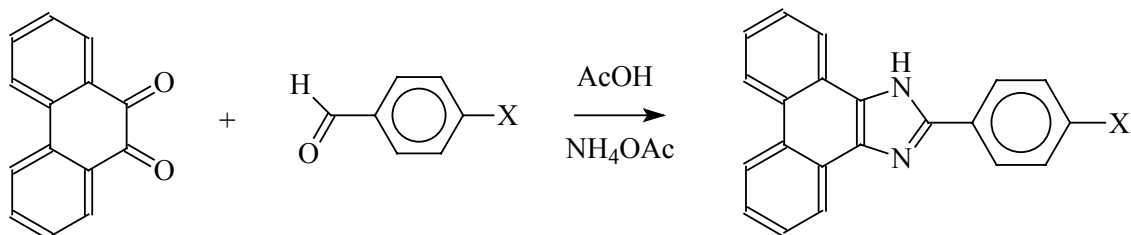
Fenantroimidazolokat Nagy [F3] imidazolok besugárzásával állított elő sósav jelenlétében, ezért feltételeztük, hogy **35**, **36**, **37**, illetve **38** besugárzásakor is a megfelelő fenantroimidazol keletkezik.



X \ R	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	<b>35</b>
Cl	<b>37</b>	<b>38</b>

X \ R	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	<b>39</b>
Cl	<b>41</b>	<b>42</b>

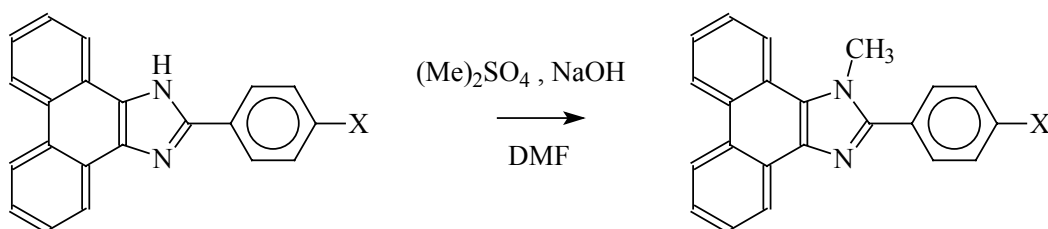
A fenti reakció **35**, illetve **37** esetében rossz termeléssel ment, ezért a szükséges fenantroimidazolok fotokémiai előállítása helyett **39** és **41** szintézise fenantrokinonból kiindulva történt [F15].



X = OCH<sub>3</sub>    **39**

X = Cl        **41**

Az 1-metilszármazékokhoz (**40, 42**) **39** illetve **41** metilezésével jutottunk.



X = OCH<sub>3</sub>    **39**

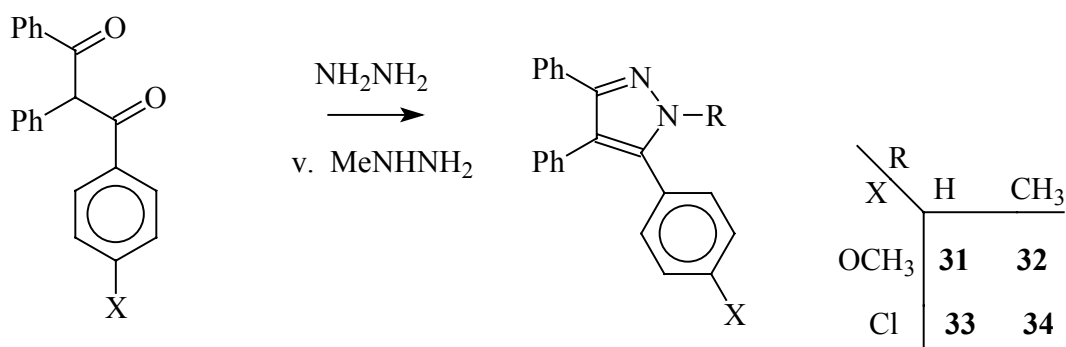
X = Cl        **41**

X = OCH<sub>3</sub>    **40**

X = Cl        **42**

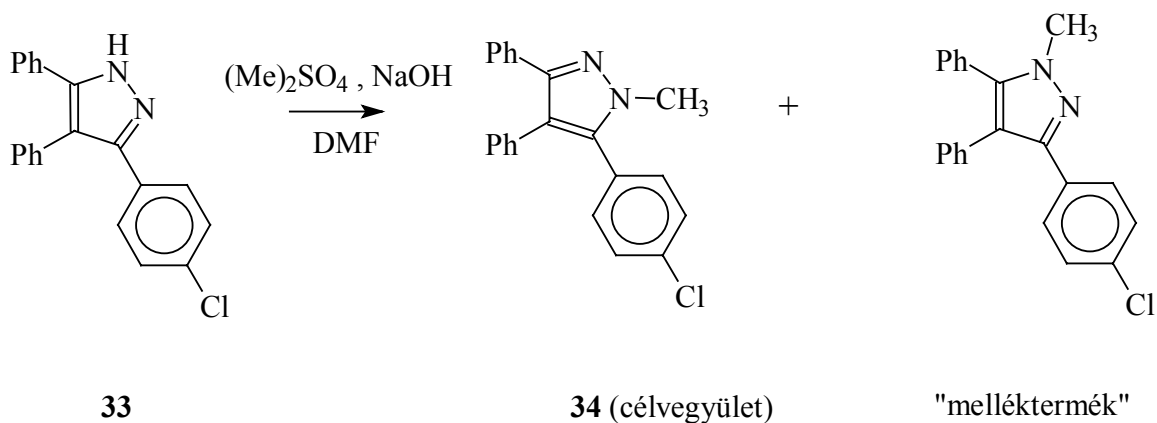
### 2.1.2.3. Pirazolok (**31, 32, 33, 34**) előállítása

A pirazolok szerkezetbizonyító szintéziséhez az alábbi 1,3-dioxo-vegyületeket kellene előállítani, melyek hidrazinos, illetve metilhidrazinos gyűrűzárása szolgáltatná a végterméket (**31, 32, 33, 34**).

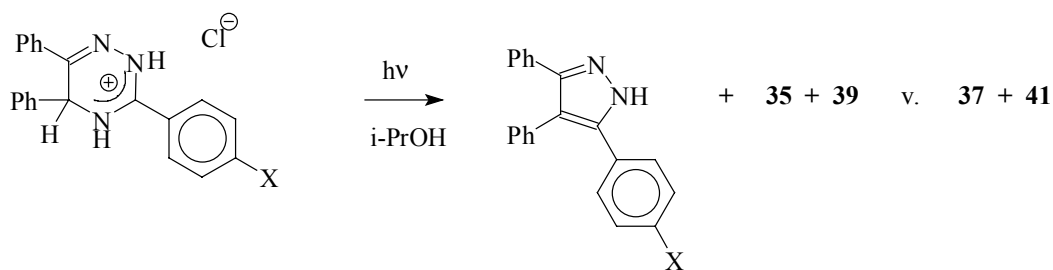


X = OCH<sub>3</sub> v. Cl

A metilhidrazinos gyűrűzárás két izomer vegyületet eredményez és ezek elválasztása nehezen megoldható feladat. Ezt támasztja alá a fotokémiai reakció termékei közül kinyert **33** metilezési reakciója is, amikor a keletkező két izomer pirazolt nem sikerült elválasztani.



A **31** és **33** *N*-szubsztituátlan, valamint a **32** *N*-metilpirazolt az alábbi besugárzások preparatív feldolgozásával nyertük. Az így előállított vegyületek, bár nem szerkezetbizonyító szintézissel készültek, az IR és <sup>1</sup>H-NMR adatok igazolták a szerkezetüket. **34**-t nem sikerült tisztán kinyerni a preparatív feldolgozás során.

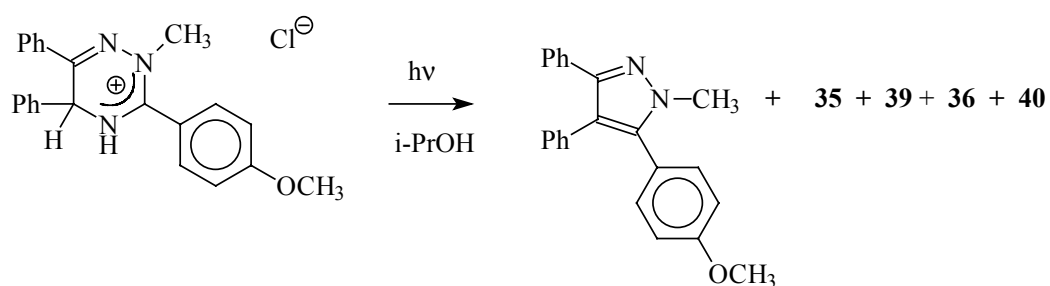


X = OCH<sub>3</sub>    **25a**

X = Cl        **28a**

X = OCH<sub>3</sub>    **31**

X = Cl        **33**



**26a**

**32**

## 2.2. A fotokémiai gyűrűszűkülési reakció kiterjesztésének vizsgálata más N-heterociklusokra

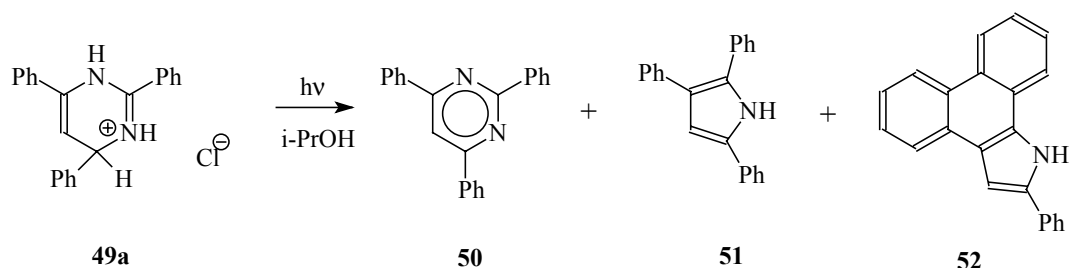
### 2.2.1. Példák hasonló gyűrűszűkülési reakciókra az N-heterociklusok körében az irodalomból

A 2,5-dihidro-1,2,4-triazinok körében tapasztalt fotokémiai gyűrűszűkülési és fotoredukációs reakciókra, mint fotoindukált elektron transzferrel (PET) induló folyamatra az oldószer alkohol és a gerjesztett ciklikus immónium só között, van példa az irodalomban. Ilyen PET reakciók a 4,5-dihidro-3*H*-pirrolok fotokémiai reakciói alkoholos közegben [F7].

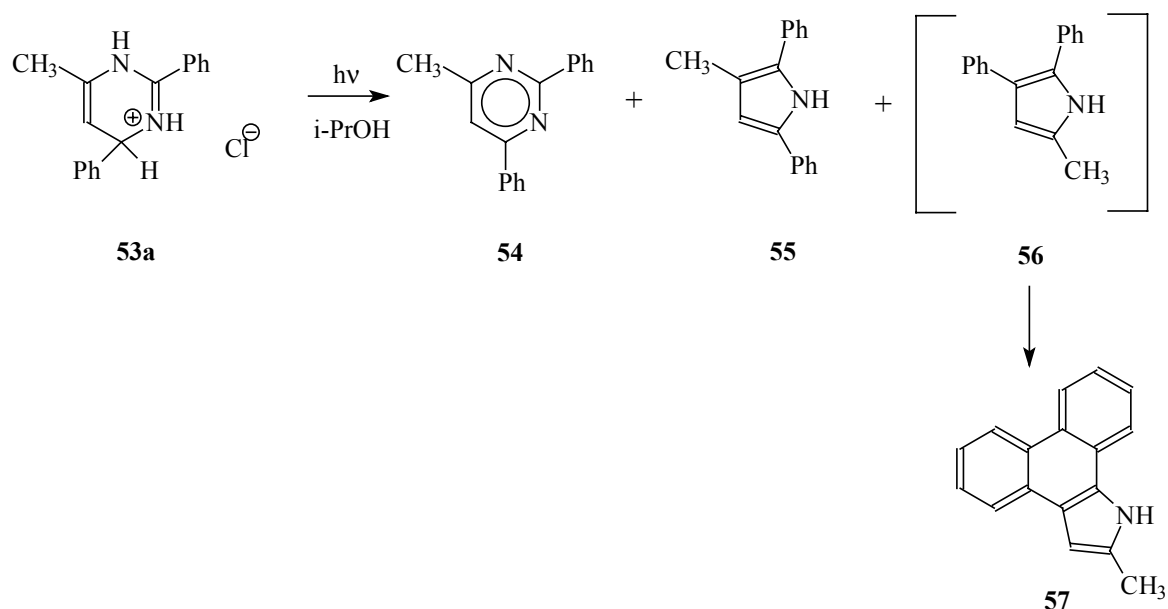
Egyéb N-heterociklusok esetében is tapasztaltak a triazinokhoz hasonló fotokémiai gyűrűszűkülési reakciókat, például a dihidropirimidinek és a dihidrotetrazinok körében [F16].



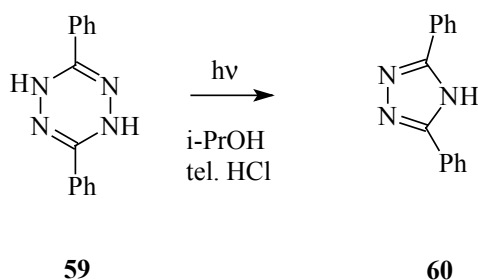
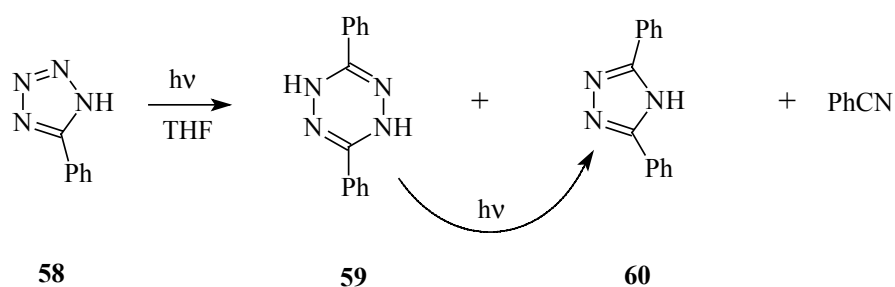
A 2,4,6-trifenil-1(3),4-dihidropirimidin sósavas sóját (**49a**) izopropil-alkoholban besugározva gyűrűszükült termékként pirrol származékokat (**51**, **52**), valamint aromás pirimidint (**50**) izoláltak [F16].



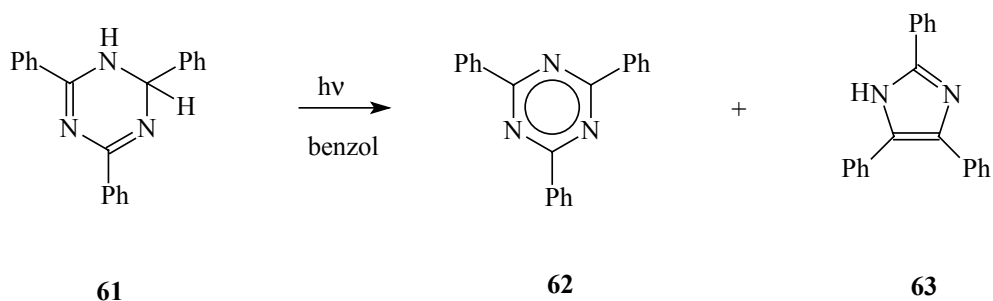
Besugározva a 2,4-difenil-6-metil-1(3),4-dihidropirimidin sósavas sóját (**53a**) a gyűrűszükülés során nyomon követhető volt, hogy mely N-atomok léptek ki a reakcióban. Az aromás pirimidin származék (**54**) mellett valószínűleg mind a kétféle pirrol izomer keletkezett, N-1 kilépésével az izolált **55**, N-2 kilépésével az elsődlegesen képződő **56**-ből fotodehidrogéneződés útján **57**. A sósav mennyiségét egészen az ötszörös mólfeleslegig növelve a gyűrűszükült termékek mennyisége növekedett és a reakció idő csökkent. Ennél több sósav jelenlétébenben csak az aromás pirimidin származék (**54**) volt izolálható. A pirrol vegyületek ilyen körülmények között teljesen elbomlottak [F16].



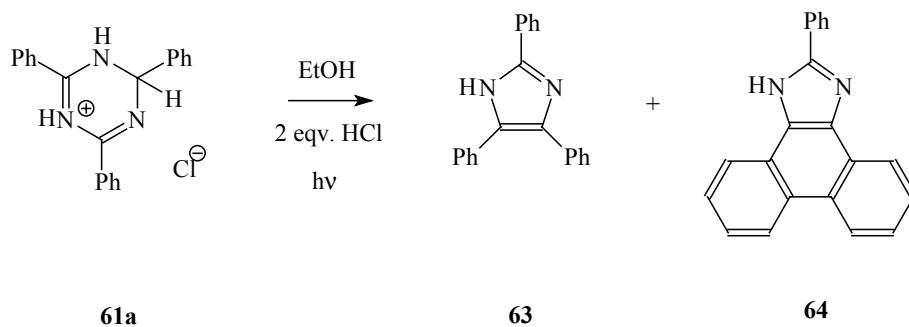
Az már régóta ismert, hogy az 5-fenil-2*H*-tetrazol (**58**) THF-ben besugározva 1,2(4)-dihidrotetrazint (**59**) és az ebből konzekutív reakcióval képződő 3,5-difenil-1*H*-triazolt (**60**) ad termékként [F17]. A gerjesztett heterociklus ezen *Scheiner* által tanulmányozott reakciója feltehetően gyökös mechanizmus szerint játszódik le [F18]. Azonban ha az 1,2(4)-dihidrotetrazin (**59**) besugárzása izopropil-alkoholban telített sósav koncentráció mellett történik [F16], jó termeléssel (52%) a gyűrűszűkült triazol származék (**60**) izolálható termékként. Ez a reakció viszont mechanizmusát tekintve különbözik az előző THF-es besugárzástól, itt egy PET reakcióról van szó a gerjesztett ciklikus immónium só és az elektrondonor oldószer között.



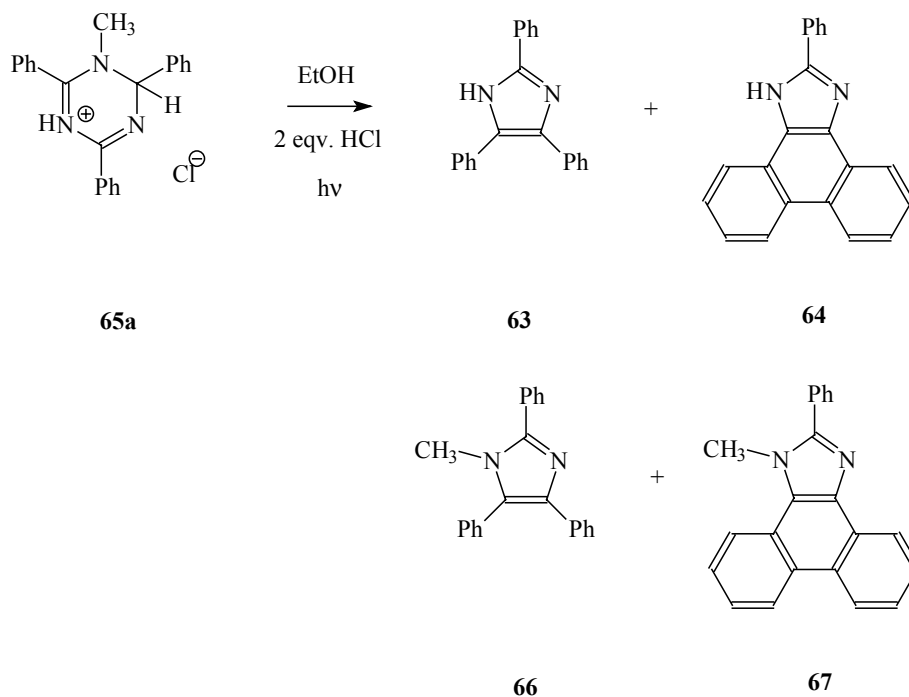
*Nyquist* [F19] az 1,3,5-triazinok fotokémiáját tanulmányozva tapasztalta, hogy a 2,4,6-trifenil-1,2-dihidro-1,3,5-triazint (**61**) forró benzolban besugározva aromás triazint (**62**) (54%) és imidazolt (**63**) (15%) kapott termékként.



Ha a besugárzást azonban elektrondonornak alkalmas oldószerben (EtOH) sósav jelenlétében végezték (*Döpp és munkatársai*) [F20], akkor a konjugált sav (**61a**), mint ciklikus immónium só PET reakcióban szolgáltatja a megfelelő gyűrűszükült termékeket (**63**, **64**).



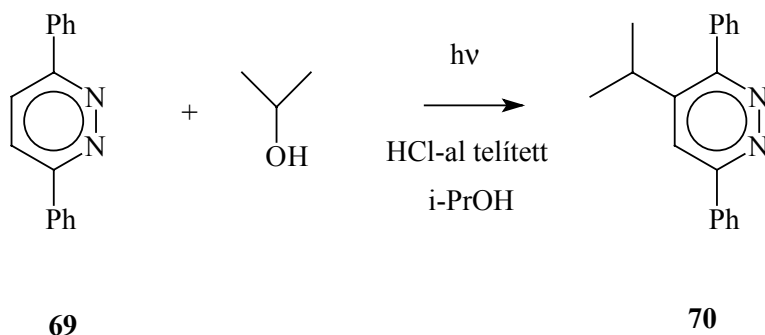
Amennyiben a besugárzás kiinduló vegyületeként az 1-metil-2,4,6-trifenil-1,2-dihidro-1,3,5-triazint (**65a**) használták, akkor a keletkező két imidazol származék (**63**, **66**) és az ezekből képződő fenantroimidazolok (**64**, **67**) mutatják, hogy bármelyik nitrogén atom kiléphet a gyűrűszükülés során. N-2, illetve N-3 kilépésével kapható **66**, N-1 kilépésével pedig **63**.



## 2.2.2. Kísérletek a fotokémiai gyűrűszűkülési reakció további kiterjesztésére

### 2.2.2.1. 3,6-Difenilpiridazin (69) besugárzása

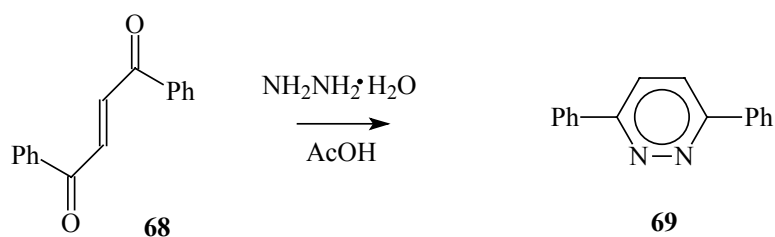
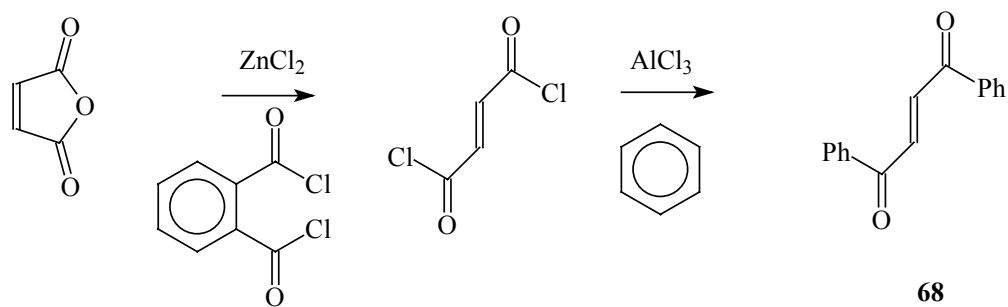
A két nitrogén atomot tartalmazó heterociklusos vegyületek közül először **69** besugárzásával próbálkoztunk. Egy terméket sikerült izolálni számos más melléktermék mellől, ami a kiinduló vegyület izopropil-szubsztituált származéka volt (**70**).



A reakció mechanizmusa valószínűleg hasonló a piridin fotoindukált alkileződéséhez [F8]. Képződését az 1.1.3. fejezetben tárgyalt 2b. mechanizmussal (lásd. 11. old.) értelmezhetjük.

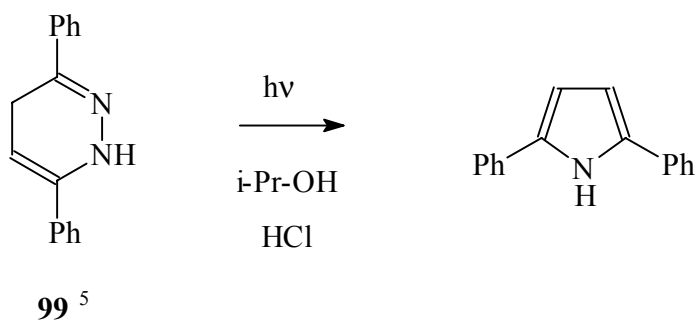
#### 2.2.2.1.1. 3,6-Difenilpiridazin (69) előállítása

Maleinsav-anhidridből fumársav-dikloridon keresztül *transz*-dibenzoil-etilént (**68**) állítottuk elő [F20]. **68**-ból hidrazin-hidráttal történő gyűrűzárással kapjuk **69**-t [F21].

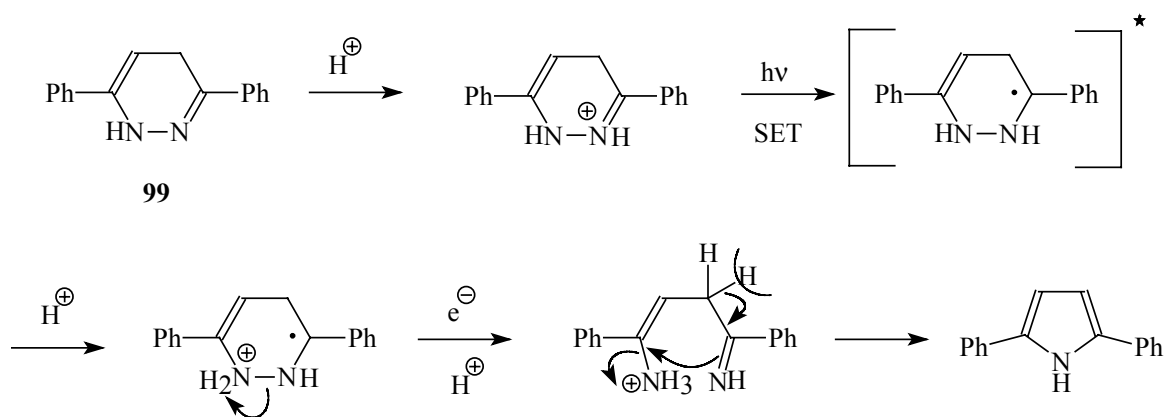


#### 2.2.2.2. 3,6-Difenil-1,4 dihidropiridazin (99) besugárzása

Egy másik, két nitrogén atomot tartalmazó heterociklusos vegyület, mely kézenfekvő modellnek adódott az aromás piridazin után, az egyik dihidro-származék volt. A 3,6-difenil-1,4-dihidropiridazint (**99**) besugározva egy gyűrűszűkült terméket sikerült izolálni, mely 2,5-difenil-1*H*-pirrolnak bizonyult.

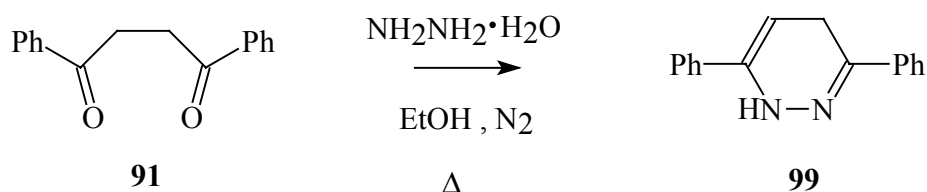


A gyűrűszűkülés feltételezett mechanizmusa hasonló lehet a ciklikus immónium sók esetében leírt elképzeléshez.



### 2.2.2.2.1. 3,6-Difenil-1,4-dihidropiridazin (99) előállítása

*Baker és Hedges* [F22] szerint **99**-t 1,4-difenilbután-1,4-dionból (**91**) [F23] hidrazin-hidráttal történő gyűrűzárással állítottuk elő.



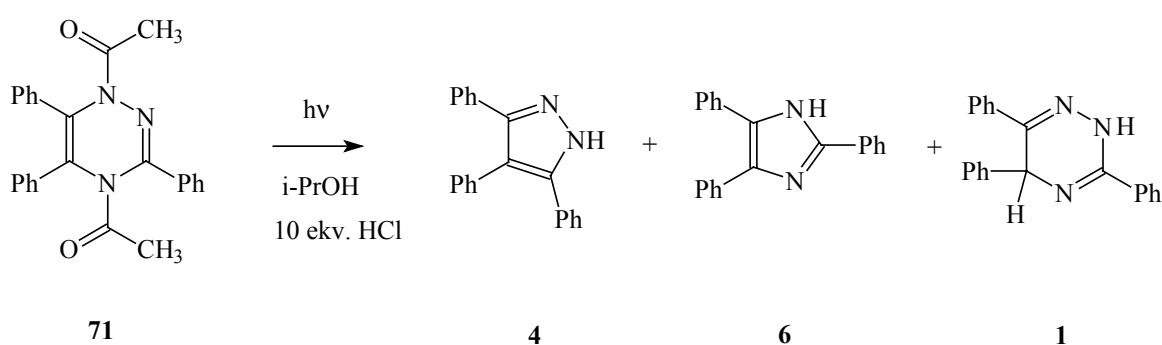
### 2.2.2.3. 1,4-Dihidropirazinok fotokémiai viselkedésének vizsgálata

Modellvegyületként az 1,4-dihidropirazinok választása talán nem tűnik indokoltnak, hiszen szemmel láthatóan ezek a vegyületek nem foghatók fel ciklikus immónium sókként. Mégis indokoltá teszi vizsgálatukat az a tény, hogy az 1,2,4-triazinok besugárzása során feltehetően 1,4-dihidro-szerkezetű köztitermék is keletkezik, így célszerűnek mutatkozott ilyen szerkezeti egységet tartalmazó vegyületcsoport fotokémiai viselkedésének vizsgálata is.

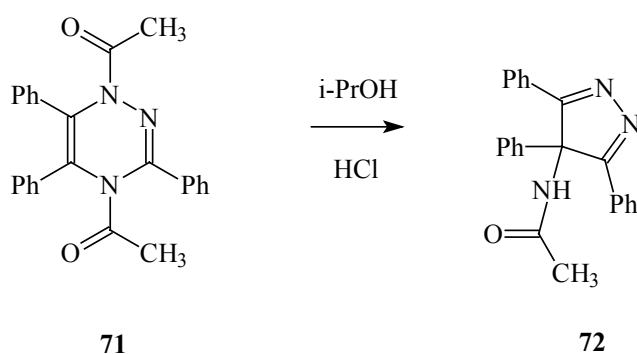
Feltételeztük, hogy a besugárzás során a rögzített 1,4-dihidro szerkezeti részt tartalmazó más nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek, jelen esetben a pirazinok, szintén részt vesznek fotokémiai gyűrűszűkülési folyamatban.

<sup>5</sup> A nem sorrendben következő sorszám oka az, hogy ez a kísérleti eredmény a dolgozat elkészülésének legvégén született, így később került be a szövegbe.

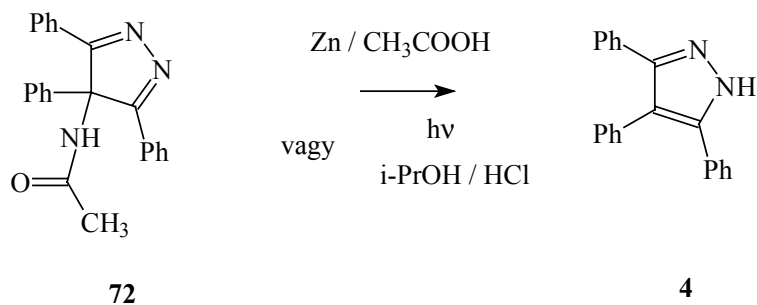
Korábban az 1,2,4-triazinok körében *Nagynak és munkatársainak* sikerült előállítani egy olyan vegyületet melyben az 1,4-dihidro szerkezeti elem rögzített formában van jelen [F24]. Az általuk vizsgált vegyület az 1,4-diacetil-3,5,6-trifenil-1,4-dihidro-1,2,4-triazin (**71**) volt. Mind kémiai, mind fotokémiai redukció során **71**-ből egy pirazol származék (**4**) (~40%), egy imidazol származék (**6**), és 2(4),5-dihidrotiazin (**1**) keletkezett. Utóbbi két terméket (**6**, **1**) csak VRK-val lehetett kimutatni a főtermékként képződő **4** mellett. A kiinduló vegyület (**71**) izopropil-alkoholban sav nélkül nem adott fotoreakciót, ekvivalens mennyiségű sósav jelenlétében szintén nem volt változás, míg feleslegben alkalmazva a sósavat (10 ekv.) kapták a fent említett termékeket (**4**, **6**, **1**).



Az 1,4-dihidrotiazin (**71**) savas alkoholos közegben azonban már „sötét reakció”-ban átalakul (4 nap alatt) egy gyűrűszűkült terméké (**72**).

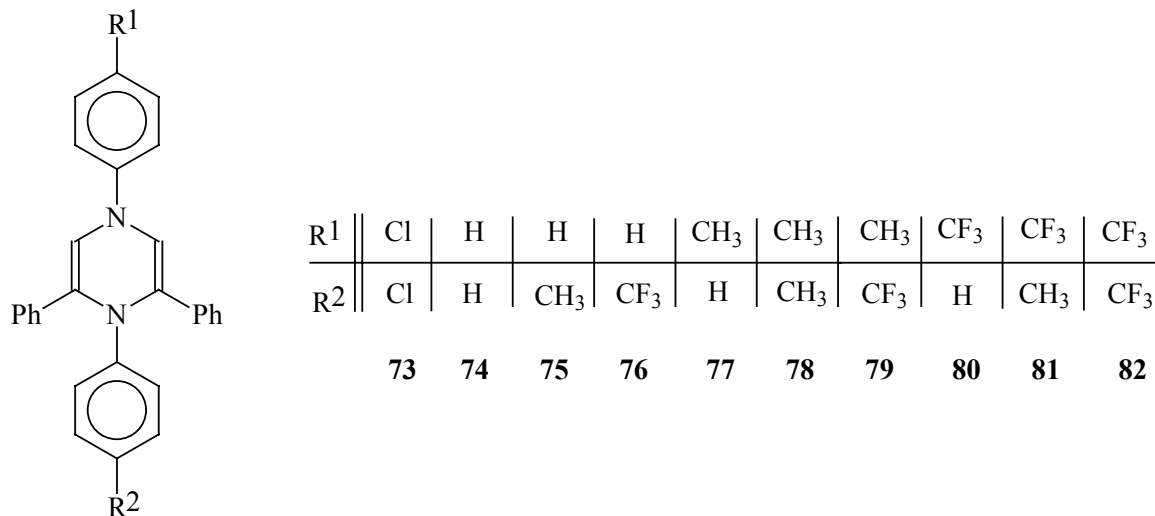


A kapott pirazol származék (**72**) mind kémiai redukció során, mind fotokémiai reakcióban reagálva a 3,4,5-trifenilpirazolt (**4**) eredményezi.



Az 1,4-dihidrotiazin besugárzása során is feltehetően ezen a két lépcsőn keresztül halad a gyűrűszűkülési reakció.

A besugárzáshoz 1,4-helyzetben különböző szubsztituenst tartalmazó 1,4-dihidropirazinokat állítottunk elő, melyekben az 1,4-helyzetű szubsztituensek eltérő elektronküldő/elektron szívó karakterrel rendelkeznek. A következő 1,4-diaril-2,5-difenil-1,4-dihidropirazinok készültek el (lásd 44-46. old.) besugárzás céljából:

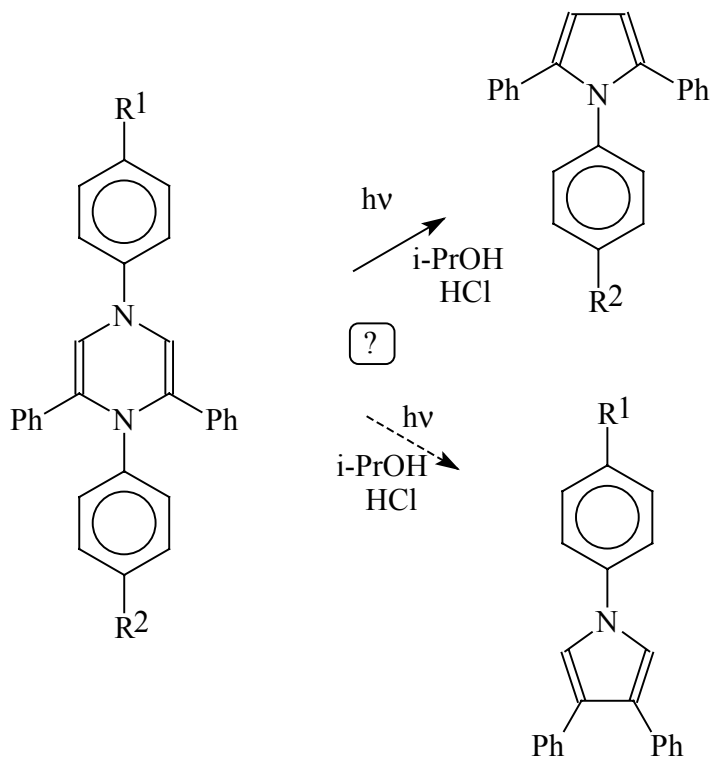


Az 1,4-dihidropirazinok izopropil-alkoholban, sósav jelenlétében végzett besugárzásakor **73** esetében reakcióelegy GC-MS vizsgálata azt mutatta ki, hogy a termékek között tömege alapján van difenil-klórfenilpirrol származék. Azt kellett megvizsgálunk, hogy ez melyik lehet a két lehetséges izomer közül.

A reakcióelegyek (**73-82**) HPLC-s elemzése azt az eredményt mutatták, hogy valóban megjelenik egy gyűrűszűkült termék, egy pirrol származék, amelynek kimutatását és izolálását nehezíti, hogy a reakció körülményei között bomlékonyak

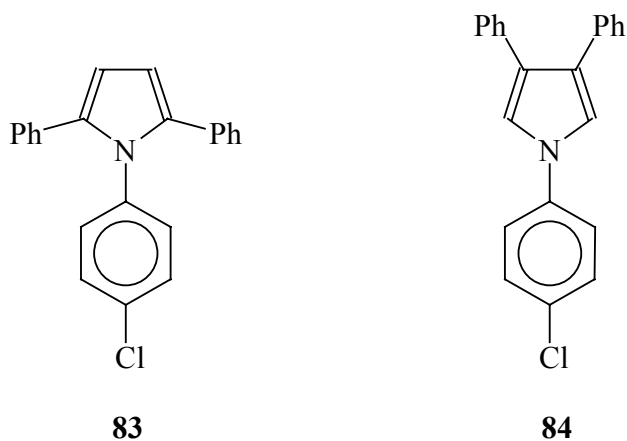


bizonyult. A pirrol mellett azonosítani lehetett a gyűrűszűkülésnél kilépő megfelelő amint is a reakcióelegyben.



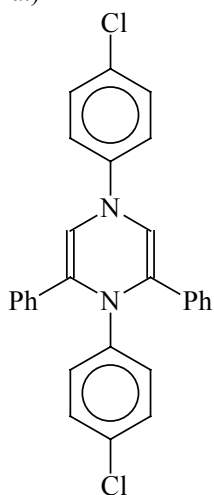
Ezen tények ismeretében kísérleteket terveztünk annak bizonyítására, hogy az elvileg lehetséges két pirrol izomer közül melyik keletkezik valójában a gyűrűszűkülés során. Választ kerestünk arra is, hogy mi indokolja kis mennyiségét a reakcióelegyben, és vajon a fellépő pirrol származék valóban a fotokémiai reakcióban keletkezett-e.

A kísérletsorozathoz az 1,4-bisz(4-klórfenil)pirazin származékot (**73**), illetve a két lehetséges pirrol termék autentikus mintáját (**83**, **84**) használtuk.

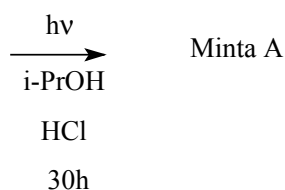


A feladat az izomerek közül a valóban képződött termék azonosítása volt.  
 Ehhez a vizsgálathoz a következő mintákat készítettük el:

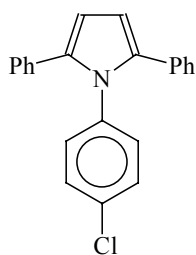
a.)



**73**



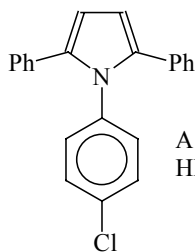
b.)



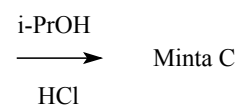
**83**

(Standard) Minta B

c.)

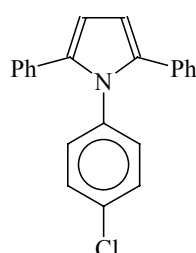


**83**

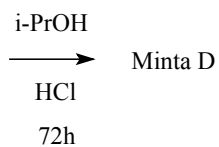


A sósavas savanyítás közvetlenül a HPLC-s minta készítése során történt

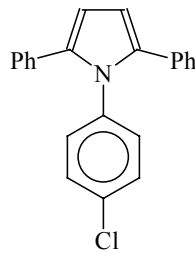
d.)



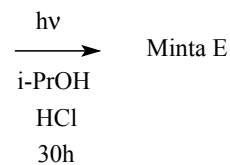
**83**

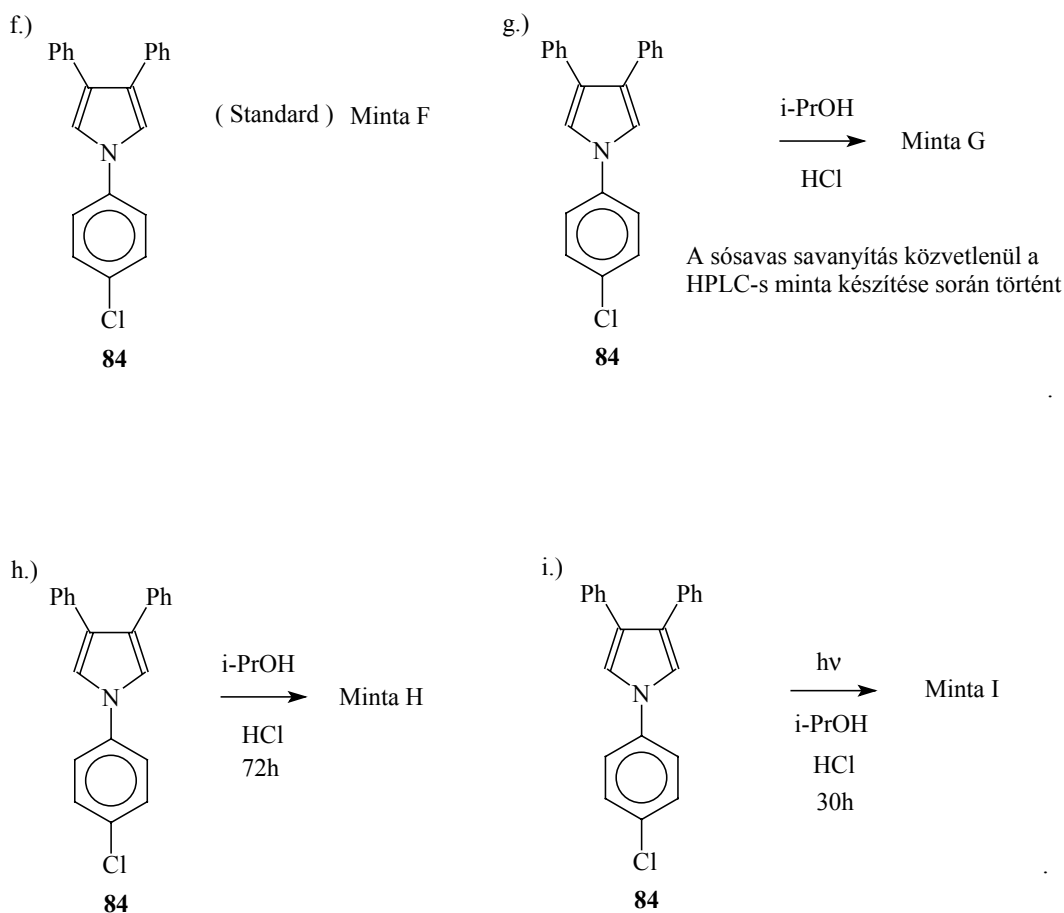


e.)



**83**





A HPLC-s vizsgálatok során a besugárzás reakcióelegyében (Minta A) azonosítani lehetett a 2,5-difenilpirrolt (Minta B). Mivel a szerkezeti izomerek retenciós idejének különbsége nem tette lehetővé az egyértelmű azonosítást, a következő módon próbáltuk meg eldönteni, hogy melyik termék keletkezett a besugárzással.

A két pirrol (**83**, **84**) standard mintájának (Minta B és Minta F) kromatogramja egy csúcsot tartalmazott, hasonlóképpen a két sósavas minta (Minta C és Minta G), melyek praktikusán a savanyítás után azonnal HPLC-s mérésre kerültek. Azokban az esetekben, amikor a pirrolok sósavas izopropil-alkoholban álltak 72 órán át (Minta D és Minta H), bomlás figyelhető meg mindkét esetben, és egy-egy új csúcs jelent meg a kromatogramban. **83** esetében azonban az új csúcs intenzitása összemérhető a pirrolnak (**83**) megfelelő csúcs intenzitásával ( $\text{Int}_{\text{új csúcs}} / \text{Int}_{\mathbf{83}} \cong 0,5$ ), addig **84**-nél sokkal kisebb mértékű bomlás tapasztalható ( $\text{Int}_{\text{új csúcs}} / \text{Int}_{\mathbf{84}} \cong 0,04$ ). Ha a két besugárzott pirrol

HPLC-s kromatogramját vetjük össze (Minta E és Minta I), akkor azt tapasztaltuk, hogy **83** besugárzott elegyének kromatogramjából szinte teljesen eltűnt mind a pirrolhoz tartozó, mind az állás közben jelentkező „új csúcs”, és csak bomlástermékek láthatóak a kromatogramban. Ezzel szemben **84** esetében a besugárzott minta kromatogramja még igen jelentős mennyiségű pirrolt és a savas alkoholos állás közben is keletkezett „új csúcs”-ot is tartalmazza. Ezen két csúcs relatív intenzitása ( $\text{Int}_{\text{új csúcs}} / \text{Int}_{84} \cong 0,35$ ) ekkor kezd hasonló lenni a **83** savas alkoholos oldatában (besugárzás nélkül) mért értékhez.

Tehát az elkészült autentikus minták egy komponensűek voltak, alkoholos oldatban nem tapasztaltunk bomlást. Az alkoholos oldatban savanyítás után közvetlenül szintén csak **83** ill. **84** volt kimutatható. A további adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy **83** sokkal gyorsabban bomlik el, mind savas alkoholos közegben, mind a besugárzás során, mint a másik pirrol izomer, a **84**. Valamint a **83** ill. **84** kontroll besugárzásánál a választott besugárzási időtartam akkora volt, mint amelynél a besugárzott **73** reakcióelegyében nem volt már számottevő pirrol termék. Mivel ezen időtartam alatt **84** a kontroll kísérletben még nem bomlott el teljesen, így az nem is keletkezhetett a **73** besugárzása során, mert akkor még kimutathatónak kellett volna maradnia **73** besugárzott elegyében. Viszont **83**-t besugározva ugyanezen időtartamig valóban szinte teljes bomlást tapasztaltunk. Így indirekt módon bebizonyítottuk, hogy a kimutatott, de gyorsan el is bomló pirrol termék a 2,5-difenilpirrol (**83**) volt.

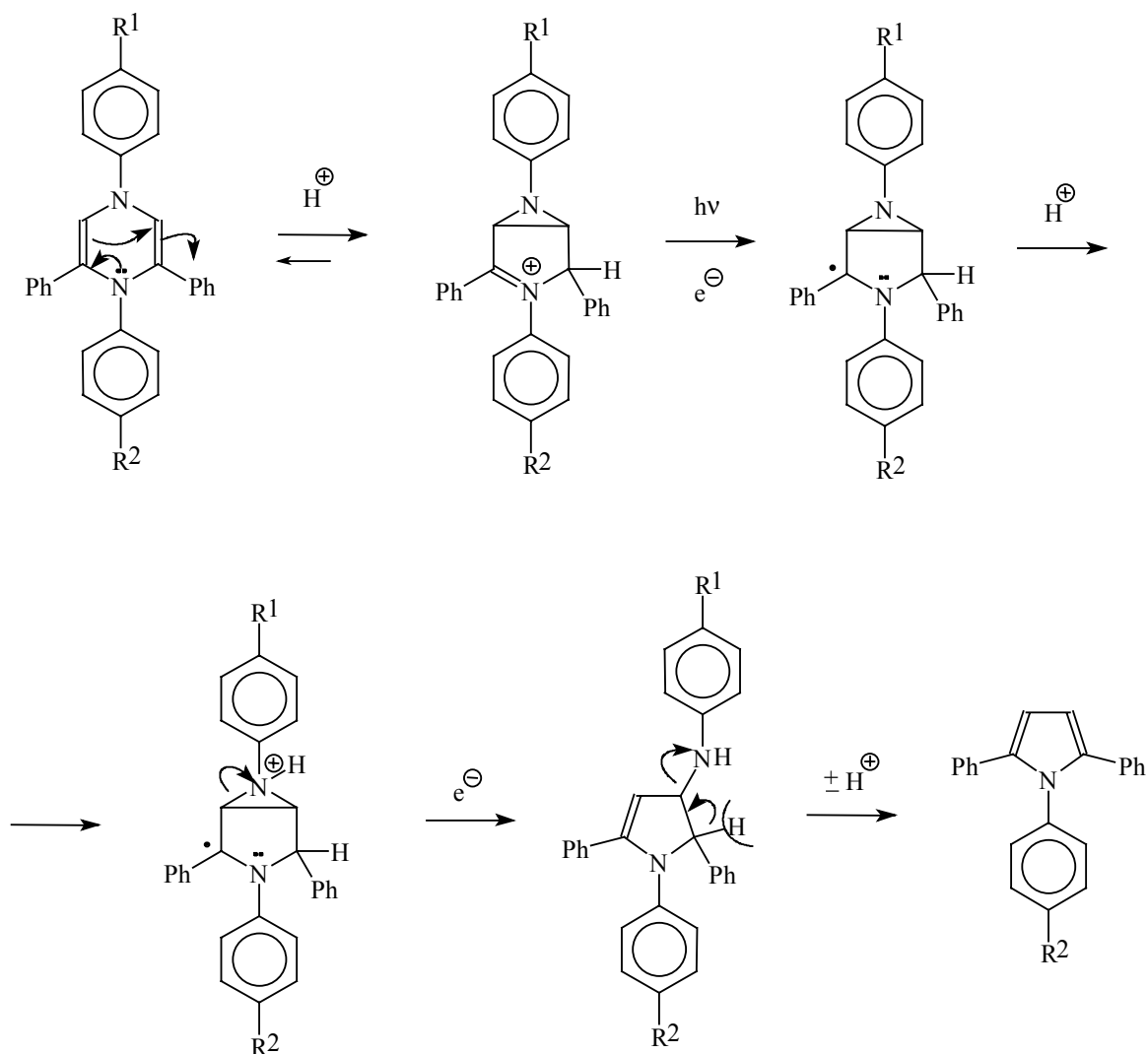
Mivel a legelső eredmények, amelyek a gyűrűszűkült pirrol termék létezését kimutatták, a reakcióelegy GC-MS vizsgálatával születtek, ki kellett zárni azt a lehetőséget, hogy esetleg a mérés körülményei között termikus úton keletkezett a kimutatott pirrol. Ennek érdekében HPLC-s módszerrel összehasonlítottuk az autentikus pirrol mintákat a következő mintákkal:

- a.) A kiindulási vegyületet (**73**) a GC-MS termikus körülményeinek megfelelően rövid időre (5 percre) 240°C-ra hevítettük
- b.) **73** besugárzott reakcióelegye
- c.) **73** besugárzott reakcióelegye szintén 240°C-ra hevítve

Ezeknek a HPLC-s mintáknak az összevetése után azt mondhatjuk, hogy míg a reakcióelegyben kimutatható a pirrol származék, addig a **73** hevített mintája nem tartalmazza azt. Valamint a reakcióelegyet hevítve – c.) minta – a pirrolhoz tartozó csúcs

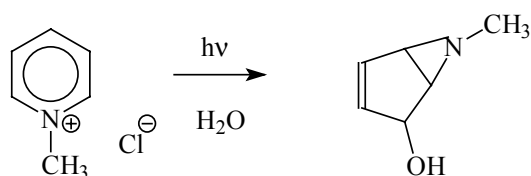
szinte teljesen eltűnt a kromatogramból (alátámasztva bomlékonyságát). Így bizonyítottan tekinthetjük a gyűrűszűkülés fotokémiai úton történő lejátszódását.

A feltételezett reakció mechanizmus különbözik attól a korábban felvázolt elképzeléstől, ami a ciklikus immónium sók esetében írta le a gyűrűszűkülés lejátszódását.



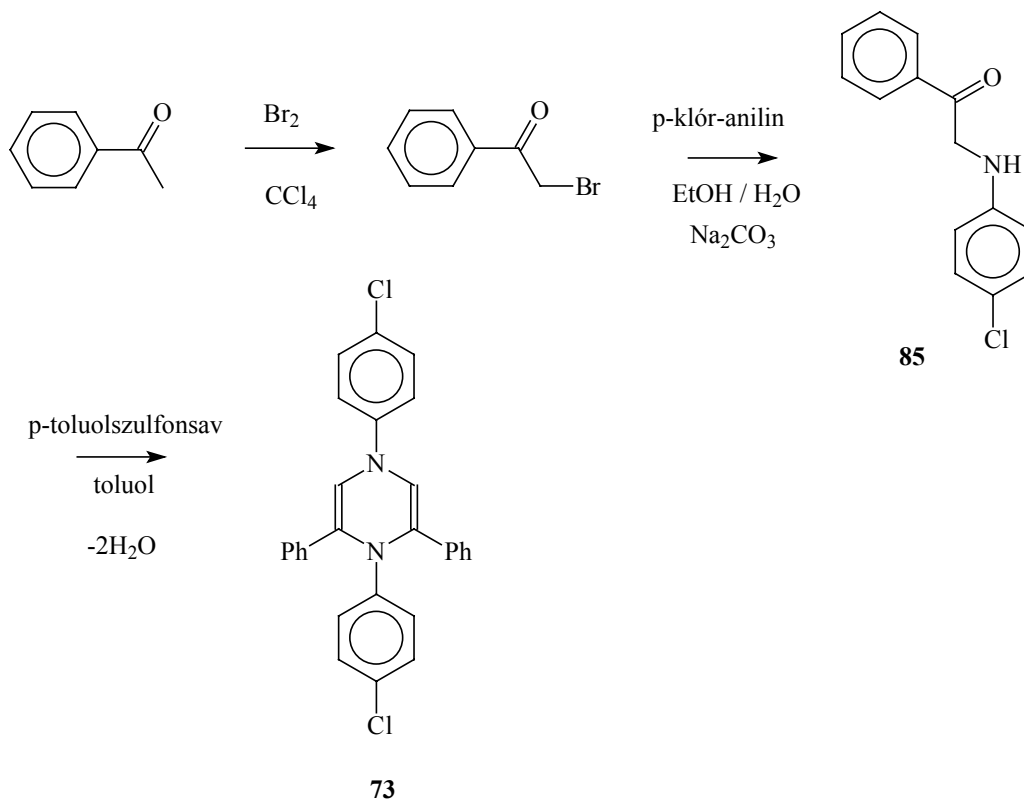
A savas, izopropil-alkoholos oldatban protonált 1,4-dihidropirazin egy gyűrűátrendeződésen megy keresztül, majd a protonált forma fotokémiai reakcióban elektront vesz fel az elektrondonor oldószertől. Összesen 2e<sup>-</sup> és 2H<sup>+</sup> felvétele, valamint az aromás amin kilépése után kapjuk a pirrolt. Az utolsó előtti öttagú gyűrűs formához hasonló köztí terméket az 1,4-diacetil-3,5,6-trifenil-1,4-dihidro-1,2,4-triazin (**71**) esetében izolálni is lehetett (lásd. előbb) [F24].

A fotokémiai irodalomban található példa a fenti mechanizmusban szereplő gyűrű-transzformációra, amely során a hattagú gyűrű két kisebb (egy három- és egy öttagú) gyűrűvé alakul. Az *N*-metilpiridínium-klorid besugárzásakor *Kaplan* és *Wilzbach* izoláltak egy hasonló szerkezetű terméket [F25].



### 2.2.2.3.1. A besugárzott 1,4-dihidropirazinok előállítása

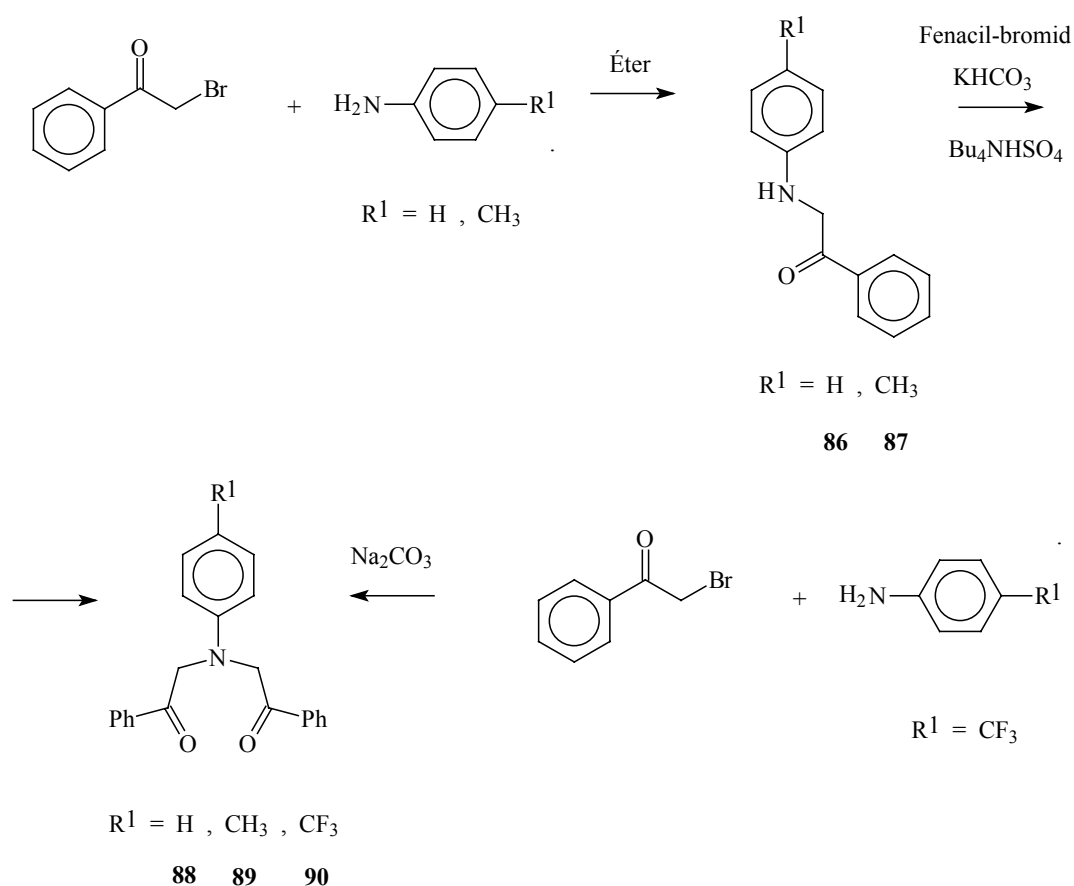
Acetofenon brómozásával kapott fenacil-bromidból (fenacil=2-fenil-2-oxoetil) [F26] 4-klóranilinnel kapjuk **85**-t, amiből gyűrűzárással keletkezett **73**.



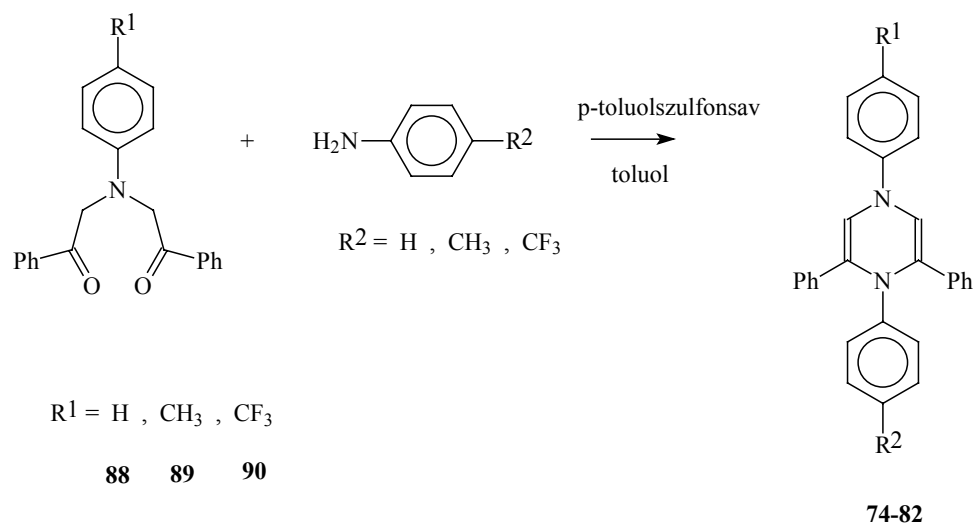
Ebben a reakcióban az első ránézésre logikusnak tűnő 2,5-difenil-szubsztituált termék helyett a 2,6-difenil-1,4-dihidropirazint (**73**) kapjuk termékként.

*Schmidt és munkatársai* állítottak elő így 1,4-diaril-1,4-dihidropirazinokat és bizonyították szerkezetüket [F27].

A többi 1,4-dihidropirazin (**74-82**) szintézise ettől kicsit eltérően történt. Fenacil-bromidból a megfelelő aromás aminnal *N*-fenacil-amint készítve, majd ezt még egy lépésben fenacil-bromiddal fázistranszfer katalizátor jelenlétében reagáltatva *N,N*-difenacil-amint kaptunk [F28]. Az  $R^1 = CF_3$  esetben az *N,N*-difenacil-amin (**88**) egy lépésben fenacil-bromidból és 4-trifluorometil-anilinból készült.

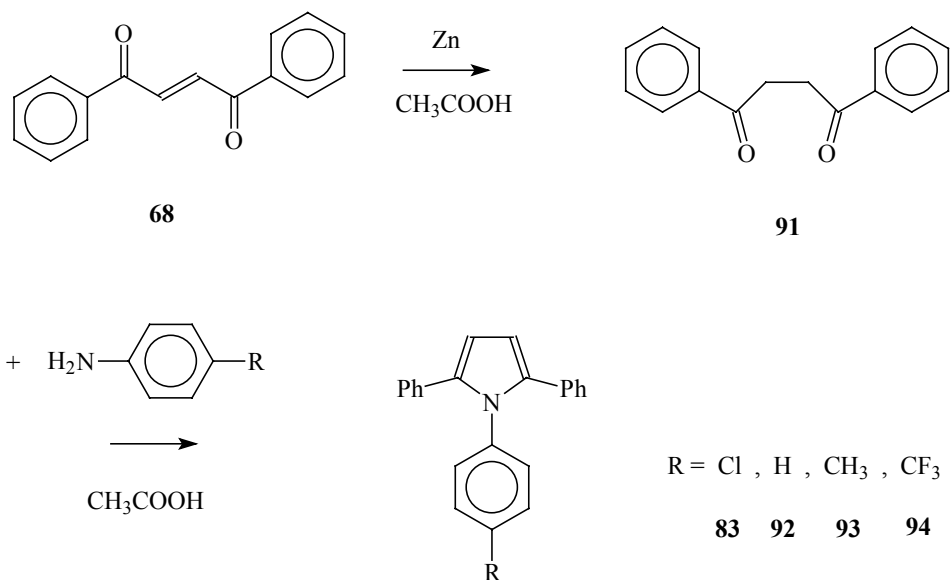


Az *N,N*-difenacil-aminok (**88, 89, 90**) a megfelelő aromás aminnal reagáltatva vízkilépés mellett ciklizálnak 1,4-diaril-2,6-difenil-1,4-dihidropirazinokat eredményezve.



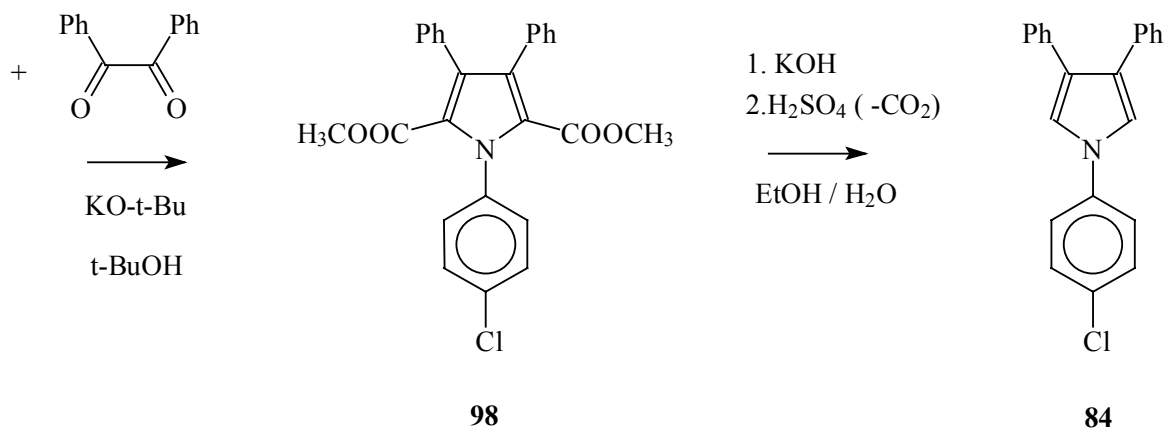
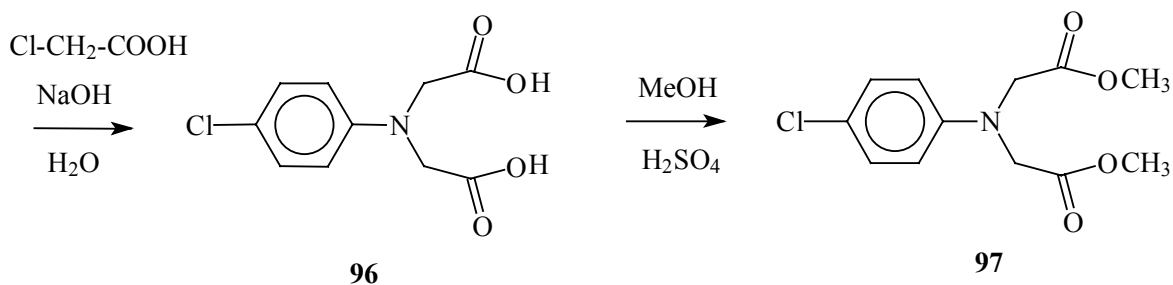
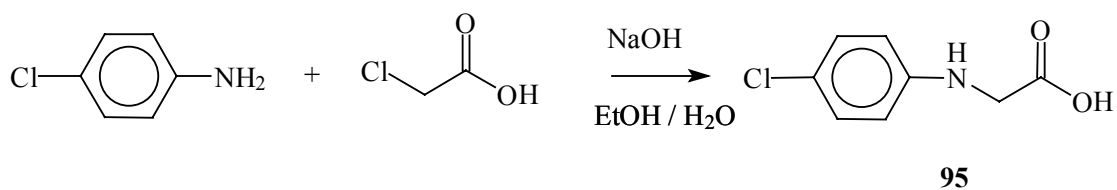
### 2.2.2.3.2. A gyűrűszűkülés termékeinek előállítása

A 2,5-difenilpirrolok általános előállítási útja a következő volt. Dibenzoil-etilénből (**68**) [F20] cink-ecetsavas redukcióval dibenzoil-etánt (**91**) készítve [F23], majd ezt a megfelelő aminnal ciklizálva megkaptuk a kívánt pirrolokot (**83, 92, 93, 94**).





Az izomer pirrol (**84**) szintézise klórecetsav és 4-klóranilin reakciójával indult, a kapott **96**-t metil-alkohollal észtereztük, majd **97**-t benzillel ciklizálva jutottunk a 2,5-karboximetil-pirrol származékhoz (**98**), végül hidrolízissel és dekarboxilezéssel kaptuk **84**-t [F29].



### 2.3. Összefoglalás:

Az 1,2,4-triazinok esetében végzett kísérletek során sikerült a feltételezett reakciómechanizmussal összhangban értelmezni a 3-as helyzetű arilcsoport elektronküldő ill. elektronszívó szubsztituenseinek és a 2-es helyzetű metilcsoportnak hatását a reakciósebességre és a termékek arányára. Ezáltal a mechanizmus megalapozottságát alátámasztottuk és indokolni tudtuk a szubsztituensek hatását a gyűrűszűkülési reakcióra.

A fotokémiai gyűrűszűkülési reakció kiterjesztését további N-heterociklusos vegyületek esetében is sikerült megvalósítani. A piridazinok besugárzásánál aromás kiinduló vegyületnél fotoalkileződést tapasztaltunk. A modellként használt dihidropiridazin fotokémiai reakciójában sikerült gyűrűszűkült terméket (pirrolt) izolálni és azonosítani.

Az 1,4-dihidropirazinok fotokémiai reakciójának tanulmányozása során szintén sikerült gyűrűszűkült termék megjelenését kimutatni, valamint a tervezett kísérletsorozat segítségével igazolni tudtuk, hogy a két lehetséges konstitúciójú pirrol közül melyik keletkezett a besugárzások során.

### 3. Bevezetés

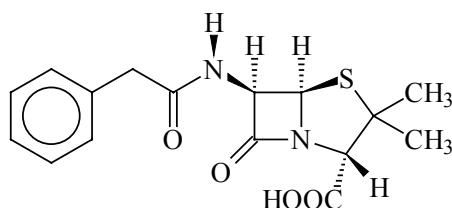
A Szerves Kémiai Tanszéken évek óta foglalkoznak várhatóan antibakteriális hatású vegyületek szintézisével. Különböző módon szubsztituált 2-izocefém és 2-izoxacefém vázas vegyületek szintézisét dolgozták ki.

Ezen szintézis utak során a molekula második gyűrűjének kiépítése alapvetően két módon valósult meg. Az egyik során egy dioxoészter reakciója, míg a másik esetben egy diazoészter karbén beékelődési reakciója szolgáltatta a kialakítandó második gyűrű vázát (részletesen lásd. 63-65. old.). Célul tűztük ki ezen két módszer összehasonlítását több modellvegyület esetében.

Ezen kívül megkíséreltük egy célmolekula (mely ötvözné a Thienamycin  $\beta$ -laktamáz stabilitását kölcsönző 6-os helyzetű 1-hidroxietil csoportját és a 2-izoxacefém vázszerkezetet) szteroselektív szintézise során a keletkező termék abszolút konfigurációjának igazolását.

#### 3.1. A $\beta$ -laktám vázat tartalmazó vegyületek, mint antibiotikumok

A  $\beta$ -laktám antibiotikumok színrelépése a gyógyszerkémiaiában több mint hatvan éve a G-penicillin (**100**) felfedezésével történt meg, és az évek során az előállított rokon szerkezetű  $\beta$ -laktámok manapság a felhasznált antibiotikumoknak több mint a felét (~ 60%) teszik ki [B1]<sup>6</sup>.



**100**

A terápiás gyakorlatban a G-penicillint, hamar újabb és újabb  $\beta$ -laktám típusú vegyületek váltották fel, aminek az oka a baktériumok fokozatosan kialakuló rezisztenciája. Erre egy igen szemléletes példa a *Staphylococcus aureus* és *epidermis* törzsek penicillinnel szembeni ellenállóképessége, amely az évek során drasztikusan

<sup>6</sup> A  $\beta$ -laktám téma irodalmi hivatkozásait „B”+ számmal jelöltük.

megnőtt (1941-ben 1%, 1946-ban 14%, 90-es évek elején már több mint 80% a penicillin rezisztens) [B2].

A penicillin rezisztenciának az alábbi három mechanizmusa ismert jelenleg [B3]:

a.) A baktériumok által termelt  $\beta$ -laktamázok a ciklikus amid kötés hidrolízisével inaktiválják az antibiotikumot, mielőtt az elérné a receptorául szolgáló PBSs-t (penicillin binding proteins), ahol kötődve a hatást ki tudná fejteni.

A  $\beta$ -laktamázok többféle módon is kódolódhatnak, egyrészt kromoszómáisan, másrészt plazmidok ill. transzpozonok által. A transzpozonok olyan genetikai elemek, melyek néhány gén mellett olyan szekvenciákkal rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik számukra, hogy önmaguk másolatait plazmidokba vagy kromoszómális DNS-ekbe építsék be. Ezen mobilis genetikai elemek (plazmidok és transzpozonok) transzportjuk egyszerűsége miatt vezető szerepet játszanak az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia egyik törzsről a másikra való gyors terjedésében (infekciós rezisztencia).

b.) A PBSs módosulása következtében megváltozhat az antibiotikum affinitása a kötő fehérjék iránt.

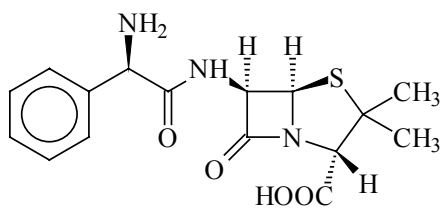
c.) A rezisztencia harmadik formája az az eset, amikor a porin fehérjék, amelyek vízzel töltött, nem specifikus, transzmembrán diffúziós csatornákat hoznak létre, csökkentik a vegyület permeációját a sejtfal külső rétegein keresztül.

A  $\beta$ -laktám antibiotikumok széles körű elterjedésüket kiváló antibakteriális hatékonyságuknak, jó gyógyszer összeférhetőségüknek és terápiás biztonságuknak köszönhetik.

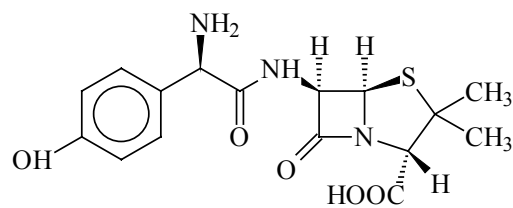
Antibakteriális tulajdonságuk azon alapul, hogy a  $\beta$ -laktámgyűrű szubsztrátja a transzpeptidáz enzimnek, amelynek döntő szerepe van a baktérium sejtfal felépítésében. A penicillinek szelektív toxicitásának az az alapja, hogy az emlős szervezetben a baktériumok sejtfalához hasonló struktúra nem található. Ennek köszönhető, hogy a penicillinek nem toxikusak az ember számára. Alkalmazásuk mégsem mindenkinél veszélytelen, mert előfordulhatnak allergiás tünetek, és ezek érzékeny páciensek esetében egyszerű kiütésektől kezdve súlyos anafilaxiás sokkig terjedő kórképet okozhatnak.

A penicillin terápiás bevezetése óta a  $\beta$ -laktám kémia fokozatos fejlődésen ment keresztül. Egy sor félszintetikus penicillin származékot állítottak elő, amelyek némelyike rendkívül jó tulajdonságokkal rendelkezik. Ilyen például a széles

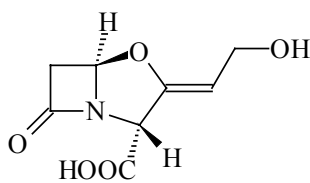
hatásspektrumú Ampicillin (**101**) és az Amoxicillin (**102**), melyek azonban a  $\beta$ -laktamáz-termelő baktériumokkal szemben hatástalanok. A  $\beta$ -laktamáz inhibitorok felfedezésével mégis lehetővé vált ezen vegyületek hatásos tulajdonságainak kihasználása. Az önmagukban csekély antibakteriális hatást mutató  $\beta$ -laktamáz inhibitorok, a természetes eredetű klavulánsav (**103**) [B4] ill. a félszintetikus szulbaktám (**104**) [B5], a  $\beta$ -laktámgyűrűt bontó enzimek inaktiválásával lehetővé teszik ezen antibiotikumok számára hatásuk kifejtését.



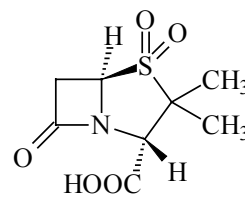
**101**



**102**

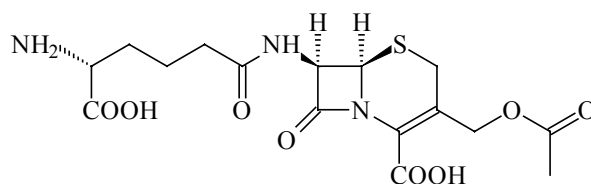


**103**



**104**

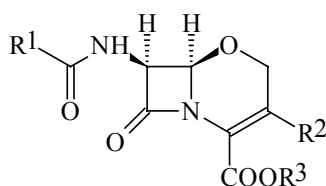
A félszintetikus penicillinek mellett új lökést adott a fejlesztésnek a cefalosporin-C (**105**) izolálása. A penicillinekkel szembeni előnye abban rejlik, hogy a hatta-gú heterogyűrű a  $\beta$ -laktámgyűrű labilitását csökkenti, ezért a penicillináz hatásának is jobban ellenáll.



**105**

A cefalosporin-C felfedezése után, a penicillinekhez hasonlóan számos olyan cefalosporin származékot állítottak elő, amelyek a perifériális csoportokban különböznek egymástól.

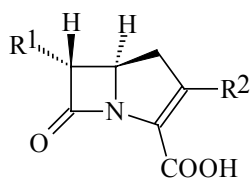
A fejlesztés következő lépését a cefalosporin vázának módosítása jelentette. Az előállított változatok közül a thiazingyűrű kénatomjának oxigénre történő cseréjével nyert 1-oxacefalosporinok (**106**) bizonyultak a leghatásosabbnak.



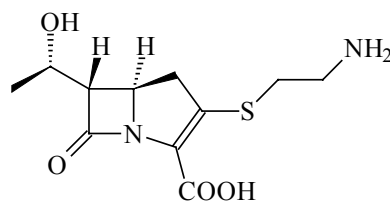
**106**

Ez az atomcsere növelte a váz feszülését, a  $\beta$ -laktámgyűrű nitrogén atomjának piramidális jellegét és így a laktám-kötés reaktivitását is. A csere által nőtt a molekula hidrofilitása, csökkent a szérumfehérjékhez való kötődés, könnyebbé vált a penetráció a Gram-negatív baktériumok sejtfalán keresztül is. A hagyományos penicillinek erre nem képesek, mert a Gram-negatív baktériumok sejtfalának peptidoglikán vázát egy vastag fehérjeréteg védi, amely nem permeabilis ezen molekulák számára. A  $\beta$ -laktamáz stabilitás csökkenése, ami a váz megnövekedett feszültségének következményeként lép fel, például  $7\alpha$ -metoxi csoport alkalmazásával legyőzhető.

A *Streptomyces cattleya* fermentációs termékeként izoláltak először karbapeném-váz (107) vegyületet. Ez az izolált vegyület a Thienamycin (108) volt, amelynek a felfedezése óta a rokon karbapenémek száma 30 fölé nőtt.

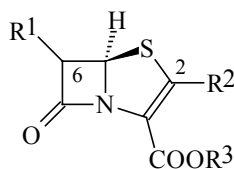


**107**



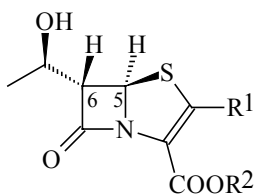
**108**

A karbapenémek erősen feszült gyűrűrendszerük miatt nagyhatású vegyületek. Kémiai stabilitásuk azonban csak a semleges körüli szűk pH-tartományban elfogadható. Maga a Thienamicin [B6] nagyhatású, széles spektrumú antibiotikum, amely mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív, aerob és anaerob baktériumokkal szemben, valamint *Pseudomonas*ok és *Bacteroid*ok ellen is hatásos. Különösen kedvező tulajdonsága, hogy  $\beta$ -laktamázzal szemben stabilis. 1975-ben újszerű, a természetből addig nem ismert  $\beta$ -laktám vázat (**109**) állítottak elő a Woodward Kutatóintézetben Baselben [B1].



**109**

Ez a penémnek elnevezett vegyület típus, amely a cephalosporinok és a penicillinek hibridjének tekinthető, antibakteriális hatású, de kémiailag túl labilis ahhoz, hogy a gyakorlatban felhasználható legyen. A  $\beta$ -laktamáz stabilitás megnövelésére több kutatócsoport is tett kísérletet a 2-es és 6-os helyzetben levő szubsztituensek variálásával. Végül a Thienamycinben (**108**) található 6-(*R*)-hidroxietil csoportot 5,6-*transz* konfigurációban alkalmazva találták optimálisnak (**110**) [B1].

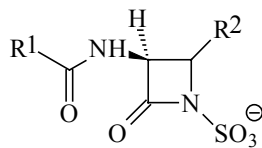


**110**

A 6-(hidroxietil)-penémek mind a plazmid, mind a kromoszóma által kódolt  $\beta$ -laktamázzal szemben ellenállóak. Ez a tulajdonságuk és annak lehetősége, hogy a 2-es C-atom szubsztituensének és/vagy az észter csoportnak változtatásával enterálisan

abszorbeálható, nagy hatású vegyületek nyerhetők, jelentős antibiotikum osztállyá teszi őket.

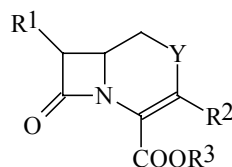
A biciklusos  $\beta$ -laktám antibiotikumok mellett megjelentek a monociklusos  $\beta$ -laktám antibiotikumok is, melyeket először a 70-es években írtak le. Legfontosabb csoportjukat a monobaktámok (**111**) alkotják, melyek szintézisét 1982-ben oldották meg. Az évtized végére két monobaktám típusú készítmény is piacra került [B7].



**111**

A penicillinekkel és a cefalosporinokkal ellentétben a monobaktámok nem gombák vagy *Actinomyces*ek, hanem baktériumok anyagcseretermékei.

A  $\beta$ -laktám antibiotikumok egy másik csoportját az 1970-es évek végén Doyle [B8] és Conway [B9] által előállított 2-izoxacefém vázat, valamint Doyle [B10] és Bryan [B11] 2-izocefém vázat tartalmazó, a gyógyszerként forgalomba kerülő penicillinekkel és cefalosporinokkal összemérhető antibakteriális hatású vegyületei alkotják.



**112** Y = O

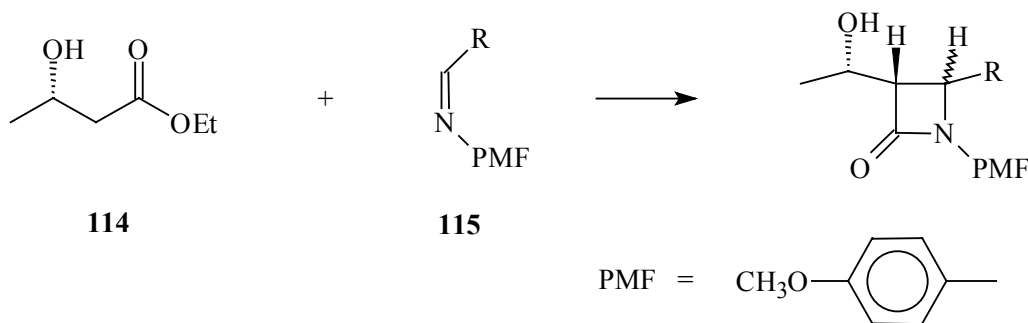
**113** Y = S

Mindezek ellenére az „ideális” antibiotikum kifejlesztése nehézségekbe ütközik, ezek az akadályok a baktériumok évmilliárdok során tökéletesedett védekezési stratégiájának sokszínűségében rejlenek, melyeket jól illusztrál az a tény, hogy sajnos már olyan törzsek is léteznek, melyek a  $\beta$ -laktám és a  $\beta$ -laktamáz együttes adagolására is rezisztensek. A betegségeket kiváltó kórokozók folyamatos alkalmazkodása szükségessé teszi az egyre újabb és újabb antibiotikumok kifejlesztését.



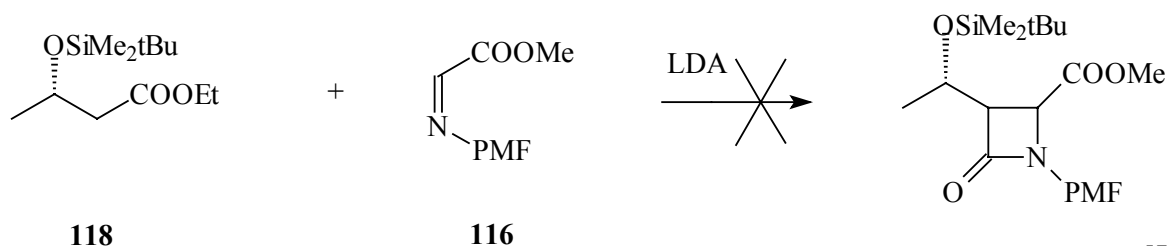
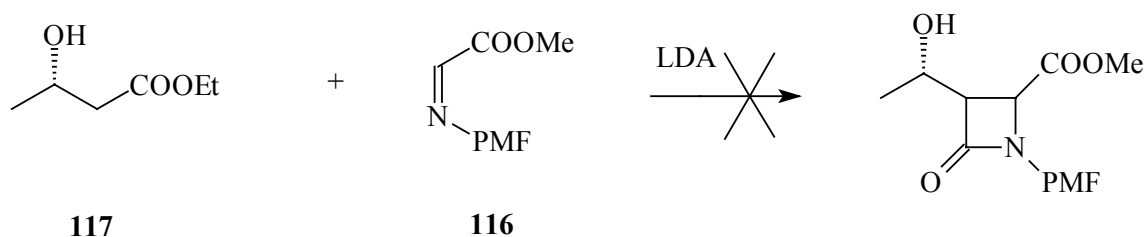
### 3.2. Irodalmi előzmények a $\beta$ -laktám vázat tartalmazó vegyületek szintézisére

Georg és munkatársai [B12] (S)-etil-(3-hidroxi)-butirátot (**114**) a megfelelő Schiff-bázissal (**115**) LDA (lítium-diizopropil-amid) jelenlétében reagáltatva dianion képzésen keresztül oldották meg a  $\beta$ -laktámgyűrű kialakítását.

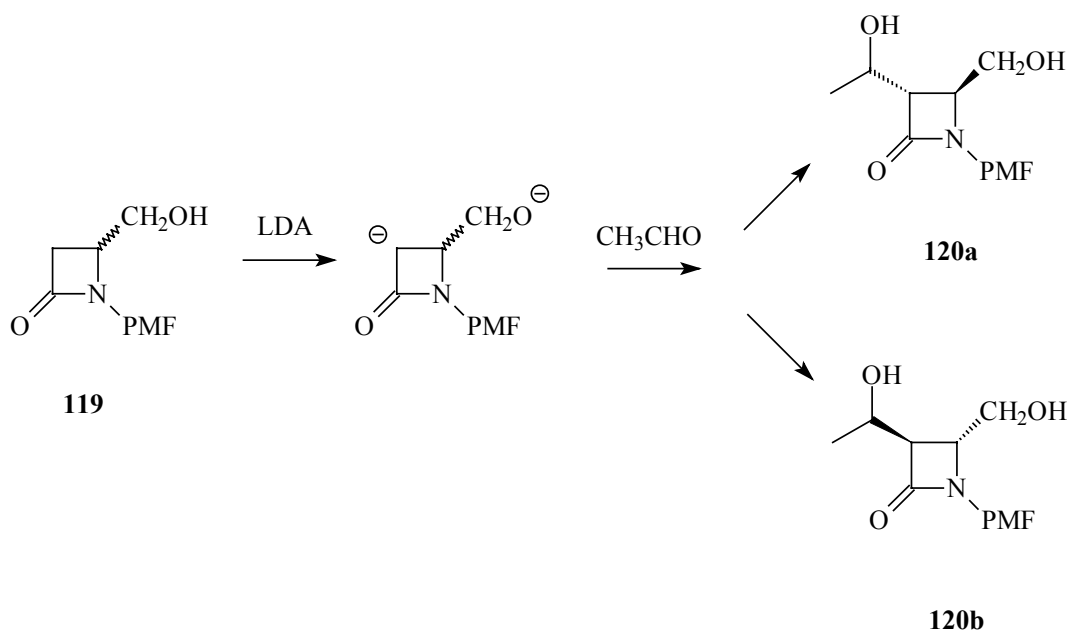


Ebben az esetben a 3-as C-atomon gyakorlatilag 100%-os az optikai indukció (S), és az addícióban a *cisz-transz* izomerek 1:1 arányban képződnek.

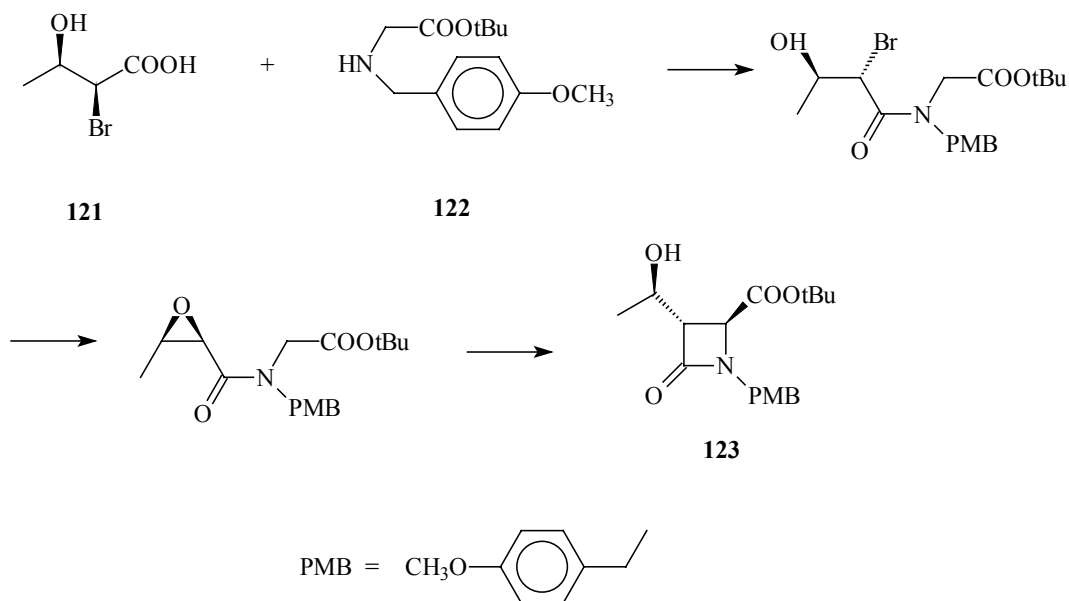
Ennek alapján a BME Szerves Kémiai Tanszékén különböző kísérleteket végeztek a  $\beta$ -laktámgyűrű kialakítására. *p*-Anizidin metil-glioxilát-hemiacetállal irodalomból ismert eljárás szerint [B13] reagáltatva Schiff-bázist (**116**) kaptak. Ezt (+)-(S)-etil-(3-hidroxi)-butiráttal (**117**), illetve annak dimetil-*tert*-butil-szililezett származékával (**118**) reagáltatva próbálták a  $\beta$ -laktámgyűrűhöz eljutni. A reakciót LDA jelenlétében végezték. Egyik reakció sem hozta meg a kívánt eredményt, a  $\beta$ -laktámgyűrűt egyik eljárással sem sikerült kialakítani.



3-as helyzetű  $\alpha$ -hidroxietil csoportot tartalmazó  $\beta$ -laktámgyűrű kialakításával a tanszéken egy másik módszerrel is kísérleteztek, amely abból állt, hogy a 3-as helyzetben H-atomot tartalmazó  $\beta$ -laktámot (**119**) LDA jelenlétében acetaldehiddel reagáltatták. Ezen az úton sikerrel állították elő a kívánt konstitúciójú vegyületet (**120**), amely azonban aszimmetrikus indukció nem lévén, két diasztereomer pár elegye, ugyanis a 3,4-*transz* izomer képződött.



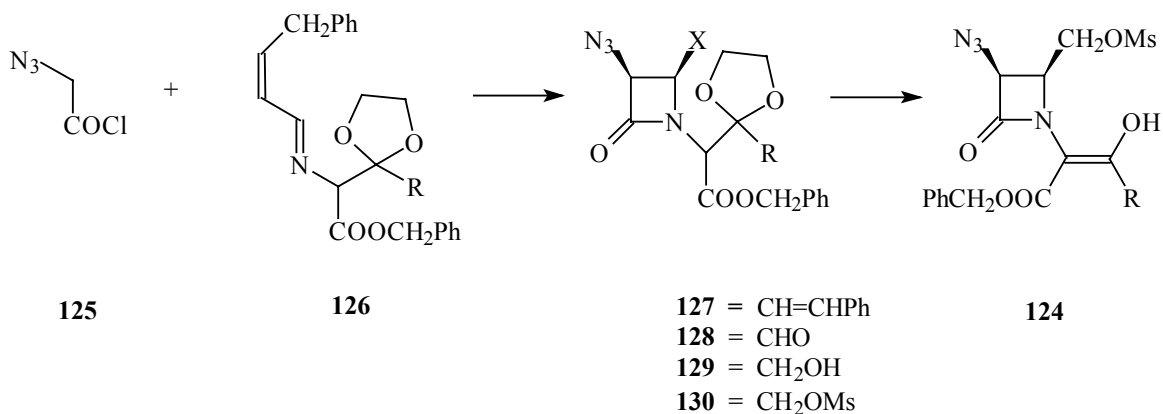
Japán szerzők [B14] leírták (2*S*,3*R*)-2-bróm-3-hidroxi-vaajsavból (**121**) kiindulva a 3-( $\alpha$ -hidroxietil) csoportot tartalmazó  $\beta$ -laktám (**123**) szintézisét.



A 2-bróm-vajsavszármazékot (**121**) L-treoninból, az amin (**122**) N-(4-metoxi-benzil)-amin és brómecetsav-*terc*-butil-észter reakciójával állították elő. Az acilezést és a gyűrűzárást lítium-hexametil-diszilazid jelenlétében végezték.

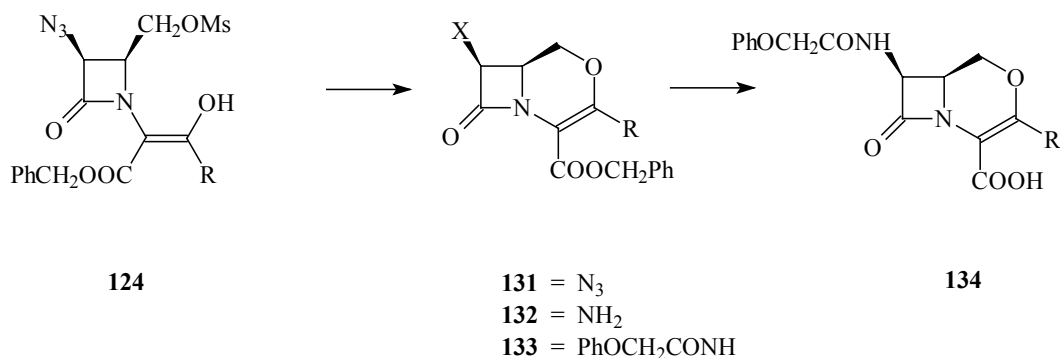
Doyle és munkatársai számos 2-izocefém, 2-izoxacefém és 1-detiacefém származékot állítottak elő. Kulcsvegyületként minden esetben a **124** enol-észter megfelelően szubsztituált származékait alkalmazták [B8, B10].

Ennek előállítására először azido-acetil-kloridot (**125**) és **126** imint reagáltatva cikloaddícióval *cisz*-2-azetidion származékot (**127**) készítették el. A kapott **127** ozonolízisével aldehidet (**128**), annak NaBH<sub>4</sub>-es redukciójával alkoholt (**129**) nyertek. Metánszulfonil-kloriddal a 4-es helyzetben meziloximetil oldalláncot alakítottak ki (**130**), végül **130** hidrolízisével jutottak el **124**-hez.



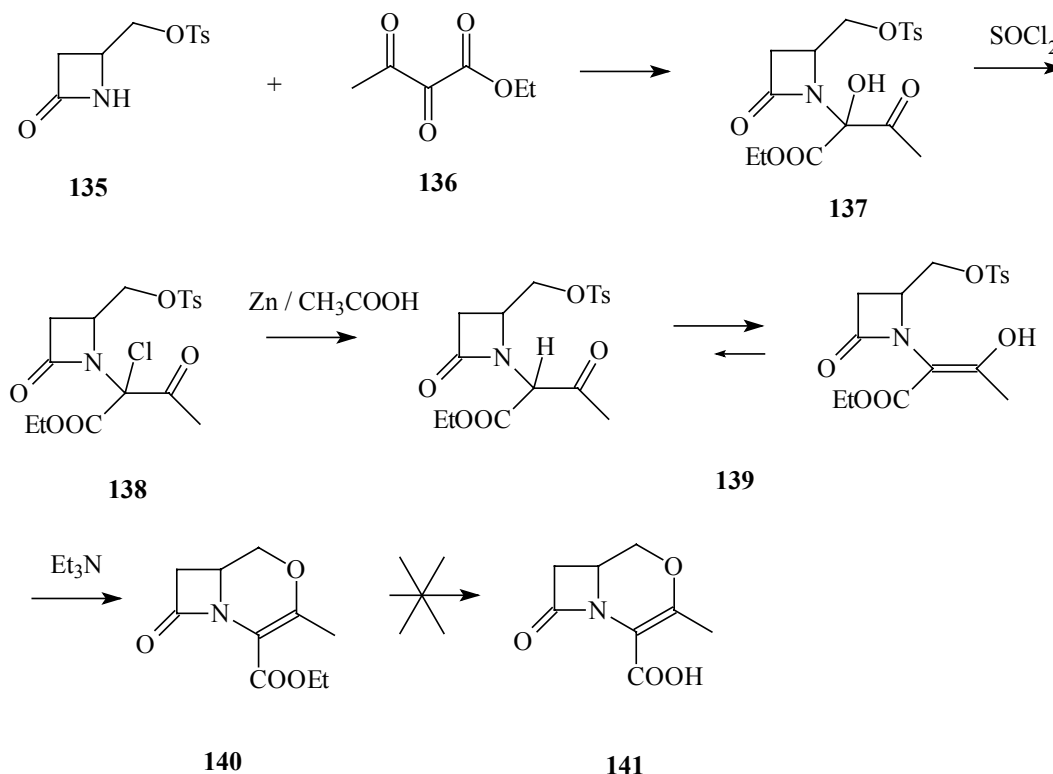
Racém vegyületek, csak az egyik izomert ábráztuk.

**124**-et bázissal ciklizálva a (±)-*cisz*-benzil-(7-azido-3-alkil-2-izoxacefém-4-karboxilát)-ot (**131**) kapták. Az azido csoportot aminná redukálták (**132**), majd a megfelelő savval acilezve előállították **133**-t. A benzil védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítva kapták a megfelelően helyettesített 2-izoxacefém (**134**).

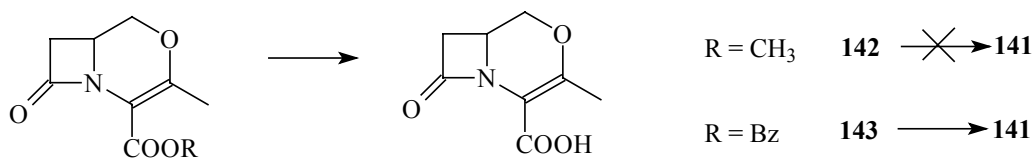


### 3.3. A 2-izoxacefémváz kialakításának két irodalmi példája

A Szerves Kémiai Tanszéken évek óta folynak várhatóan antibakteriális hatással rendelkező vegyületek szintézisei. *Horváth Zoltán* [B15] 4-toziloximetil-azetidionon (**135**) és etil-(2,3-dioxo-butirát) (**136**) addíciójával előállította **137**-t, mely hidroxil csoportját tionil-kloriddal klórra cserélte (**138**), majd cinkkel ecetsavban redukálta (**139**). A **139**-es keton tautomer egyensúlya a  $^1\text{H-NMR}$  adatok tanúsága szerint teljesen az enol-alak felé van eltolódva. Az enol bázikus ciklizálásával **140** 2-izoxacefém-észterhez jutott. Azonban **140**-et több kísérlet során sem sikerült a kívánt karbonsavvá (**141**) alakítania.



*Greff Zoltán* [B15] próbálkozott metil-észteren (**142**) keresztül a célvegyülethez (**141**) eljutni, de ez az út sem bizonyult járhatónak. Végül a vegyület benzil-észterét (**143**) állította elő, majd azt katalitikus hidrogénezéssel sikerült karbonsavvá (**141**) redukálnia.

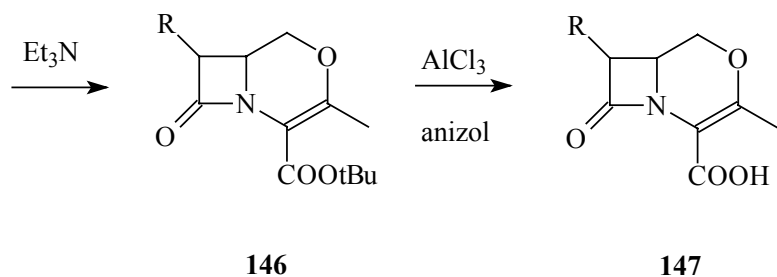
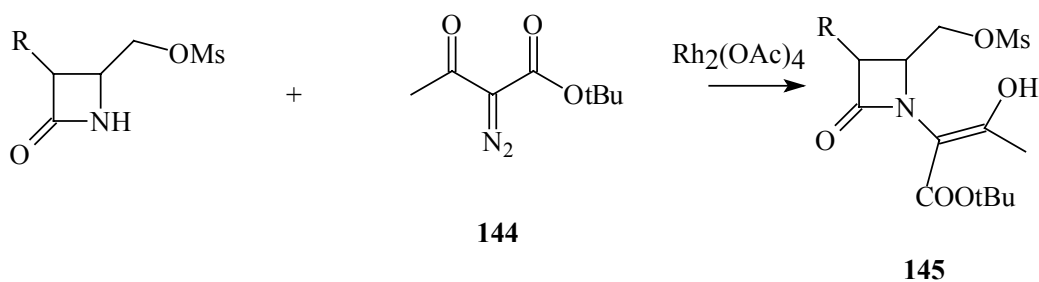


$R = \text{CH}_3$     **142**

$R = \text{Bz}$     **143**

**141**

A  $\beta$ -laktámok NH-csoportján mind intramolekuláris [B16], mind intermolekuláris [B17] reakcióban karbén beékelődésre van lehetőség. *Tombor Zoltán* [B18] ennek alapján a kívánt oldalláncot *tert*-butil-(2-diazo-3-oxo-butirát) (**144**) alkalmazásával alakította ki ródiium-acetát katalizátor jelenlétében, majd az így kapott **145**-öt trietil-aminnal ciklizálta. A *tert*-butil védőcsoport eltávolítását a benzil-észter származékok esetében már sikerrel alkalmazott eljárás szerint [B19, B20] anizolban  $\text{AlCl}_3$  jelenlétében végezte el.

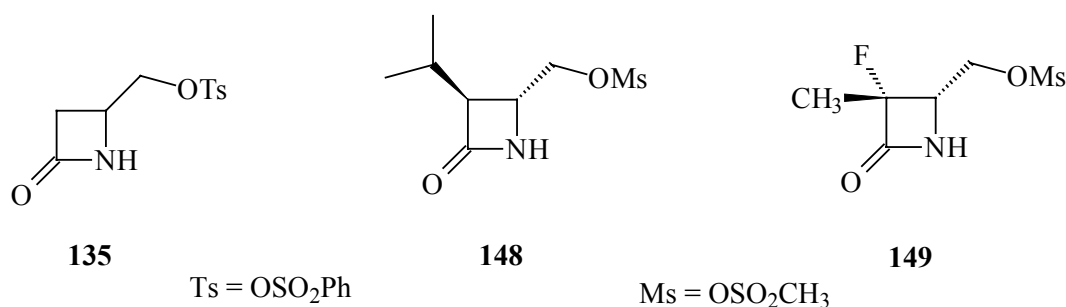


#### 4. Összehasonlító kísérletek a 2-izoxacefémváz kialakítására

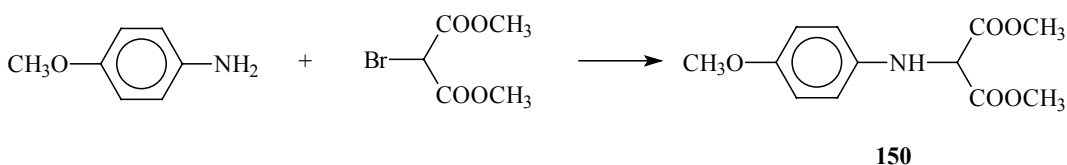
#### 4.1. A 2-azetidion származékok előállítása

A  $\beta$ -laktám típusú biciklikus vegyületek szintézisei általában a megfelelő módon szubsztituált 2-azetidion származékokon keresztül vezetnek a végtermékekhez. A bevezetésben vázolt két módszer a 2-izoxacefém vegyületek szintézisére szintén ezeket használja kiindulási vegyületként.

Három 2-azetidion származékot<sup>7</sup> állítottunk elő a kétféle szintézis út összevetésének céljából:

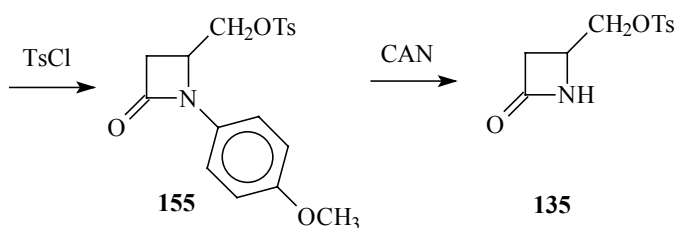
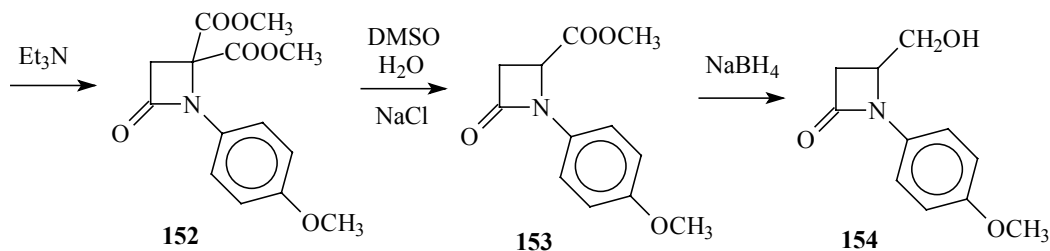
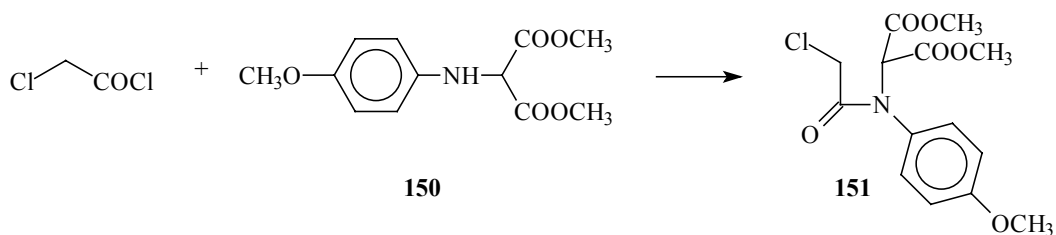


**135** és **148** előállításához elsőnek bróm-malonésztert [B21] reagáltattunk *p*-anizidinnal és az így kapott **150**-et [B22] használhattuk a további reakciókban, melyben ezáltal az előállítani kívánt  $\beta$ -laktám N-atomja *p*-metoxi csoporttal védve volt [B23].

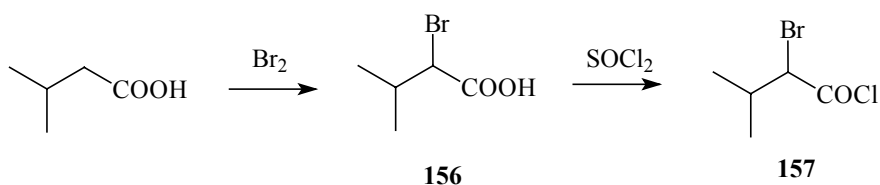


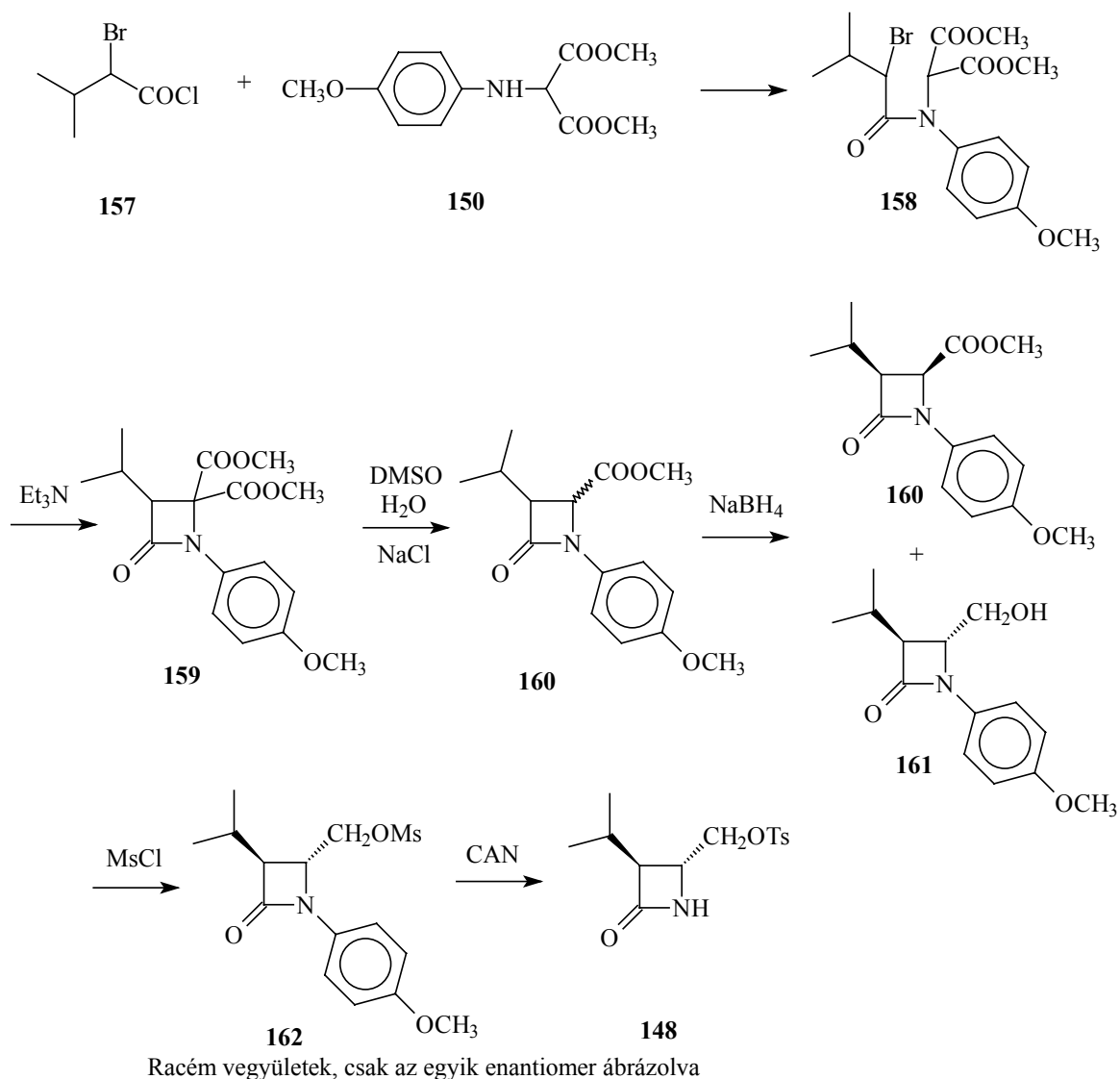
**150**-et klóracetil-kloriddal acileztük, a kapott **151**-et bázis jelenlétében ciklizáltuk, majd a diésztert (**152**) demetoxikarbonilezve jutottunk **153** monoésztérhez. **153**-et NaBH<sub>4</sub>-el redukálva 4-hidroximetil származék (**154**) keletkezett, melyet tozil-kloriddal az OH-csoporton megvédtünk (**155**), végül cérium-ammónium-nitrátos oxidációval a *p*-metoxifenil védőcsoportot eltávolítottuk (**135**) [B15].

<sup>7</sup> **135** racém vegyület; **148** szintén racém vegyület pár, mindkét transz izomert jelenti; **149** a szintéziséből adódóan sztereokémiaailag egységes anyag

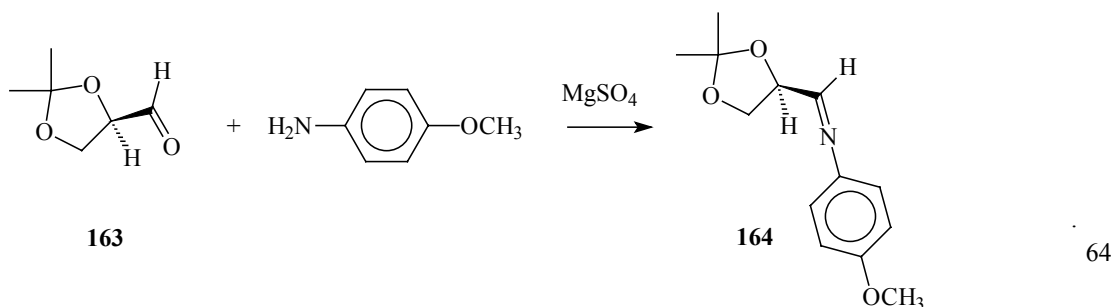


**148** előállítása során az izovaleriánsav brómozásával (**156**), majd tionil-kloridos reakciójával kapott 2-bróm-izovaleril-kloridot (**157**) reagáltattuk **150**-el. A kapott **158**-ból az előbbiekhöz hasonlóan alakítottuk ki az azetidiongyűrűt (**159**), demetoxikarbonilezve jutottunk **160**-hez, mely diasztereomer párok keveréke. Eltérő reaktivitásuknak köszönhetően a  $\text{NaBH}_4$ -es redukció során a *cis*-észter változatlan maradt, míg a *transz*-izomerből megkaptuk a *transz*-alkoholt (**161**). Előbb az OH-csoportot metánszulfonsav-kloriddal védtük meg (**162**), végül cérium-ammónium-nitrátos oxidációval távolítottuk el a *p*-metoxifenil csoportot (**148**) [B15].

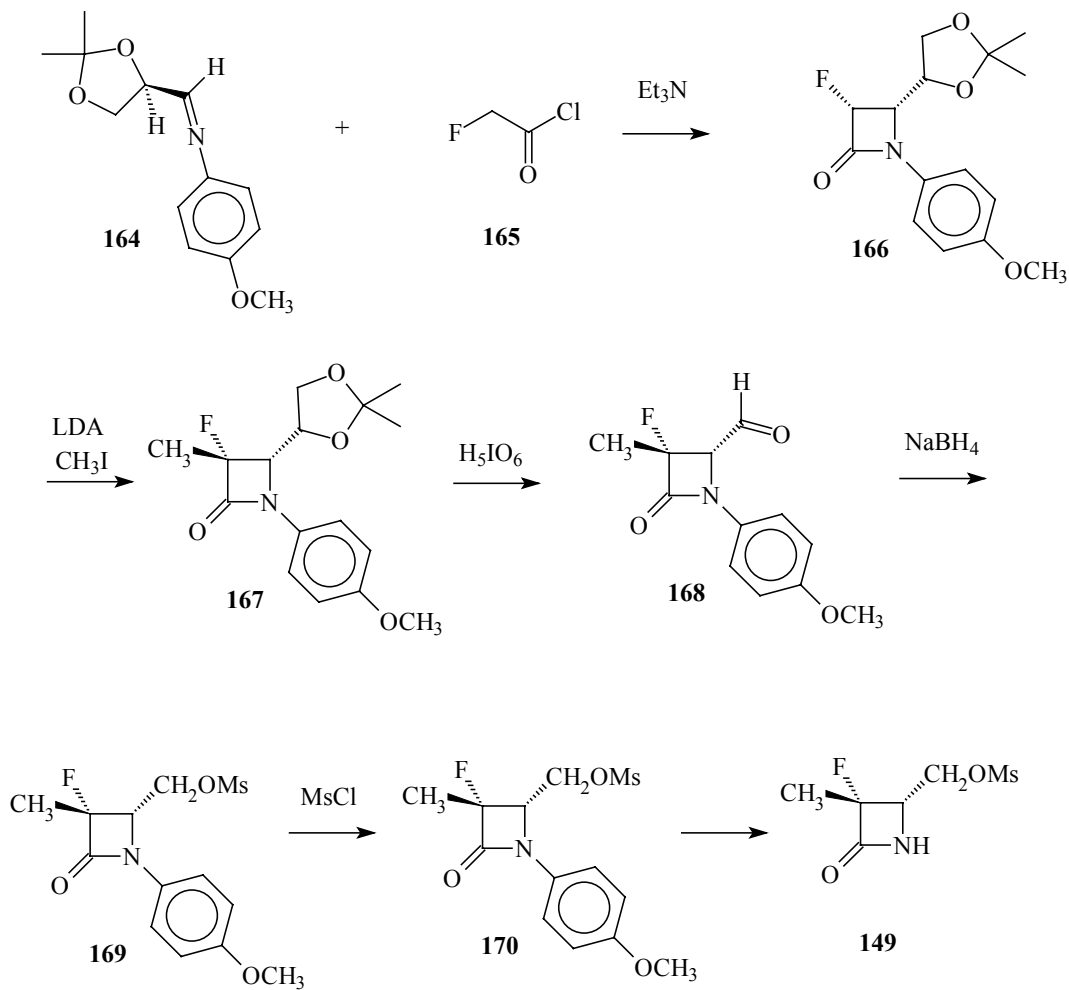




**149** előállítása egy megfelelően védett D-glicerinaldehidből (**163**) [B24] *p*-anizidinnel képzett Schiff-bázis (**164**) és fluoracetyl-klorid (**165**) cikloaddíciójával kezdődött [B25]. Az így kapott 3-fluor- $\beta$ -laktám vegyületet (**166**) metil-jodiddal sztereoselektíven sikerült metilezni lítium-diizopropil-amid jelenlétében (**167**). A következő lépésben a  $\beta$ -laktámgyűrű 4-es helyzetében  $\text{H}_5\text{IO}_6$ -os oxidációval aldehidet (**168**) kaptunk, ezt  $\text{NaBH}_4$ -el redukálva jutottunk a 4-hidroximetil származékhoz (**169**). Ezt előbb mezil-kloriddal védtük meg (**170**), majd cérium-ammónium-nitráttal a *p*-metoxifenil csoportot eltávolítottuk és megkaptuk **149**-et.

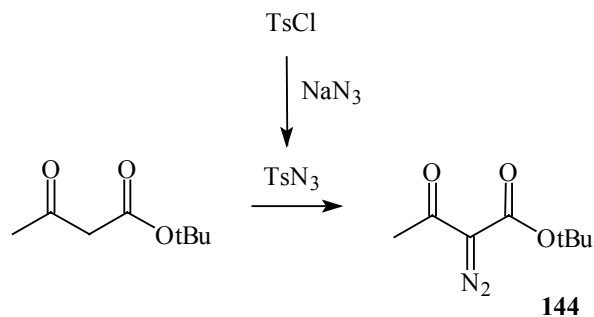




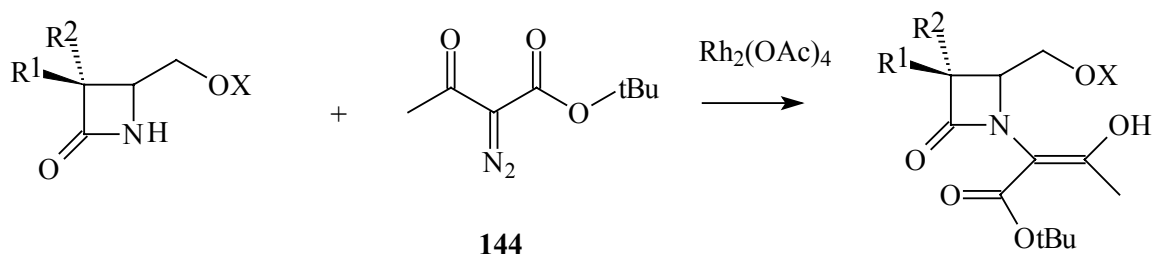


#### 4.2. A 2-izoxacefém váz szintéziséhez szükséges oldalláncok kialakításának két különböző módja a 2-azetidion származékok esetében

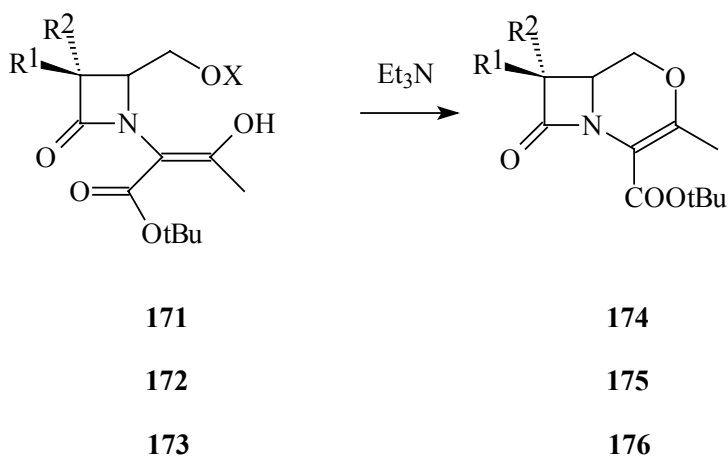
A ciklizáláshoz megfelelően szubsztituált 2-azetidion származékok előállítása egyfelől, a már említett *tert*-butil-(2-diazo-3-oxo-butirát) (**144**) segítségével történt. **144**-et tozil-kloridból nátrium-aziddal készített tozil-azid és *tert*-butil-acetoacetát reakciójával kaptuk [B26].



A *tert*-butil-(2-diazo-3-oxo-butirát)-ot (**144**) irodalmi analógia alapján, *Durst* [B17] által leírt karbén beékelődési reakcióban reagáltatva a különböző 2-azetidionon származékokkal (**135**, **148**, **149**) sikerült előállítani **171**, **172**, **173** vegyületeket<sup>8</sup>.



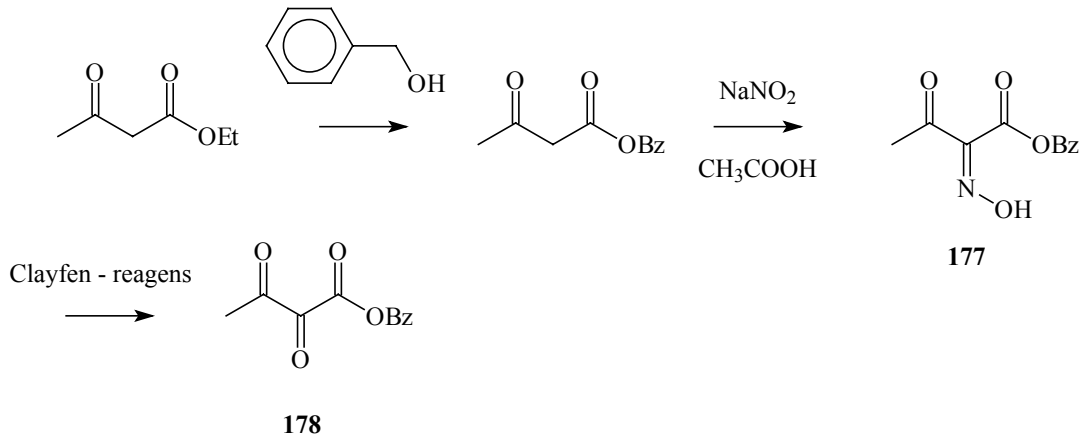
Ezen vegyületek Et<sub>3</sub>N-al történő ciklizálásával kaphatóak a megfelelő 2-izoxacefémek (**174**, **175**, **176**).



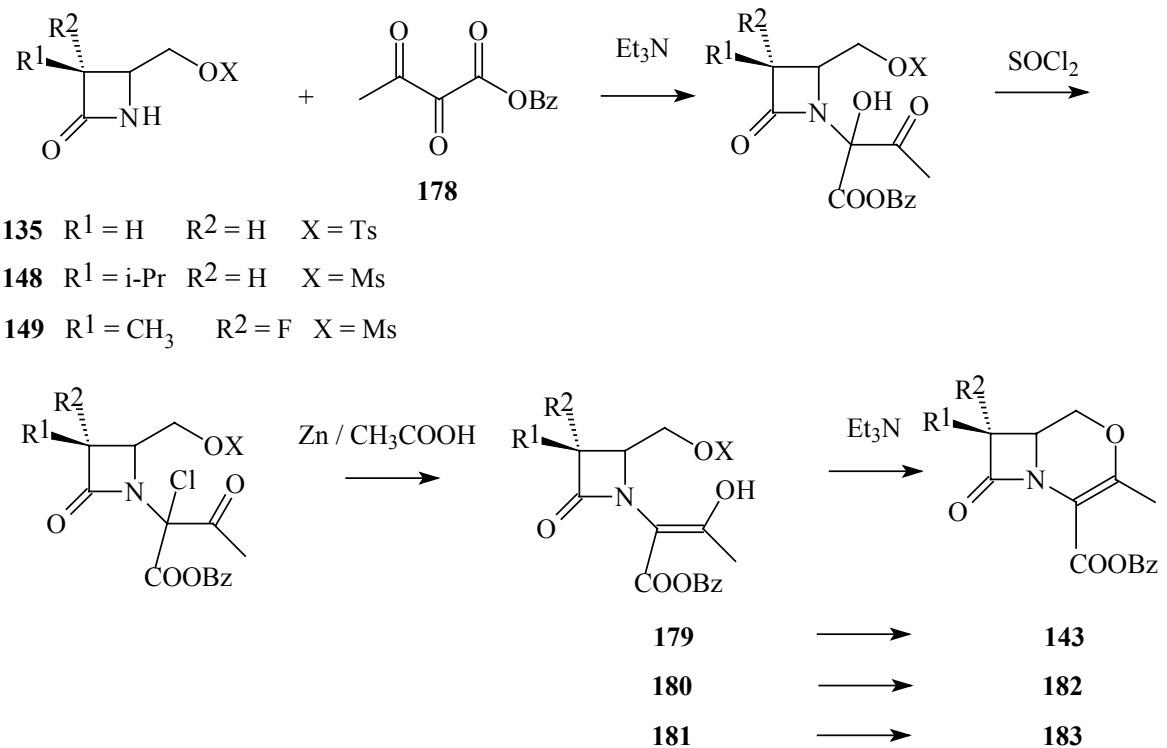
A 2-azetidionok (**135**, **148**, **149**) megfelelően szubsztituált származékai, melyek alkalmasak a 2-izoxacefém-váz kialakítására, előállíthatók alkil-(2,3-dioxo-butirát)-okkal végzett kapcsolás során is. Korábban leírtak miatt (az észter-védőcsoport eltávolítási nehézségei) a benzil-észter származék bizonyult a megfelelő reakció-partnernek. Etil-acetoacetátot 4-(*N,N*'-dimetilamino)piridin katalizátor jelenlétében átésztereztünk, a kapott benzil-észtert nátrium-nitrit és ecetsav jelenlétében benzil-(2-

<sup>8</sup> A 2-azetidion származékok C-4 atomján a konfiguráció nincs jelölve, mivel az kiinduló anyagoként különböző és a reakciósor ezt a kiralitáscentrumot nem érinti.

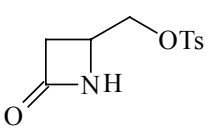
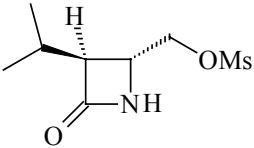
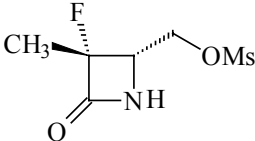
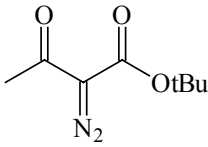
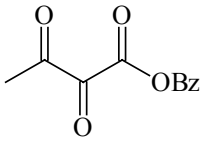
hidroxilimino-3-oxo-butirát)-tá (**177**) alakítottuk, végül **177**-es oximból Clayfen-reagenssel kaptuk a benzil-(2,3-dioxo-butirát)-ot (**178**) [B15]. A reakció alapjául egy irodalmi példa szolgált, melyben *Cornélius* és *László* *N,N*-dimetilhidrazonból Clayfen reagenssel oxovegyületeket állított elő [B27].



**135**-t, **148**-t ill. **149**-t benzil-(2,3-dioxo-butirát)-tal (**178**) kapcsoltuk, a hidroxil-csoportot  $\text{SOCl}_2$ -al Cl-ra cseréltük, végül cink-ecetsavas redukcióval kaptuk a ciklizálásra alkalmas **179**, **180**, **181**-t.



A fenti reakciók termékeit egy táblázatban összefoglalva:

	 <b>135</b>	 <b>148</b>	 <b>149</b>
Reakció	Termék : <b>171</b> 54,7 % Ciklizáció terméke : <b>174</b> 45,6 % $\Sigma = 24,9 \%$	Termék : <b>172</b> 18,0 % Ciklizáció terméke : <b>175</b> 57,1 % $\Sigma = 10,3 \%$	Termék : <b>173</b> Ciklizáció terméke : <b>176</b> $\Sigma = 7,4 \%$
 <b>144 -el</b>	Termék (ciklizált) : <b>143</b> 42,1 %	Termék (ciklizált) : <b>182</b> 45,5 %	Termék (ciklizált) : <b>183</b> 20,1 % * : nyerstermék
 <b>178 -al</b>			

A 3-as helyzetben szubsztituátlan, illetve 3-izopropil szubsztituenst tartalmazó 2-azetidinon származékok (**135**, **148**) esetében a „diazoészteres beékelődés” kisebb termeléssel ment, mint a „dioxoészteres kapcsolás”.

A 3-fluor-2-azetidinon vegyület (**149**) az előbbieknél is gyengébb termeléssel adta a 2-izoxacefém termékeket (**176**, **183**), a kettő közül ebben az esetben is a diazoészteres reakció ment kisebb kitermeléssel [B31].

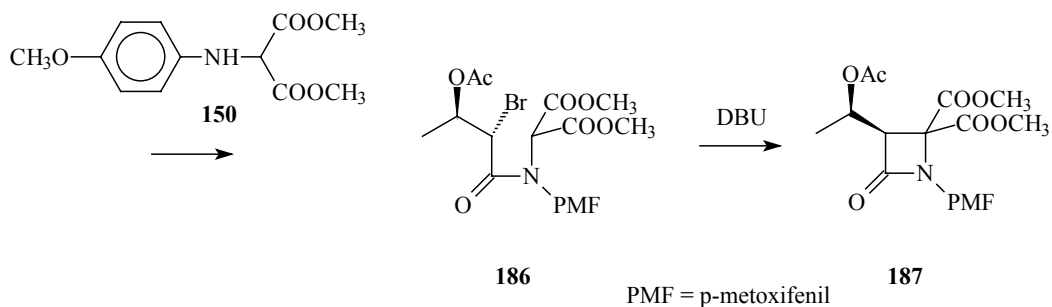
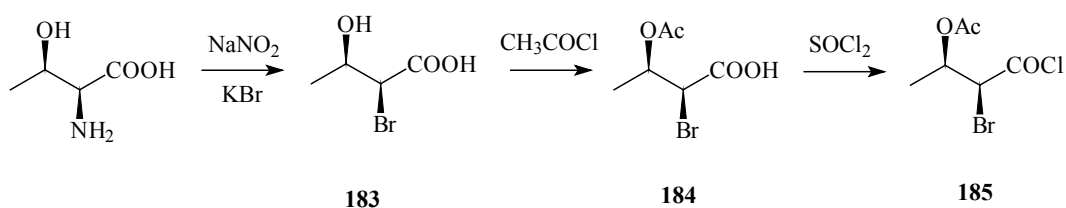
A diazoészteres beékelődéses reakciók gyengébb termelése betudható annak, hogy a reakció körülményei között maga a diazoészterből képződő karbén is kapcsolódhat önmagával, ezt kontroll kísérletben is igazolni lehetett. Amennyiben csak a diazoészter volt jelen a kiinduló elegyben, kimutatható volt a keletkező dimer, mely megjelent a 2-azetidinonnal való reakció során is. A reakció azonban mégis szintetikus jelentőséggel bír olyan esetekben, amikor ciklizált termék észter védőcsoportjának eltávolítása (benzil-észter esetében katalitikus hidrogénezés) nem hagyja érintetlenül a molekula más részeit, míg a *terc*-butil-csoport eltávolítása anizolban  $\text{AlCl}_3$  jelenlétében történt [B19, B20], amely nem érinti a többi funkciós csoportot.

#### 4.3. *cisz*-Metil-( $\alpha$ *R*,3*R*)-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2-karboxilát] (**189a**) abszolút konfigurációjának igazolása

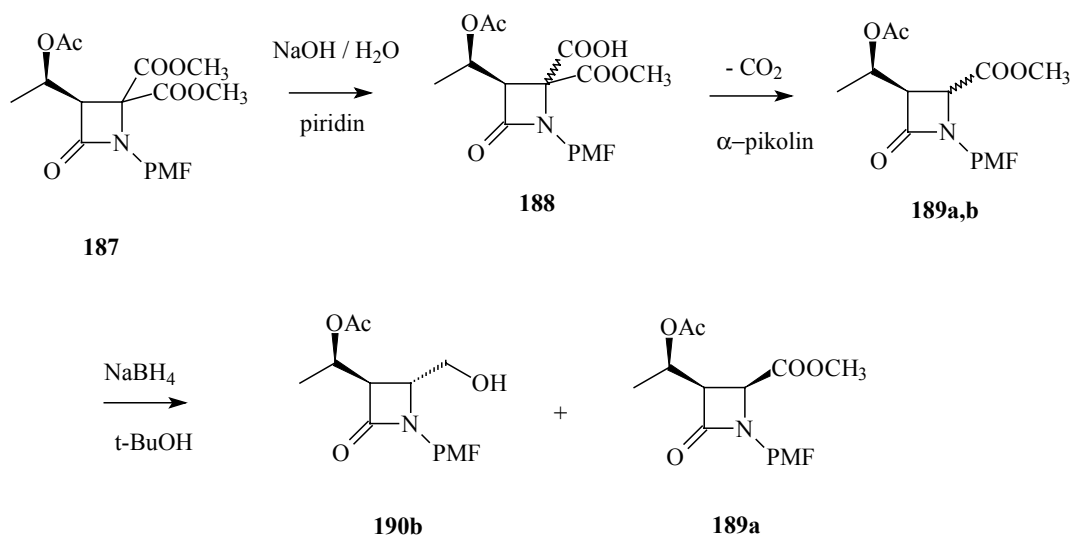
Az előbb említett diazoészteres beékelődés alkalmazására került sor a következő szintézis úton is.

A különböző 2-izocefémek és 2-izoxacefémek tanulmányozása során került a vizsgálódás körébe egy 7-(1-hidroxietyl)-származék. *Németh Ildikó* kísérlete meg először ennek szintézisét, az abszolút konfigurációnak megállapítása ekkor még csak analógián alapult. Az abszolút konfiguráció igazolásán túl cél volt munkánkban a karbén beékelődési reakció vizsgálata is.

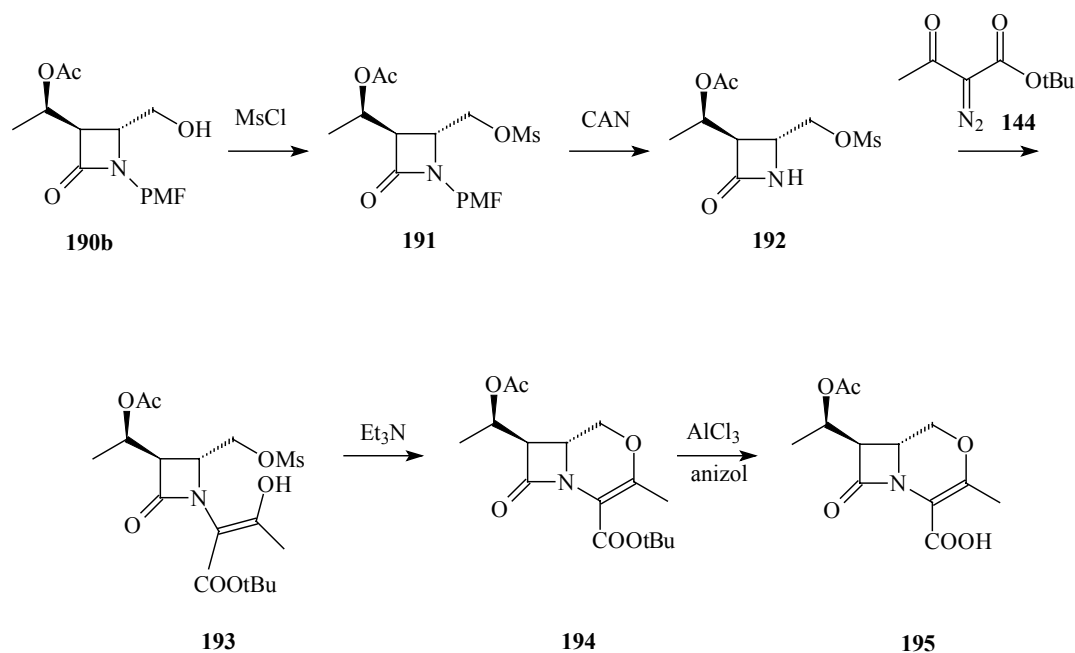
Királis centrumokat tartalmazó kiinduló vegyület az L-treonin volt, melyből NaNO<sub>2</sub> és KBr segítségével (2*S*,3*R*)-2-bróm-3-hidroxi-ajsavat (**183**) állítottunk elő [B28]. Ez az eljárás az amino csoport brómra történő cseréje során nem jár a C-2 atomon konfiguráció változással. Ezt követően acetilezve a hidroxil csoportot (**184**) irodalmi analógia alapján [B29], majd tionil-kloriddal savkloriddá (**185**) alakítottuk **184**-t. A savkloridot (**185**) már a korábbiaknak megfelelően (lásd. 4.1. fejj.) **150**-el reagáltatva kaptuk a ciklizálásra kész **186**-t. **186** ciklizálása DBU (1,8-diazabiciklo-[5.4.0]undecén) jelenlétében történt.



Ezután a diésztert (**187**) részlegesen hidrolizálva (**188**), majd  $\alpha$ -pikolinban forralva dekarboxilezve megkaptuk a monoészterek diasztereomer keverékét (**189a,b**). A *transz*-észtert szelektíven tudtuk redukálni *transz*-alkohollá (**190b**), míg a *cisz*-észter változatlan maradt, a két anyagot kromatográfiásan különítettük el egymástól.



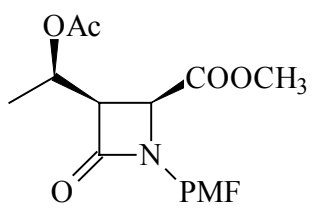
A *transz*-alkohol (**190b**) OH-csoportját mezil-kloriddal védve (**191**), majd a *p*-metoxifenil csoportot cérium(IV)-ammónium-nitrátos (CAN) oxidációval eltávolítva kaptuk az 1-es helyzetben szubsztituátlan azetidinont (**192**). **192**-t *terc*-butil-(2-diazo-3-oxo-butirát)-tal (**144**) reagáltatva ródium-acetát katalizátor jelenlétében megkaptuk **193**-at, amelyet trietil-aminnal ciklizálva a 2-izoxacefém származékhoz (**194**) jutottunk. Ebből a végterméket (**195**) a *terc*-butil csoport eltávolításával, a már korábban említett módon, anizolban  $\text{AlCl}_3$ -al kaptuk. A karbén beékelődési reakció kivitelezését sikerült optimalizálni, és **193**-t tisztán izolálni.



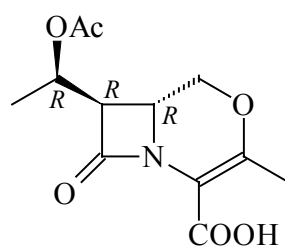
A szintézis kulcsintermedierje a **189a** és **189b** *cisz*- és *transz*-észter melyek már tartalmazzák mind a három királis centrumot, amelyek a kívánt végtermékben is jelen lesznek. Amennyiben a monoészterek sztereokémiaailag egységes anyagok, a 2-izoxacefémek enantioszelektív szintézisre van lehetőség.

Az L-treonin  $\text{NH}_2 \rightarrow \text{Br}$  cseréje retenciával történik, majd a későbbi lépésben, ahol a királis centrumon játszódik le reakció (**186**  $\rightarrow$  **187**), itt inverzióval kapjuk a ciklizált terméket. Habár a (2*S*,3*R*)-2-bróm-3-hidroxi-vajsav ismert vegyület, a C-2 atom konfigurációjának megállapítása csak analógián alapult [B28]. A ciklizáció esetében az inverzió bár nagyon kézenfekvő feltevés, korábban ezt sem bizonyították. Tehát csak az oldallánc OAc-csoportjának abszolút konfigurációja volt teljesen biztos a monoészter (**189a**) esetében.

Mivel a szelektív redukció után lehetőség nyílt a *transz*-alkohol (**190b**) és a *cisz*-észter (**189a**) elválasztására, meg lehetett részletesen vizsgálni **189a**-t. Azt már **189a**  $^1\text{H-NMR}$  spektruma alapján el lehetett dönteni, hogy sztereokémiaailag egységes anyagról van szó, és mivel a *cisz*-észter szép kristályos anyag volt, röntgendiffrakciós vizsgálat segítségével tisztázható volt a szerkezete. Ezáltal **190b** szerkezete is bizonyított lett. A további lépésekben a királis centrumokon változás már nem történt, így végső soron a célvegyület (**195**) sztereokémiáját is tisztáztuk, mely minden királis centrumon *R* konfigurációjának bizonyult [B30].



**189a**



**195**



#### 4.4. Összefoglalás:

A 2-izoxacefém váz kétféle módon ( dioxoészterrel ill. diazoészterrel) történő kialakítását sikerült összehasonlítani a három alkalmazott modellvegyület esetében. A dioxoészteres módszer valamennyi vizsgált modellvegyület esetében jobb termeléssel szolgáltatta a gyűrűs észtert.

Az ( $\alpha R, 6R, 7R$ )-7-(1-acetoxietil)-3-metil-2-izoxacefém-4-karbonsav szintézise során sikerült a kulcsintermedier *transz*-észter/*cisz*-észter párból a *cisz*-észter elválasztása és röntgendiffrakciós vizsgálat segítségével azonosítani tudtuk mindhárom királis centrum sztereokémiáját. Ezáltal a *transz*-észterből készült végtermék abszolút konfigurációját és a szintézis sztereoszelektivitását is igazoltuk.

## 5. Kísérleti rész (2. fejezethez)

*A használt analitikai módszerek:* Az olvadáspontok nem korrigáltak és Nagema PHMK 05 típusú készüléken mérték. — Az IR spektrumok Specord 75 (Zeiss) és Perkin-Elmer 283 készülékeken készültek. — Az  $^1\text{H}$ -NMR spektrumok Bruker AW 80 (80MHz), Bruker DRX 300 ill. 500 (300 ill. 500 MHz), Varian XL 400 spektrométereken készültek. — A  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumok Bruker (75.5, 125.75 MHz) ill. VarianXL 400 (101MHz) spektrométereken készültek, TMS belső standard alkalmazásával. Speciális mérések (DEPT, HETCOR) a szükséges esetekben. — A tömegspektroszkópiás mérések (MS) Varian MAT 311 A spektrométeren direkt inzerciós rendszeren (70 eV) készültek. — Az UV spektrumok Zeiss Specord készüléken 2-propanolban ill. metanolban készültek. — A röntgendiffrakciós felvétel Siemens R3m készüléken ( $25^\circ\text{C}$ ,  $2\theta$ ,  $3^\circ$ - $50^\circ$ ,  $\theta$ - $2\theta$  scan, grafit monokromátor) készült. — Kromatográfiai módszerek a következők voltak: VRK (Merck DC Alufolien Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$ , UV/  $\text{I}_2$ / foszfor-molibdén-sav), oszlop kromatográfia (Merck Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm) ill. Kieselgel 60G), preparatív VRK (Merck Kieselgel 60  $\text{PF}_{254}$ ,  $20 \times 20$  cm, 2 mm). — A HPLC mérések a következő konfigurációkon készültek: Perkin Elmer 200 LC nagynyomású szivattyú, eluens: metanol/víz/foszforsav 80:20:0,5; 0,5 ml/min, Perkin Elmer ISS 200 automatikus minta adagoló (20 $\mu\text{l}$ ), Nova Pak C-18 (3,9 $\times$ 300 mm) oszlop, Perkin Elmer 235C diódasoros detektor, Waters 6000 Multisolvant szivattyú és U6K(20 $\mu\text{l}$ ) mintaadagoló, Waters 991 diódasoros UV(215-320nm) detektor, Nukleosil 5C-18 (4,6 $\times$ 150mm) oszlop.

*Általános eljárás a 3-aryl-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazinok és sósavas sóinak előállítására (25, 25a, 28, 28a) :* A megfelelő aromás 1,2,4-triazint (**45**, **46**) (lásd. alább) (20 mmol) absz. THF (30 ml) és absz. metanol (10 ml) elegyében oldjuk,  $\text{NaBH}_4$ -t (kb. 32 mmol) adagolunk hozzá kis részletekben, addig míg a kiinduló anyag teljesen el nem reagál. Ezután a reakcióelegyet ecetsav/metanol 1:5 arányú elegyével megsavanyítjuk, ekkor kiválik a 2,5-dihidro-1,2,4-triazin, amit kiszűrünk, kevés metanollal, etil-acetáttal mossuk, szárítjuk.

A kapott anyagot absz. etanolban szuszpendáljuk (20 ml/g), telítjük száraz HCl-gázzal 0°C-on, majd az így kapott tiszta oldathoz száraz étert öntünk. Ekkor kiválik a termék sósavas sója, melyet kevés éterrel mossunk, szárítjuk.

*3-(4-Metoxifenil)-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin (25)*: 54%, o.p.: 232–235°C. — IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400–3200 (br., NH), 1600, 1485, 1250, 1165, 600. — UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 250 nm (4,65), 322 (4,06). — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 80 MHz):  $\delta$  = 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,98 (s, 1H, 5-H); 7,01 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,7$  Hz, 3'',5''-H); 7,20–7,86 (m, 10H, aromás H); 7,90 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,7$  Hz, 2'',6''-H); 11,27 (br. s, 1H, NH). — <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz):  $\delta$  = 55,10 és 55,25 (OCH<sub>3</sub> és C-5); 113,66 (C-3'' és C-5''); 124,82 (C-1''); 125,77; 127,02; 127,22; 28,13; 128,49; 28,54; 29,03; 135,08 és 141,56 (aromás C'); 142,0 (C-6); 150,05 (C-3); 161,13 (C-4''). — C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (341,4): elméleti C 77,40; 6,61; N 12,31; mért C 77,26; H 6,55; N 12,42.

*3-(4-Metoxifenil)-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazinium-klorid (25a)*: 79%, o.p.: 236–239°C. — IR (KBr):  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3300–2600 (br., NH<sup>+</sup>), 1610, 1505, 1340, 1275. — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 80 MHz):  $\delta$  = 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,35 (s, 1H, 5-H); 7,22 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 3'',5''-H); 7,36–8,00 (m, 10H, aromás H); 7,95 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 2'',6''-H); 12,3 és 13,6 (2 br. s, 2H, NH).

*3-(4-Klórifenil)-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin (28)*: 49%, o.p.: 232–235°C. — IR (KBr):  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3400–3200 (br., NH), 1600, 1500, 1480, 820, 810, 720, 670. — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 80 MHz):  $\delta$  = 6,01 (s, 1H, 5-H); 7,20–7,85 (m, 10H, aromás H); 7,54 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,9$  Hz, 3'',5''-H); 7,93 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,9$  Hz, 2'',6''-H). — MS;  $m/z$  (%): 345 (100,0) [M<sup>+</sup>], 330 (3,33), 270 (9,84), 241 (81,03), 207 (7,82), 179 (22,2), 178 (67,99), 152 (7,08), 140 (25,8), 138 (85,02), 111 (8,69), 104 (50,01), 89 (3,07), 77 (10,80). — C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> (345,8): elméleti C 72,93; H 4,66; N 12,15; Cl 10,25; mért C 73,20; H 4,56; N 11,86; Cl 10,11.

*3-(4-Klórifenil)-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazinium-klorid (28a)*: 85%, o.p.: 215–220°C. — IR (KBr):  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3300–2500 (br NH<sup>+</sup>), 1620, 1600, 1545, 1500, 1440, 1360, 1080, 810, 700, 675, 520. — UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 260 nm (4,06), 322 (3,97).

—  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ -DMSO, 400 MHz):  $\delta = 6,39$  (s, 1H, 5-H); 7,36–8,00 (m, 10H, aromás H); 7,78 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,9$  Hz, 3'',5''-H), 7,94 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,9$  Hz, 2'',6''-H); 12,7 és 13,8 (2 br. s, 2H, NH). —  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3$  (382,3): elméleti C 65,96; H 4,48; N 10,99; Cl 9,27; mért C 65,63; H 4,51; N 10,82; Cl 9,65.

**Általános eljárás 4-es helyzetben szubsztituált benzamidínium-kloridok szintézisére (43, 44):** 90 mmol megfelelően szubsztituált benzonitrilhez 100 mmol vízmentes etanolt és annyi étert adunk, hogy az oldat keverhető legyen. Az elegybe jeges hűtés közben,  $0^\circ\text{C}$ -on száraz HCl-gázt vezetünk, amíg csapadék válik ki. Egy éjszakai állás után a kristályos részhez étert adunk, szűrjük, a csapadékhoz jeges hűtés közben 30 ml 10%-os ammóniás etanolt adunk és egy napig kevertetjük. Ezután az elegyet bepároljuk, a kapott szilárd anyagot deszt. vízben oldjuk, cc.HCl-al megsavanyítjuk, a nem oldódó részt kiszűrjük, majd aktív szénnel derítjük, szűrjük, motorvákuumban (0,1 Hgmm) bepároljuk. A kapott anyagot foszfor-pentoxid fölött szárítjuk, acetonitrilből átkristályosítjuk.

(4-Metoxibenzamidínium)-klorid (43): 52%, o.p.:  $210\text{--}213^\circ\text{C}$ . —IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3600\text{--}2950$  (br(NH<sup>+</sup>), 1685, 1608, 1500, 1035, 842.

(4-Klórbenzamidínium)-klorid (44): 45%, —IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3550\text{--}2900$  (br, NH<sup>+</sup>), 1650, 1462, 1070, 905.

**Általános eljárás 3-aril-5,6-difenil-1,2,4-triazinok (45, 46) előállítására:** 43 mmol 4-es helyzetben szubsztituált benzamidínium-klorid (43, 44) 50 ml absz. metanollal készített oldatába, nitrogén atmoszféra alatt becsepegtetjük a 4,3 ml (88 mmol) hidrazin hidrát és 20 ml absz. metanol elegyét, öt perc kevertetés után ezt az elegyet csepegtetjük be nitrogén atmoszféra alatt 9 g (43 mmol) benzil 50 ml absz. metanollal készült oldatába. Rögtön ezután becsepegtetünk 6 ml (43 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet egy napig szobahőfokon kevertetjük, a kivált anyagot szűrjük, etanolból átkristályosítjuk.

5,6-Difenil-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazin (45): 70%, o.p.:  $160\text{--}161^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1595, 1390, 1241, 1155, 1010, 689$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,93$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,06 és 8,58 (AB, 4H,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, aromás H); 7,30–7,80 (m, 10H, Ph).

*5,6-Difenil-3-(4-klórifenil)-1,2,4-triazin (46)*: 52%, o.p.: 147-150°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1480, 1383, 1082, 756. 637.$  —  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,20-7,78$  (m, 12H, Ph és a többi aromás H); 8,60 (AB, 2H,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, aromás H).

**Általános eljárás a 3-aril-2-metil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazinok és sósavas sóinak előállítására (26, 26a, 29, 29a)**: A megfelelő *N*-acildezilamin (10 mmol) (47, 48) (lásd. alább), metilhidrazin (15 mmol), és 0,35 ml ecetsav elegyét 30 ml bután-1-olban nitrogén atmoszféra alatt 40 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot eldörzsöljük cc. vizes ammónia oldattal, majd  $3 \times 10$  ml diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk,  $\text{MgSO}_4$ -on szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a kapott maradékot etanolból átkristályosítjuk.

A kapott triazint absz. etanolban oldjuk (20 ml/g), az oldatot 0°C-on száraz HCl-gázzal telítjük, majd az oldatot bepárolva a maradékot éterrel eldörzsöljük. A kivált kristályokat szűrjük, kevés éterrel mossuk, szárítjuk.

*3-(4-Metoxifenil)-2-metil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin (26)*: 24%, o.p.: 107°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1620, 1510, 1460, 1320, 1255, 1185, 1020, 840, 760, 690.$  — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 251 nm (4,33), 325 (3,91). —  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 3,40$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,93 (s, 1H, 5-H); 6,91 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,7$  Hz, 3'', 5''-H); 7,37 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,7$  Hz, 2'', 6''-H); 7,25-7,81 (m, 10H, aromás H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz):  $\delta = 41,52$  ( $\text{NCH}_3$ ); 55,34 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,83 (C-5); 113,66 (C-3'' és C-5''); 126,44 (C-1''); 126,54; 127,09; 127,48; 128,53; 128,66; 129,44; 130,19; 134,96 és 140,76 (aromás C); 143,48 (C-6); 153,71 (C-3); 160,5 (C-4''). — MS (150 °C);  $m/z$  (%): 355 (100,0) [ $\text{M}^+$ ], 326 (6,73), 278 (6,35), 251 (7,02), 179 (2,93), 178 (12,57), 148 (50,22), 133 (16,03), 118 (79,54), 90 (2,27), 77 (5,68), 43 (3,69). —  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (355,4): elméleti C 77,72; H 5,95; N 11,82; mért C 77,40; H 5,85; N 11,38.

*3-(4-Metoxifenil)-2-metil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazinium-klorid (26a)*: 97%, o.p.: 198–202°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2800-2400$  (br.,  $\text{NH}^+$ ), 1605, 1500, 1250, 1165. — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 228 nm (4,24), 319 (4,24). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ -DMSO, 400

MHz):  $\delta = 3,68$  (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,39 (s, 1H, 5-H); 7,20 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,8$  Hz, 3'',5''-H); 7,67 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,8$  Hz, 2'',6''-H); 7,40-8,02 (m, 10H, aromás H); 12,16 (br. s, 1H, NH). — C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O (391,9): elméleti C 70,49; H 5,66; N 10,72, Cl 9,05; mért C 70,71; H 5,68; N 10,70; Cl 9,44.

*3-(4-Klórfenil)-2-metil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin (29)*: 22%, o.p.: 115–117°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1645, 1320, 1080, 1000, 750, 675$ . — UV:  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 236$  nm (4,39), 323 (3,88). — <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): 3,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 5,95 (s, 1H, 5-H); 7,25-7,80 (m, 14H, aromás H). — MS (135°C);  $m/z$  (%): 359 (70,76) [M<sup>+</sup>], 344 (11,68), 282 (4,69), 258 (4,01), 255 (13,40), 234 (3,86), 179 (9,96), 178 (39,21), 152 (56,61), 139 (41,53), 118 (100), 105 (31,92), 77 (19,86), 75 (3,39), 42 (5,20). — C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub> (359,9): elméleti C 73,43; H 5,04; N 11,68; Cl 9,85; mért C 73,15; H 5,00; N 11,74; Cl 10,35.

*3-(4-Klórfenil)-2-metil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazínium-klorid (29a)*: 98%, o.p.: 210–213°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2900\text{--}2400$  (br., NH<sup>+</sup>), 1595, 1550, 1490, 1330, 1075, 730, 650. — UV:  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 252$  nm (4,19), 320 (4,04). — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 400 MHz):  $\delta = 3,62$  (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 6,43 (s, 1H, 5-H), 7,40-8,03 (m, 14H, aromás H); 12,43 (br. s, 1H, NH). — C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (396,3): elméleti C 66,67; H 4,83; N 10,60; Cl 8,94; mért C 66,55; H 4,80; N 10,85; Cl 9,06.

**Általános eljárás az N-acil-dezilaminok előállítására (47, 48)**: A megfelelő 4-es helyzetben szubsztituált benzoil-klorid származékot (4-metoxibenzoil-kloridot ill. 4-klórbenzoil-kloridot) (44 mmol) adagoljuk a dezilammónium-klorid (11,0 g, 44 mmol) 110 ml piridinnel készült oldatához szobahőfokon, keverés mellett. A reakcióelegyet egy órán át vízfürdőn melegítjük. Az oldatot ezután 450 g jég és 115 ml cc.HCl elegyére öntjük, majd Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-al semlegesítjük, a kivált terméket szűrjük, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> felett szárítjuk és végül metanolból átkristályosítjuk.

*N-(4-Metoxibenzoil)dezilamin (47)*: 49% , o.p.: 110-115°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1655, 1620, 1500, 1250, 690$ . — <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3,90$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>);

6,80-7,00 (m, 3H, aromás H +CH); 7,20-7,65 (m, 10H, Ph); 7,65-8,05 (m, 3H, aromás H + NH).

*N*-(4-Klórbenzoil)dezilamin (**48**): (63%), o.p.: 117–119°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3490$  (NH), 1670, 1610, 1520, 1490, 745. —  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz):  $\delta = 6,70$  (AB,  $J_{\text{AB}} = 8$  Hz, 1H, CH); 7,10-8,10 (m, 15 H, aromás H, és NH).

### **3-Aril-2,4-dimetil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazínium-jodidok (27, 30):**

*3*-(4-Metoxifenil)-2,4-dimetil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazínium-jodid (**27**): 3-(4-metoxilfenil)-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin (**25**) (0,68 g, 2,0 mmol) 20 ml DMF-ben készült oldatához adagoljuk a NaH-t (88 mg, 80%, 2,6 mmol) kevertetés közben, nitrogén atmoszféra alatt. Húsz perc kevertetés után beadagoljuk a metil-jodidot (0,42 ml, 2 mmol) kevertetés közben, majd 12 órán át kevertetjük tovább, ezután vákuumban (0,1 Hgmm) bepároljuk. A maradékot forró etil-acetátban feloldjuk, hűtés után kiválik a termék: 0,53 g (50%), o.p.: 207–210°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1605$ , 1495, 1260, 1180, 1010, 695. — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 225 nm (3,75), 324 (3,48). —  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 3,42$  és  $3,58$  (2 s, 6H, 2 NCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,77 (s, 1H, 5-H); 7,02-7,07 (m, 2H, aromás H); 7,17 (dd, 1H, aromás H); 7,35-7,52 (m, 6H, aromás H); 7,62 (m, 2H, aromás H); 7,88 (dd, 1H, aromás H); 8,03 (m, 2H, aromás H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz):  $\delta = 41,74$  és  $43,81$  (2 NCH<sub>3</sub>); 55,83 (OCH<sub>3</sub>); 58,81 (C-5); 115,67 és 116,07 (C-3'' és C-5''); 116,17 (C-1''); 128,07; 128,22; 128,95 és 130,18 (C-2',6's, és C-3',5's); 129,25; 130,47; 130,89 és 132,29 (C-4's, C-2'' és C-6''); 130,53 és 134,55 (C-1's); 151,83 és 155,09 (C-3 és C-6); 163,11 (C-4''). — C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>3</sub>O (494,3) elméleti N 8,50; I 25,67; mért N 8,10; I 25,54.

*3*-(4-Klórfenil)-2,4-dimetil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazínium-jodid (**30**): 3-(4-klórfenil)-2-metil-5,6-difenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin (**29**) (0,49 g, 1,4 mmol), és metil-jodid (0,62 ml, 6 mmol) elegyét 10 ml DMF-ben szobahőfokon három napon keresztül kevertetjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékból 50 ml forró acetonnal kioldjuk az oldódó részt, az acetonos oldatot bepároljuk, majd etanol/hexán elegyből átkristályosítjuk: 0,35 g (51%), o.p.: 204–206°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1595$ , 1485, 1090, 1005, 690. — UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 222 nm (3,69), 252 (3,45), 327 (3,37).

— <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 3,27 és 3,56 (2 s, 6H, 2 NCH<sub>3</sub>); 6,54 (s, 1H, 5-H); 7,11 (dd, 1H, aromás H); 7,32-7,65 (m, 9H, aromás H); 7,66 (dd, 1H, aromás H); 7,96 (m, 2H, aromás H); 8,25 (dd, 1H, aromás H). — C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClIN<sub>3</sub> (501,80): elméleti C 55,05; H 4,22; N 8,37; Cl 7,07; I 25,29; mért C 54,98; H 4,24; N 8,37; Cl 7,08; I 25,38.

### *Imidazolok és pirazolok szintézise*

*3(5)-(4-Metoxifenil)-4,5(3,4)-difenilpirazol (31)*: **25a** dihidrotriazínium só (1,5 mmol) 150 ml propan-2-olban oldjuk, szobahőfokon nitrogén atmoszféra alatt Pyrex készülékben nagynyomású higanygőz lámpával (Philips HPK 125) besugározzuk. 100 óra után abbahagyva a besugárzást, az oldatot bepároljuk és elválasztjuk a termékeket (**31**, **35**, **39**) flash-kromatográfiával, Kieselgel 60G oszloptöltettel hexán → hexán/etil-acetát (10:1) eluenssel: 50 mg **31** (10%), o.p.: 216–218°C. — IR (KBr): ν(cm<sup>-1</sup>) = 3300–3100 (br., NH), 1620, 1510, 1265, 980, 840, 705. — UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 253 nm (4,47). — <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,78 (m, 2H, *J*<sub>orto</sub> ≅ 9,0 Hz, 3'',5''-H); 7,27 (m, 2H, *J*<sub>orto</sub> ≅ 9,0 Hz, 2'',6''-H); 7,15-7,38 (m, 10H, aromás H). — <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz): δ = 55,18 (OCH<sub>3</sub>); 113,88 (C-3'' és C-5''); 117,02 (C-4); 123,74 (C-1''); 126,82 és 127,82 (C-4's); 127,84; 128,39; 128,48 és 129,06 (C-2',6's, és C-3',5's); 130,72 (C-2'' és C-6''); 131,62 és 133,44 (C-1's); 145,66 és 146,25 (C-3 és C-5); 159,32 (C-4'').

*5-(4-Metoxifenil)-1-metil-3,4-difenilpirazol (32)*: Előállítás **31** esetében megadottak szerint történt, kiinduló anyagként a besugárzáshoz **26a** 2-metil-dihidrotriazin származékot használva, **32**, **35**, **36**, **39** és **40** keverékét kapjuk, melyet oszlopkromatografálunk eluensként hexán → hexán/etil acetát (10:0.3)-t használva, az ebből kapott nyersterméket preparatív VRK lapon kromatografáljuk hexán/etil acetát (10:3) eluenssel: 25 mg **32** (5%), o.p.: 195–198°C. — IR (KBr): ν(cm<sup>-1</sup>) = 1605, 1290, 1250, 1170, 1020, 830, 695. — UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 240 nm (4,57). — <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 3,82 és 3,86 (2 s, 6H, NCH<sub>3</sub> és OCH<sub>3</sub>); 6,89 (m, 2H, *J*<sub>orto</sub> ≅ 8,7 Hz, 3'',5''-H); 7,16 (m, 2H, *J*<sub>orto</sub> ≅ 8,7 Hz, 2'',6''-H); 7,03-7,48 (m, 10H, aromás H).



*3(5)-(4-Klórfeńil)-4,5(3,4)-difenilpirazol (33)* : Előállítása **31** esetében megadottak szerint történt, kiinduló anyagként a besugárzáshoz **28a** dihidrotriazínium só származékot használva, **33**, **37**, **41** keverékét kapjuk. Kromatográfiás elválasztás után kapunk 110 mg **33**-t (22%), o.p.: 223–226 °C. **33** IR, <sup>1</sup>H-NMR spektruma egyező az irodalmi adatokkal [F30]. — UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 254 nm (4,5).

*2-(4-Metoxifenil)-4,5-difenilimidazol (35)*: 4,5 g (20 mmol) benzil-monoxim, 2,4 ml (20 mmol) ánizsaldehid, 4 g (50 mmol) ammónium-acetát és 40 ml 96%-os ecetsav elegyét két órán át forraljuk, majd a lehűlt oldathoz hozzáadjuk a cink port. Ezután még három órát forraljuk. A kivált cink sót leszűrjük, a szűrletet 500 ml cc. ammónia-oldat/víz 1:1 arányú elegyébe öntjük. A kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk, végül metanolból átkristályosítjuk: 3,2 g (49%), o.p.: 204°C. — UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 223 nm (4,26), 301 (4,45). — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  = 3,85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,95 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 3'',5''-H); 7,20–7,35 (m, 6H, aromás H); 7,55–7,62 (m, 4H, aromás H); 8,04 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 2'',6''-H). — MS (120 °C);  $m/z$  (%): 326 (100,0) [M<sup>+</sup>], 311 (13,06), 283 (2,95), 163 (9,32), 105 (3,71), 77 (2,29), 58 (3,20), 43 (7,85).

*2-(4-Metoxifenil)-1-metil-4,5-difenilimidazol (36)*: Dimetil-szulfát (10,2 ml, 106 mmol) és nátrium-hidroxid (9,3 g, 230 mmol) vizes oldatát (15 ml) párhuzamosan hozzácepegtetjük szobahőfokon **35** (3,25 g, 10 mmol) 15 ml DMF-ben készült oldatához. A reakcióelegyet egy órán át vízfürdőn melegítjük, majd 100 ml hideg vízzel meghígítjuk az oldatot, a kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk, szárítás után acetontól átkristályosítjuk: 1,87 g **36** (55%), o.p.: 158–160°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$  = 1490, 1450, 1440, 1150, 750, 680. — UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282 nm (5,09). — <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta$  = 3,46 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,01 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 3'',5''-H); 7,10–7,22 (m, 3H, aromás H); 7,38–7,55 (m, 7H, aromás H); 7,68 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 2'',6''-H). — <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz):  $\delta$  = 33,09 (NCH<sub>3</sub>); 55,33 (OCH<sub>3</sub>); 113,97 (C-3'' és C-5''); 123,43 (C-1''); 126,19 (4-fenil C-4'); 126,91 (4-fenil C-2' és C-6'); 128,02 (4-fenil C-3' és C-5'); 128,44 (5-fenil C-4'); 128,97 (5-fenil C-3' és C-5'); 130,10 (C-5); 130,40 (C-2'' és C-6''); 130,83 (5-fenil C-2' és C-6'); 131,30 (5-fenil C-1'); 134,71 (4-

fenil C-1'); 137,42 (C-4); 147,81 (C-2); 159,97 (C-4'').<sup>[‡]</sup> — C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (340,4): elméleti C 81,15; H 5,92; N 8,23; mért C 81,06; H 5,85; N 8,02.

*2-(4-Klórphenil)-4,5-difenilimidazol (37)*: Előállítása analóg **35** estében leírtakkal. Kiinduló anyagok: 4,5 g (20 mmol) benzil-monoxim, 2,8 g (20 mmol) 4-klór-benzaldehyd, 4,0 g (50 mmol) ammónium-acetát, 4,0 g (60 mmol) cinkpor. Termék: 3,0 g (45%) o.p.: 265°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3100\text{--}2600$  (br., NH), 1500, 810, 760, 690. — UV:  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 230 \text{ nm} (4,37), 312 (4,48)$ . — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 400 MHz):  $\delta = 7,22\text{--}7,40$  (m, 8H, aromás H); 7,52–7,62 (m, 4H, aromás H); 8,07 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,0$  Hz, 2'',6''-H). — MS (120°C);  $m/z$  (%): 330 (100,0) [M<sup>+</sup>], 198 (2,37), 197 (7,58), 180 (11,56), 165 (42,43), 147 (3,82), 123 (2,08), 105 (26,18), 89 (8,42), 77 (11,05), 51 (2,74).

*2-(4-Klórphenil)-1-metil-4,5-difenilimidazol (38)*: Előállítása analóg **35** esetében leírtakkal. Kiinduló anyagok: 4,5 g (20 mmol) benzil-monoxim, 2,8 g (20 mmol) 4-klór-benzaldehyd, 3,4 g (20 mmol) metilammónium-klorid, 4,0 g (60 mmol) cinkpor, 40 ml 96%-os ecetsav. Termék 5,1 g (73%), o.p.: 187°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1590, 1480, 1460, 1500, 1100, 700$ . — UV:  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 225 \text{ nm} (4,40), 290 (4,39)$ . — <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 3,49$  (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7,10–7,25 (m, 4H, aromás H); 7,35–7,55 (m, 8H, aromás H); 7,69 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 7,6$  Hz, 2'',6''-H). — <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz):  $\delta = 33,19$  (NCH<sub>3</sub>); 126,41 (4-fenil C-4'); 126,90 (4-fenil C-2' és C-6'); 128,09 (4-fenil C-3' és C-5'); 128,66 (5-fenil C-4'); 128,32 (C-3'' és C-5''); 129,05 (5-fenil C-3' és C-5'); 129,39 (C-1''); 130,23 (C-2'' és C-6''); 130,76 (C-5); 130,81 (5-fenil C-2' és C-6'); 130,95 (5-fenil C-1'); 134,43 (C-4''); 134,77 (4-fenil C-1'); 137,92 (C-4); 146,68 (C-2). — MS (135°C);  $m/z$  (%): 344 (100,0) [M<sup>+</sup>], 328 (4,45), 172 (4,77), 165 (14,55), 118 (2,19), 105 (22,47), 89 (6,52), 77 (10,15). — C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub> (344,8): elméleti C 76,63; H 4,97; N 8,12; Cl 10,28; mért C 76,48; H 4,83; N 7,93; Cl 10,07.

*2-(4-Metoxifenil)-fenantro[9,10-d]imidazol (39)*: 2,08 g (10 mmol) fenantrokinton, 15,5 g (200 mmol) ammónium-acetátot, 1,7 ml (14 mmol) ánizsaldehydet 50 ml 96%-os ecetsavban egy órán át forralunk, majd az oldatot ammónium-hidroxiddal

[‡] A <sup>13</sup>C-NMR hozzárendelés <sup>13</sup>C–<sup>1</sup>H korrelációs spektrum (HETCOR and FLOCK) segítségével lett megerősítve..

lúgosítjuk, a kivált anyagot kiszűrjük, a kapott nyersterméket flash kromatografáljuk (35 g Kieselgel / 1 g anyag ; hexán→hexán/aceton 100:12): 2,06 g (64%), o.p.: 256–258°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1605, 1490, 1250, 1170, 820, 710$ . — UV:  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 226 \text{ nm} (4,81), 261 (5,09), 314 (4,75)$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ -DMSO +  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 3,90$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,04 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,4 \text{ Hz}$ , 3'',5''-H); 7,55–7,70 (m, 4H, aromás H); 8,27 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 8,4 \text{ Hz}$ , 2'',6''-H); 8,58 (br., 2H, aromás H); 8,72 (d, 2H, aromás H). —  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (324,4): elméleti C 81,46; H 10,10; N 8,64; mért C 82,40; H 10,09; N 8,56.

*2-(4-Metoxifenil)-1-metilfenantro[9,10-d]imidazol (40)*: Előállítása **39** metilezésével történt, analóg módon mint **36** 1-metilimidazol származék készítése **35**-ből, a kivált csapadékot etanolból átkristályosítjuk: 74%, o.p.: 179–180°C (etanol). — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1605, 1470, 1250, 1020, 830, 750, 725$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 3,90$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,26 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7,08 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 7,8 \text{ Hz}$ , 3'',5''-H); 7,58–7,70 (m, 4H, aromás H); 7,74 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 7,8 \text{ Hz}$ , 2'',6''-H); 8,42 (dd, 1H, aromás H); 8,70 (d, 1H, aromás H); 8,78 (dd, 1H, aromás H); 8,82 (dd, 1H, aromás H). —  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  (338,4): elméleti C 81,63; H 5,32; N 8,28; mért C 81,78; H 5,43; N 8,53.

*2-(4-Klórifenil)-fenantro[9,10-d]imidazol (41)*: Előállítása analóg módon történt, mint **39** esetében. Kiinduló anyagok: 2,08 g (10 mmol) fenantrokinon, 15,5 g (200 mmol) ammónium-acetát, 1,97 g (14 mmol) 4-klór-benzaldehid. Termék: 1,77 g (54%), o.p.: 202–204°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1570, 1550, 1525, 830, 750, 720, 715$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ -DMSO +  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,51$  (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,5 \text{ Hz}$ , 3'',5''-H); 7,59–7,71 (m, 4H, aromás H); 8,32 (m, 2H,  $J_{\text{orto}} \cong 9,5 \text{ Hz}$ , 2'',6''-H); 8,60 (dd, 2H, aromás H), 8,72 (dd, 2H, aromás H). —  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$  (328,8): elméleti C 76,71; H 3,99; N 8,52; Cl 10,78; mért C 76,79; H 4,03; N 8,41; Cl 11,39.

*2-(4-Klórifenil)-1-metilfenantro[9,10-d]imidazol (42)*: Előállítása **41** metilezésével történt, analóg módon mint **36** 1-metilimidazol származék készítése **35**-ből, a kivált csapadékot acetontól átkristályosítjuk: 54%, o.p.: 261–263°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1455, 1080, 825, 750, 720$ . — UV:  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 251 \text{ nm} (4,76), 259 (4,87), 305 (4,33)$ .

— <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 4,26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7,53 (m, 2H, *J*<sub>orto</sub> ≅ 7,8 Hz, 3'',5''-H); 7,60–7,72 (m, 4H, aromás H); 7,75 (m, 2H, *J*<sub>orto</sub> ≅ 7,8 Hz, 2'',6''-H); 8,42 (dd, 1H, aromás H); 8,69 (d, 1H, aromás H); 8,76 (dd, 1H, aromás H); 8,83 (dd, 1H, aromás H).  
— C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub> (342,8): elméleti C 77,07; H 4,42; N 8,17; Cl 10,34; mért C 76,95; H 4,38; N 8,29; Cl 10,54.

### *3-Arilszubsztituált 2,5-dihidro-1,2,4-triazinok besugárzása*

A besugárzásokat Pyrex készülékben nagynyomású higanygőz lámpával (Philips HPK 25) végeztük. 1.5 mmol 1,2,4-triazínium-klorid vagy jodid 150 ml propán-2-olban készült oldatát sugároztuk be, nitrogén bevezetés közben, a hőmérsékletet 20-30°C között tartva. Időközönként vett minták HPLC-s elemzésével követtük a reakciók lefutását.

### *Általános eljárás az 1,4-diaril-2,5-difenil-1,4-dihidropirazinok (73-82) előállítására:*

*N,N*-Difenacil-arilaminok (**88**, **89**, **90**): A legtöbb esetben ezek az intermedierek aromás aminokból két lépésen keresztül fenacil-bromiddal (fenacil=2-fenil-2-oxoetil) végzett alkilezéssel készültek.

Fenacil-bromidot (10 mmol) és a megfelelő aromás amint (20 mmol) éterben (R<sup>1</sup>= H , CH<sub>3</sub>) oldunk, egy éjszakán át szobahőfokon kevertetünk. Az amin hidrobromidját kiszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, majd a maradékot alkoholból átkristályosítva kapjuk az *N*-fenacil-amint (**86**, **87**). Az R<sup>1</sup>=Cl esetben (**85**) a fenacil-bromidot (10 mmol) és a 4-klóranilint (10 mmol) etanolban oldjuk, NaCO<sub>3</sub> (5 mmol) vizes oldatát hozzáadjuk, az elegyet egy órán át 70°C-on kevertetjük, lehülés után a szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk, acetontól átkristályosítva kapjuk a megfelelő *N*-fenacil-amint (**85**).

Az *N*-fenacil-amint (10 mmol), KHCO<sub>3</sub>-t (20 mmol) és tetrabutilammónium-hidrogénszulfátot 80°C-on megömlesztünk egy órán át, szobahőfokra lehülés után a reakcióelegyet felvesszük vízben (50 ml), a nem oldott szerves anyagot kiszűrjük. A vizes fázist visszarázzuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-al (3×15 ml), majd az egyesített szerves fázisokat MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, részlegesen bepárolva kapjuk az *N,N*-difenacil-amint [F28]. A 4-trifluormetilanilin esetében a megfelelő *N,N*-difenacil-amin (R<sup>1</sup>=CF<sub>3</sub>) eltérő módon készült : fenacil-bromid (40 mmol), 4-trifluormetilanilin (20 mmol) és Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mmol) jól homogenizált keverékét 80-90°C-ra melegítjük. A reakcióelegy megömlik,

majd fokozatosan beszilárdul. 1.5 óra után lehűtjük, majd az anyagot CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban (350 ml) oldjuk, vízzel mossuk (3×100 ml), MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szárazra pároljuk. A maradékot metanolban (600 ml) felforraljuk, lehűlés után szűrve kapjuk az *N,N*-difenacil-4-trifluormetilánilt fehér kristályos termékként (19%), o.p.: 232-234°C. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,97 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,53+7,39 (AB, 4H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H); 7,50-7,68 (m, 6H, Ph-H); 8,00-8,04 (m, 4H, Ph-H).

**1,4-Diaril-2,5-difenil-1,4-dihidropirazinok (73-82):** *p*-toluol-szulfonsav monohidrátot (0,5 mmol) toluolban (50 ml) forralunk vízleválasztó feltétellel egy órán át, majd *N,N*-difenacil-arilamint (10,0mmol) és a megfelelő arilamint (10,0 mmol) adunk a vízmentes elegyhez és addig forraljuk N<sub>2</sub> áram alatt míg a difenacil-amin el nem fogy (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexán/aceton 5:5:0,5). Az oldatlan katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot etanol/benzol (1:1) elegyből átkristályosítjuk. **73** (R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>=Cl) esetében *N*-fenacil-amint (**85**) (10 mmol) a fenti módon reagáltatva kapjuk a kívánt terméket. Kitermelések, o.p.-k, elem analitikai adatok az alábbi táblázatban:

Vegyület	Reakció		Kitermelés (%)	O.p.	Elem analitika és/vagy ir.hiv.
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>			
<b>73</b>	Cl	Cl	5	31.4	203-206°C [F27]
<b>74</b>	H	H	5	44.0	207-208°C elm.: C 87.05, H 5.70, N 7.25 mért: C 86.94, H 5.90 N 7.56
<b>77</b>	Me	H	4	25.8	206-209°C elm.: C 86.97, H 6.04, N 6.99 mért: C 86.72, H 6.26 N 6.91
<b>75</b>	H	Me	5	41.0	132-136°C elm.:C 86.97, H 6.04, N 6.99[F28] mért: C 86.63, H 6.29 N 7.38
<b>78</b>	Me	Me	5.5	24.7	167-170°C elm.:C 86.92, H 6.32, N 6.76[F28] mért: C 86.66, H 6.44 N 6.73
<b>79</b>	Me	CF <sub>3</sub>	1.25	28.9	155-160°C elm.: C 76.92, H 4.91, N 5.98 mért: C 77.19, H 5.07, N 5.94
<b>81</b>	CF <sub>3</sub>	Me	3	52.0	232-234°C elm.: C 76.92, H 4.91, N 5.98 mért: C 76.73, H 4.99, N 5.99

<b>82</b>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	1.5	67.6	222-223°C	elm.: C 68.96, H 3.83, N 5.36 mért: C 70.11, H 4.17, N 4.77
<b>80</b>	CF <sub>3</sub>	H	4	37.5	227-228°C	elm.: C 76.65, H 4.63, N 5.74 mért: C 76.47, H 6.69, N 6.19
<b>76</b>	H	CF <sub>3</sub>	1.5	30.5	175-179°C	elm.: C 76.65, H 4.63, N 6.17 mért: C 76.61, H 4.90, N 5.74

*1,4-Bisz(4-klórfenil)-2,6-difenil-1,4-dihidropirazin (73)*: — IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3082, 3051, 1645, 1593, 1489, 1445, 1363, 1326, 1234, 1090, 1030, 795, 732, 690. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,74 (d, 2H, 2',6'-H); 6,98 (d, 2H, 3',5'-H); 7,08 (d, 2H, 2'',6''-H); 7,32 (d, 2H, 3'',5''-H); 7,38 (t, 4H, 3'',5''-H); 7,46 (s, 2H, 3,5-H); 7,68 (d, 4H, 2'',6''-H); — <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 117,7 (C-2'', C-6''); 117,7 (C-2', C-6'); 124,1 (C-2'', C-6''); 125,0 (C-3, C-5); 125,3 (C-4', C-4''); 126,8 (C-1''); 127,3 (C-4''); 128,6 (C-3', C-5'); 129,3 (C-3'', C-5''); 129,8 (C-3'', C-5''); 136,4 (C-2, C-6); 148,9 (C-1').

*1,2,4,6-Tetrafenil-1,4-dihidropirazin (74)*: — IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3032, 1648, 1593, 1489, 1446, 1363, 1343, 1326, 1244, 1183, 1054, 1028, 847, 751, 732, 690. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,79 (t, 1H, 4'-H); 6,82 (d, 2H, 2',6'-H); 7,04 (t, 1H, 4''-H); 7,17 (d, 2H, 2'',6''-H); 7,26 (t, 2H, 4''-H); 7,36 (s, 8H, 3',3'',3'',5',5'',5''-H); 7,57 (s, 2H, 3,5-H); 7,74 (d, 4H, 2'',6''-H).

*1,2,6-Trifenil-4-(p-tolil)-1,4-dihidropirazin (77)*: — IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3028, 2859, 1593, 1513, 1490, 1327, 1241, 1151, 806, 751, 690. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,66 (d, 2H, 2'',6''-H); 6,71 (t, 1H, 4'-H); 6,85 (d, 2H, 3'',5''-H); 6,96 (t, 2H, 2',6'-H); 7,07 (t, 2H, 4''-H); 7,10-7,30 (m, 8H, 3,3',3'',5,5',5''-H); 7,68 (d, 4H, 2'',6''-H). — <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 20,4 (CH<sub>3</sub>); 116,4 (C-2'', C-6''); 117,5 (C-2', C-6'); 120,1 (C-4'); 124,0; 125,4; 125,8; 126,6; 128,7; 128,9 (C-2'', C-6''); 129,9 (C-3'', C-5''); 132,7 (C-4''); 137,3 (C-2, C-6); 140,5 (C-1''); 151,0 (C-1').

*2,4,6-Trifenil-1-(p-tolil)-1,4-dihidropirazin (75)*: — IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3033, 1648, 1595, 1580, 1501, 1480, 1445, 1360, 1336, 1245, 1131, 1051, 849, 810, 762, 751, 711,

684. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,16$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,76 (d, 2H, 2',6'-H); 6,84 (d, 2H, 3',5'-H); 7,05 (t, 1H, 4''-H); 7,14 (d, 2H, 2''',6'''-H); 7,23 (t, 2H, 4''-H); 7,31-7,37 (m, 6H, 3'',3''',5'',5'''-H); 7,51 (s, 2H, 3-H); 7,72 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21,0$  ( $\text{CH}_3$ ); 116,9 (C-2'', C-6''); 117,1 (C-2', C-6'); 123,5 (C-4'''); 124,6 (C-2'', C-6''); 125,4 (C-3, C-5); 127,2 (C-1''); 127,3 (C-4''); 129,5 (C-3'', C-5''); 129,7 (C-3', C-5'); 129,8 (s, C-4'); 130,2 (C-3''', C-5'''); 137,6 (C-2, C-6); 142,9 (C-1'''); 148,6 (C-1').

*2,6-Difenil-1,4-bisz(p-tolil)-1,4-dihidropirazin (78)*: — IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3027, 2918, 2859, 1609, 1593, 1566, 1506, 1444, 1360, 1335, 1243, 1132, 1051, 810, 754, 692. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,99$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,69 (d, 2H, 2''',6'''-H); 6,78 (d, 2H, 2'-,6'-H); 6,88 (d, 2H, 3''',5'''-H); 7,10-7,30 (m, 10H, 3,3',3'',4'',5,5',5''-H); 7,74 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20,4$  ( $\text{CH}_3$ ); 20,6 ( $\text{CH}_3$ ); 117,1 (C-2', C-6'); 117,5 (C-2''', C-6'''); 124,4 (2C, C-2'', C-6''); 125,7; 126,2; 126,7; 127,8; 128,2; 129,4 (2C, C-3'', C-5''); 129,5 (C-3', C-5'); 130,1 (C-4'); 132,7 (C-4'''); 137,7 (C-2, C-6); 140,8 (C-1'''); 149,0 (C-1').

*1-(4-Trifluormetilfenil)-2,6-difenil-4-(p-tolil)-1,4-dihidropirazin (79)*: —IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3081, 3053, 3032, 2921, 2859, 1609, 1566, 1515, 1491, 1324, 1283, 1239, 1166, 1129, 1101, 1070, 1048, 858, 824, 807, 798, 771, 755, 690$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,09$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,71 (d, 2H, 2''',6'''-H); 6,90 (d, 2H, 3''',5'''-H); 6,96 (d, 2H, 3',5'-H); 7,05-7,30 (m, 10H, 2',3,3'',4'',5,5'',6'-H); 7,60 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20,6$  ( $\text{CH}_3$ ); 115,8 (C-2',C-6'); 118,0 (C-2''', C-6'''); 123,9 (C-2'',C-6''); 124,3 (C-3', C-5'); 126,4; 127,0; 128,5; 129,3 (C-3'', C-5''); 130,2 (C-3''', C-5'''); 133,7 (C-4'''); 136,6 (C-2, C-6); 140,5 (C-1'''); 153,6 (C-1').

*4-(4-Trifluormetilfenil)-2,6-difenil-1-(p-tolil)-1,4-dihidropirazin (81)*: —IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3060, 3031, 2925, 1611, 1582, 1569, 1506, 1447, 1363, 1323, 1248, 1196, 1154, 1117, 1071, 1045, 1008, 824, 812, 753, 690$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,15$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,75 (d, 2H, 2',6'-H); 6,84 (d, 2H, 3',5'-H); 7,15 (d, 2H, 2''',6'''-H); 7,27 (t, 2H, 4''-H); 7,38 (t, 4H, 3'',5''-H); 7,39 (s, 2H, 3,5-H); 7,57 (d, 2H, 3''',5'''-H); 7,73 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20,6$  ( $\text{CH}_3$ ); 114,5 (C-2''', C-6'''); 117,5 (C-2', C-

6'); 123,3 (C-3, C-5); 123,8 (C-4''',  $J_{CF}=32,7$  Hz); 124,7 (C-2'', C-6''); 127,0 (C-3''', C-5''',  $J_{CF}=3,6$ Hz); 127,5 (C-4''); 129,2 (C-3'', C-5''); 129,4 (C-3', C-5'); 130,06 (C-1''); 130,10 (C-4'); 136,7 (C-2, C-6); 144,3 (C-1'''); 147,1 (C-1').

*1,4-Bisz(4-trifluormetilfenil)-2,6-difenil-1,4-dihidropirazin (82)*: — IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3060, 3036, 1611, 1570, 1515, 1491, 1364, 1324, 1249, 1197, 1165, 1119, 1072, 1043, 1008, 824, 756, 693. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,83 (d, 2H, 2',6'-H); 7,20 (d, 2H, 2''',6'''-H); 7,27 (d, 2H, 3',5'-H); 7,31 (t, 2H, 4''-H); 7,42 (t, 4H, 3'',5''-H); 7,54 (s, 2H, 3,5-H); 7,60 (d, 2H, 3''',5'''-H); 7,71 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 115,5 (C-2''', C-6'''); 116,1 (C-2', C-6'); 122,1 (C-4',  $J_{CF}=32,3$  Hz); 124,5 (C-2'', C-6''); 124,6 (C-3, C-5); 125,1 (C-4''',  $J_{CF}=33,1$  Hz); 126,2 (C-3', C-5',  $J_{CF}=3,7$  Hz); 127,4 (C-3''', C-5''',  $J_{CF}=3,7$  Hz); 128,0 (C-4''); 128,4 (C-1''); 129,6 (C-3'', C-5''); 136,0 (C-2, C-6); 144,4 (C-1'''); 152,4 (C-1').

*4-(4-Trifluormetilfenil)-1,2,6-trifenil-1,4-dihidropirazin (80)*: — IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3059, 1611, 1595, 1582, 1569, 1519, 1492, 1447, 1364, 1323, 1300, 1247, 1196, 1163, 1116, 1071, 1047, 1009, 824, 759, 748, 690. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,79 (t, 1H, 4'-H); 6,82 (d, 2H, 2',6'-H); 7,03 (t, 2H, 3',5'-H); 7,17 (d, 2H, 2''',6'''-H); 7,29 (t, 2H, 4''-H); 7,39 (t, 4H, 3'',5''-H); 7,46 (s, 2H, 3,5-H); 7,58 (d, 2H, 3''',5'''-H); 7,74 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 114,7 (C-2''', C-6'''); 116,9 (C-2', C-6'); 120,5 (C-4'); 123,7 (C-3, C-5); 124,1 (C-4''',  $J_{CF}=32,3$  Hz); 124,6 (C-2'', C-6''); 127,1 (C-3''', C-5''',  $J_{CF}=3,7$  Hz); 127,6 (C-4''); 128,8 (C-3', C-5'); 129,2 (C-3'', C-5''); 129,6 (C-1''); 136,6 (C-2, C-6); 144,3 (C-1'''); 149,4 (C-1).

*1-(4-Trifluormetilfenil)-2,4,6-trifenil-1,4-dihidropirazin (76)*: — IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3057, 1611, 1598, 1581, 1515, 1500, 1446, 1360, 1327,1269, 1243, 1194, 1163, 1114, 1072, 1048, 1008, 826, 750, 690, 677, 664. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,89 (d, 2H, 2',6'-H); 7,12 (t, 1H, 4''-H); 7,20 (d, 2H, 2''',6'''-H); 7,25-7,32 (m, 4H, 3',4'',5'-H); 7,38-7,45 (m, 6H, 3'',3''',5'',5'''-H); 7,63 (s, 2H, 3,5-H); 7,71 (d, 4H, 2'',6''-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 115,6 (C-2', C-6'); 117,1 (C-2''', C-6'''); 121,5 (C-4',  $J_{CF}=32,7$  Hz); 123,89 (C-2'', C-6''); 123,94 (C-4'''); 125,1 (C-1''); 125,8 (C-3, C-5); 125,9



(C-3', C-5',  $J_{CF}=3,6$  Hz); 127,2 (C-4''); 129,3 (C-3'', C-5''); 129,9 (C-3''', C-5'''); 136,2 (C-2, C-6); 142,3 (C-1'''); 153,2 (C-1').

**Általános módszer az 1,2,5-triarilpirrolok előállítására (83, 92, 93, 94):** 1,4-difenilbután-1,4-dion [F23] (2,38 g, 10 mmol), és 10 mmol 4-szubsztituált-anilin keverékét ecetsavban (10 ml) melegítjük 70-80°C-on 1 órán át. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, majd a maradékot éterrel eldörzsöljük, a kapott szilárd nyersterméket ecetsavból átkristályosítva kapjuk a kívánt terméket. **83, 92** [F31] és **93** [F32] leírt vegyületek.

*1-(p-Klórfeńil)-2,5-difenilpirrol (83):* 20,6%, o.p.: 229-230°C. —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6,50$  (s, 2H, pirrol 3-H, 4-H); 6,97+7,08 (AB,  $J = 8,3$ , 4H, Ar-H); 7,09 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H, Ar-H); 7,20-7,25 (m, 8H, Ar-H). — MS (70 eV):  $m/z$  (%): 329 (100) [ $\text{M}^+$ ], 294 (16) [ $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ], 191 (40,8) [ $\text{M}^+ - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{CH}$ ], 165 (13,6), 139 (12,3), 77 (19,6), 51 (11,8), 44 (25,8)

*1,2,5-Trifenilpirrol (92):* 17,8%, o.p.: 235-236°C(ecetsav). IR és  $^1\text{H-NMR}$  adatok megegyezők az irodalmi értékekkel [F31].

*1-(p-Tolil)-2,5-difenilpirrol (93):* 21,6%, o.p.: 210-211°C (ecetsav). IR és  $^1\text{H-NMR}$  adatok megegyezők az irodalmi értékekkel [F32].

*1-(p-Trifluormetilfeńil)-2,5-difenilpirrol (94):* 28,9%, o.p.: 209-211°C (ecetsav). — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2900, 1680, 1592, 1448, 1400, 1384, 1376, 1368, 1352, 1224, 1180, 992, 776, 736, 696$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta = 6,50$  (s, 2H, pirrol 3-H, 4-H); 7,08 (d, 4H, 2'', 6''-H); 7,19-7,28 (m, 6H, 3'', 4'', 5''-H); 7,28 (d, 2H, 2', 6'-H); 7,66 (d, 2H, 3', 5'-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta = 111,5$  (C-2', C-6'); 126,8 (C-3', C-5',  $J_{CF} = 4,8$ Hz); 127,6 (C-4''); 129,0 (C-2'', C-6''); 129,7 (C-3'', C-5''); 130,7 (C-3, C-4); 134,0 (C-1''); 136,9 (C-2, C-5); 143,5 (C-1').

*1-(p-Klórfeńil)-3,4-difenilpirrol (84):* Az irodalomnak megfelelően [F29] dimetil-[1-(p-klórfeńil)-3,4-difenil-pirrol-2,5-dikarboxilát]-ot (2,9 g, 6,5 mmol) forralunk etanolban (110 ml) KOH (10,7 g, 0,19 mol) jelenlétében 4 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet

jeges hűtés mellett 0°C-on megsavanyítjuk cc. kénsavval (32,3 ml, 0,61 mol), és meghígítjuk etanollal (105 ml), a kapott elegyet 8 órán át forraljuk, majd számított mennyiségű NaOH-al (40,6 g, 1,02 mol) semlegesítjük. Az elegyet tört jégre (600 g) öntjük, a kivált terméket szűrjük, vízzel mossuk és ecetsavból átkristályosítjuk: 1,02 g (47,6%), o.p.: 147-149°C, (ir. o. p.: 145-146°C). — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3060, 1605, 1542, 1505, 1448, 1400, 1250, 1080, 1060, 945, 840, 795, 776, 700$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,16$  (s, 2H, pirrol 2-H, 5-H); 7,20-7,24 (m, 2H, Ar-H); 7,26-7,31 (m, 8H, Ar-H); 7,40-7,44 (m, 4H, Ar-H). — MS (70 eV):  $m/z$  (%): 329 (100) [ $\text{M}^+$ ], 191 (58,1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{CH}$ ], 165 (11,25).

**3,6-Difenilpiridazin (69):** A vegyület *Paal* és *Schulze* módszere szerint [F21] (*E*)-1,4-difenil-2-én-1,4-dionból [F20] kiindulva készült, hidrazin-hidrátal 45 percig ecetsavban forralva: 27,5%, o.p.: 218-220°C. —  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$  (232,16): elméleti C 82,77; N 12,06; mért C 81,90; N 11,83. — IR és  $^1\text{H-NMR}$  adatok megegyezők az irodalmi értékekkel [F33].

**3,6-Difenil-1,4-dihidropiridazin (99):** A vegyület *Baker* és *Hedges* [F22] módszere szerint 1,4-difenilbután-1,4-dionból [F23] kiindulva készült, hidrazin-hidrátal 95%-os etanolban nitrogén atmoszféra alatt forralva 12 órán át: 45%, o.p.: 146-148°C (toluol/hexán). — IR és  $^1\text{H-NMR}$  adatok megegyezők az irodalmi értékekkel [F22].

### **Besugárzások**

A besugárzások Pyrex készülékben Philips HPK 125 nagynyomású higanygőz lámpával történtek. Minden esetben 1,5 mmol kiinduló anyagot oldottunk 150 ml propán-2-olban ( $c=10^{-2}\text{M}$ ), hozzáadtunk számított mennyiségű (ekv.) száraz HCl-t (HCl-al telített propán-2-olt). Nitrogén gáz bevezetése mellett besugároztuk a reakcióelegyet, miközben a hőmérsékletet 20–30°C-on tartottuk. Időközönként mintákat (1 ml) véve a reaktorból, ezek HPLC-s vizsgálatával követtük a reakció lefutását. A HPLC-s elemzéshez a kalibrációkat a gyűrűszüküléssel képződött termékek autentikus mintáinak segítségével végeztük.

*3,6-Difenilpiridazin (69) besugárzása:* 232,30 mg (1,0 mmol) **69**-t propán-2-olban (150 ml) feloldjuk, az elegyet száraz HCl gázzal 0°C-on telítjük, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A kapott tiszta oldatot addig sugározzuk be, míg a kiinduló anyag eltűnik a reakcióelegyből (VRK, hexán/aceton 10:3). Szokásos feldolgozás után (lúgosítás, bepárlás, vizes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-s rendszerben extrakció, szárítás, bepárlás) a nyersterméket preparatív VRK lapon elválasztjuk (hexán/aceton 10:4 eluenssel) 39,4 mg (14,5%) 4-izopropil-3,6-difenilpiridazint (**70**) kapunk, o.p.: 108°C (ir. o.p.: 110°C). — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>); 3,20 (m, 1H, CH); 6,54 (s, 1H, 5-H); 7,10-7,70 (m, 8H, Ar-H); 8,12-8,17 (m, 2H, Ar-H). Az adatok az irodalmi NMR értékekkel [F34] korrelálnak.

*3,6-Difenil-1,4-dihidropiridazin (99) besugárzása:* A szokásos módon 0,315 g (1,35 mmol) **99**-t 30 órán át besugárzunk, feldolgozzuk, preparatív VRK lapon elválasztjuk (hexán/aceton 10:4 eluenssel) 39,0 mg (13,2%) 2,5-difenil-1*H*-pirrol-t kapunk főtermékként, o.p.: 142-143°C (ir. o.p.: 143-145°C [F35]). — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,62 (d, 2H, *J*=2,5 Hz, pirrol 3-H, 4-H); 7,25 (t, 2H, *J*=7,5 Hz, Ar-H); 7,41 (t, 4H, *J*=7,5 Hz, Ar-H); 7,56 (d, 4H, *J*=7,5 Hz, Ar-H); 8,67 (b, 1H, NH). Az adatok az irodalmi NMR adatokkal [F36] korrelálnak.

*1,4-Diaril-2,5-difenil-1,4-dihidropirazinok (73-82) besugárzása:* 1,0–1,5 mmol kiinduló anyagot 100-150 ml propán-2-olban oldunk, HCl-al telített propán-2-olt (11,17 mol/l) adunk hozzá ekvimoláris mennyiségben, nitrogén gázt vezetünk az elegybe. A besugárzási időtartamok 30-130 óra között voltak. Mintavétel (1 ml) 10 óránként történt a besugárzás során. A sötét reakciók időtartama 30 óra. A termékek retenciós ideje a következő: **83** (17,17 perc), **92** (9,02 perc), **93** (14,85 perc), **94** (29,73 perc).

**83 és 84 bomlásának összehasonlítása (HPLC-s vizsgálat):**

	<b>83</b>	<b>84</b>
72 óra állás után sósavas i-PrOH-ban	59%	97%
30 óra besugárzás után sósavas i-PrOH-ban	~0%	8%

## 6. Kísérleti rész (4. fejezethez)

*(3R,4S)-N-(p-Anizil)-3-fluor-3-metil-4-formil-azetidin-2-on (168)*: 3,6 g *(3R,4S,4'S)-N-(p-anizil)-3-fluor-3-metil-4-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolán-4'-il)-2-azetidínont* [B25] (11,65 mmol) 93 ml dietiléterben oldunk, szobahőfokon 5,5 g H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>-t (24,2 mmol) adagolunk hozzá részletekben. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőfokon tovább kevertetjük. A szervesen sót kiszűrjük, a szűrletet telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal négyszer mossuk, majd telített NaCl oldattal mossuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, vákuumban bepárolva 3,0 g nyers aldehidet kapunk.

*(3R,4S)-N-(p-Anizil)-3-fluor-3-metil-4-hidroximetil-azetidin-2-on (169)*: 3,0 g **168**-t (12,6 mmol) oldunk 35 ml MeOH-ban és az oldathoz 5°C-on kis részletekben 1,43 g NaBH<sub>4</sub>-t (37,9 mmol) adagolunk. Két óra kevertetés után még 0,50 g NaBH<sub>4</sub>-t adunk a reakcióelegyhez és tovább kevertetjük addig, míg a kiinduló anyag el nem fogy (~2 ó). Az oldatot pH=5-ig sósavval megsavanyítjuk, majd bepároljuk a reakcióelegyet. A bepárlási maradékot 30 ml vízzel meghígítjuk, 3×30 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat telített NaCl oldattal mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 2,2 g nyers terméket kapunk. A nyers alkoholt oszlopkromatográfiával tisztítva (hexán→hexán/etil-acetát 10:2) 1,65 g (54,8%) **169**-t kapunk, o.p.: 96-99°C. — <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 1,75 (d, 3H, J<sub>H-F</sub>=24 Hz, 3-CH<sub>3</sub>); 2,00-2,31 (br s, 1H, OH); 3,80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,90-4,30 (m, 3H, 4-H+CH<sub>2</sub>O); 6,90-7,42 (AB, 4H, J<sub>AB</sub>=9,3 Hz, Ar-H). — C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub> (239,08): elméleti C 60,24; H 5,90; N 5,85; mért C 60,34; H 6,07; N 5,90.

*(3R,4S)-N-(p-Anizil)-3-fluor-3-metil-4-metiloximetil-azetidin-2-on (170)*: 1,60 g **169**-t (6,7 mmol) 20 ml absz. piridinben feloldunk, az oldatot 0°C-ra lehűtjük 2,6 ml (33,5 mmol) metil-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőfokon kevertetjük. Miután a reakció lejátszódott, az oldatot 200 ml vízbe öntjük, majd 3×60 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> oldattal, 1n HCl oldattal, telített NaCl oldattal mossuk, majd MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva olajos nyers terméket kapunk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) és így 1,68 g **170**-t kapunk (79%). Olaj. — <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,75 (d, 3H,  $J_{H-F}$ =24 Hz, 3-CH<sub>3</sub>); 2,95 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4,20-4,65 (m, 3H, 4-H+CH<sub>2</sub>O); 6,90-7,38 (AB, 4H,  $J_{AB}$ =9,3 Hz, Ar-H). —C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>S (317,13): elméleti C 49,21; H 5,08; N 4,41; S 10,10; mért C 48,95; H 5,23; N 4,54; S 9,87.

(3*R*,4*S*)-3-Fluor-3-metil-4-meziloximetil-azetidin-2-on (**149**): 1,68 g **170**-t (5,3 mmol) feloldunk 90 ml CH<sub>3</sub>CN-ben, az oldatot jeges fürdővel lehűtjük, 0°C-on 5,81 g cérium(IV)-ammónium-nitrátot (10,6 mmol) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertetjük ezen a hőfokon (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 10:0,5). Miután a reakció lejátszódott az elegyet 200 ml vízzel meghígítjuk, majd 3×100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 75 ml NaHCO<sub>3</sub> oldattal (5%) mossuk, a vizes fázist visszamoszuk etil-acetáttal, majd az egyesített szerves fázisokat NaHSO<sub>3</sub> oldattal, NaHCO<sub>3</sub> oldattal és telített sóoldattal mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk és bepárolva 0,42 g **149**-t (37,5%) kapunk. Olaj. —<sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,70 (d, 3H,  $J_{H-F}$ =24 Hz, 3-CH<sub>3</sub>); 3,10 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,70-4,10 (m, 1H, 4-H); 4,30-4,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O); 6,10-6,60 (br s, 1H, NH). —C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>4</sub>S (211,07): elméleti C 34,12; H 4,77; N 6,63; S 15,18; mért C 33,87; H 4,75; N 6,74; S 15,41.

### *Általános eljárás a 2-izoxacefém vázas vegyületek előállítására, (143, 182, 183),*

#### **„A” módszer:**

Az *N*-szubsztituálatlan  $\beta$ -laktámot (**135, 148, 149**) (10,0 mmol) és a benzil-(2,3-dioxobutirát)-ot [B15] (11,0 mmol) feloldjuk 100 ml THF-ben. Trietil-amint (0,14 ml) adunk az oldathoz, és a reakcióelegyet szobahőfokon kevertetjük addig, míg a kiinduló anyag el nem fogy (0,5 ó). Az oldatot -25°C-ra lehűtjük és piridint (1,33 ml, 13,0 mmol) adunk hozzá. Tionil-kloridot (0,9 ml, 12,5 mmol) THF-ban (30 ml) oldva, az elegyet becsepegtetjük a fenti hőfokon és a reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük. Ezután hagyjuk felmelegedni szobahőfokra, majd a szilárd anyagot kiszűrjük, a kapott szűrletet szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot feloldjuk ecetsav (200 ml) és víz (30 ml) elegyében és az oldatot 4°C-ra hűtve 1 órán keresztül kevertetjük Zn porral (3,3 g). A szervetlen sókat kiszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A kapott maradékot feloldjuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és víz (160-160 ml) elegyében, a szerves fázist elválasztjuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk és

bepárolva olajos nyerstermékhez (**179**, **180** és **181**) jutunk (VRK, hexán/etil-acetát 6:5,  $R_{f179}=0,3$ ;  $R_{f180}=0,5$ ;  $R_{f181}=0,5$ ).

A kapott terméket feloldjuk 60 ml  $\text{CHCl}_3$ -ban és  $\text{Et}_3\text{N}$ -t (2,0 ml, 14,4 mmol) adva hozzá 2 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, az így nyert nyerstermékét oszlopkromatográfiával tisztítjuk ( $R^1=\text{H}$  ill. *i*-Pr, hexán/etil-acetát 10:0,1→10:2, VRK: hexán/etil-acetát 6:5,  $R_{f143}=0,6$ ;  $R_{f182}=0,8$ ;  $R^1=\text{CH}_3$ ,  $R^2=\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}$  10:0,1→10:1,5; VRK:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}$  10:1,  $R_{f183}=0,7$ ). A megfelelő  $R_f$  értékű frakciókat összegyűjtve és bepárolva kapjuk **143** (42,1%), **182** (45,5%), és **183** (20,1%) termékeket.

**Általános eljárás a 2-izoxacefém vázas vegyületek előállítására, (174, 175, 176), „B” módszer:**

Az *N*-szubsztituálatlan  $\beta$ -laktámot (**135,148,149**) (10,0 mmol) feloldjuk 75 ml benzolban, ródiium(II)-acetátot (0,5 mmol) adunk az oldathoz, majd forrás hőmérsékletig melegítjük az elegyet. *terc*-Butil-(2-diazo-3-oxo-butirát)-ot [B26] (60,0 mmol) feloldunk 30 ml benzolban és az elegyet kevertetés közben becsepegtetjük a reakcióelegybe. Az oldatot 30 perc forralás után szobahőfokra hűtjük, a ródiium(II)-acetátot kiszűrjük, a szűrletet szenezzük, vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk ( $R^1=\text{H}$  ill. *i*-Pr, hexán/etil-acetát 10:0,1→1:1, VRK: hexán/etil-acetát 6:5,  $R_{f171}=0,3$ ;  $R_{f172}=0,4$ ;  $R^1=\text{CH}_3$ ,  $R^2=\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}$  10:0,1→10:1,5; VRK:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}$  10:1,  $R_{f173}=0,2-0,5$ ). Az így megtisztított olajos terméket 25 ml  $\text{CHCl}_3$ -ban feloldjuk,  $\text{Et}_3\text{N}$ -t (1,4 eqv.) adunk hozzá és 2 órán át forraljuk. Az elegyet bepároljuk, a nyerstermékét oszlopkromatográfiával ( $R^1=\text{H}$  ill. *i*-Pr, hexán/etil-acetát 10:0,1→1:1, VRK: hexán/etil-acetát 6:5,  $R_{f174}=0,6$ ;  $R_{f175}=0,8$ ;  $R^1=\text{CH}_3$ ,  $R^2=\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}$  10:0,1→10:1,5; VRK:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton}$  10:1,  $R_{f176}=0,8$ ) kapjuk **174** (24,9%), **175** (10,3%), **176** (7,4%) termékeket.

*Benzil-(3-metil-2-izoxacefém-4-karboxilát)* (**143**) ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ) [B18]

— o.p.: 86-87°C (etil-acetát). — IR (KBr):  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}(\text{cm}^{-1}) = 1740, 1680$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,25$  (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 2,50-2,80 (m, 1H, 7- $\text{H}_A$ ); 3,30-3,80 (m, 3H, 7- $\text{H}_B$ +6- $\text{H}$ +1- $\text{H}_A$ ); 4,55-4,75 (m, 1H, 1- $\text{H}_B$ ); 5,28 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -O); 7,25-7,55 (m, 5H, Ar-H).

*terc-Butil-(3-metil-2-izoxacefém-4-karboxilát) (174)* ( $R^1 = R^2 = H$ )

— o.p.: 94-96°C (etil-acetát). — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3000, 1760, 1690, 1210, 1100, 1050$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,54$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,22 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 2,63+3,45 (ABX, 2H,  $J_{\text{gem}}=15,2$  Hz,  $J_{\text{vic}}=1,9$  és 4,8 Hz, 7- $\text{H}_2$ ); 3,53 (dddd, 1H,  $J_{\text{vic}}=1,9$ ; 4,8; 9,5 és 3,2 Hz, 6-H); 3,59+4,62 (ABX, 2H,  $J_{\text{gem}}=10,0$  Hz,  $J_{\text{vic}}=9,5$  és 3,2 Hz, 1- $\text{H}_2$ ).

*Benzil-(3-metil-7-izopropil-2-izoxacefém-4-karboxilát) (182)* ( $R^1 = i\text{Pr}$ ;  $R^2 = H$ )

— o.p.: 78°C (diizopropil-éter). — IR (KBr):  $\nu(\text{C=O})(\text{cm}^{-1}) = 1770, 1700$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,03+1,10$  (2d, 6H,  $J=6,6$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,19 (m, 1H,  $J_{\text{vic}}=6,6$  és 7,5 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,23 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 2,64 (dd, 1H,  $J=7,5$  és 2,0 Hz, 7-H); 3,27 (ddd, 1H,  $J=9,5$ ; 3,5 és 2,0 Hz, 6-H); 3,64+4,60 (2 dd, 2H,  $J_{\text{gem}}=10,5$  Hz,  $J_{\text{vic}}=9,5$  és 3,5 Hz, 1- $\text{H}_2$ ); 5,28 (s, 2H,  $\text{Ph-CH}_2\text{-O}$ ); 7,25-7,55 (m, 5H, Ar-H).

*terc-Butil-(3-metil-7-izopropil-2-izoxacefém-4-karboxilát) (175)* ( $R^1 = i\text{Pr}$ ;  $R^2 = H$ )

— o.p.: 82-85°C (etil-acetát). — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2990, 2972, 1760, 1720, 1250, 1050$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,04$  és 1,10 (2 d, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,53 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,17 (m, 1H,  $J_{\text{vic}} = 7,5$  és 7,0 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,19 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 2,63-2,65 (dd, 1H,  $J=7,5$  és 1,9 Hz, 7-H); 3,26-3,28 (ddd, 1H,  $J=10,0$ ; 3,6; 1,9 Hz, 6-H); 3,57-3,61 (m, 1H,  $J_{\text{gem}}=10,0$  Hz,  $J_{\text{vic}}=10,0$  Hz, 1- $\text{H}_A$ ); 4,58 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=10,0$  Hz,  $J_{\text{vic}}=3,6$  Hz, 1- $\text{H}_B$ ). —  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (281,11): elméleti C 64,04; H 8,24; N 4,98; mért C 64,37; H 8,35; N 4,94.

*Benzil-[(7R, 6S)-7-fluor-3,7-dimetil-2-izoxacefém-4-karboxilát] (183)*

( $R^1 = \text{Me}$ ;  $R^2 = \text{F}$ )

Olaj. —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,82$  (d, 3H,  $J_{\text{H-F}}=23,4$  Hz, 7- $\text{CH}_3$ ); 2,20 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,30 (ddd, 1H,  $J_{1-\text{Ha}}=9,6$  Hz,  $J_{1-\text{Hb}}=3,7$  Hz,  $J_{\text{H-F}}=3,9$  Hz, 6-H); 3,90 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}}=11,0$  Hz,  $J_{\text{vic}}=9,6$  Hz,  $J_{\text{H-F}}=11,4$  Hz, 1- $\text{H}_A$ ); 4,67 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=11,0$  Hz,  $J_{\text{vic}}=3,7$  Hz, 1- $\text{H}_B$ ); 5,55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,36-7,38 (m, 5H, Ar-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,00$  (C-3- $\text{CH}_3$ ); 20,62 (d,  $J_{\text{C-F}}=25$  Hz, C-7- $\text{CH}_3$ ); 53,30 (d,  $J_{\text{C-F}}=23,0$  Hz, C-6); 65,62 (d,  $J_{\text{C-F}}=9,2$  Hz, C-1); 78,08 (C- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 102,70 (d,  $J_{\text{C-F}}=215,0$  Hz, C-7); 106,00 (C-3); 127,21 (C<sub>2</sub>- és C<sub>6</sub>-Ph); 127,89 (C<sub>4</sub>-Ph); 128,56 (C<sub>3</sub>- és C<sub>5</sub>-Ph); 141,08 (C<sub>1</sub>-Ph);

153,30 (C-4); 164,65 (CON); 169,69 (COO). —C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub> (305,11): elméleti C 62,95; H 5,28; N 4,59; mért C 62,78; H 5,35; N 4,43.

*terc-Butil-[(7R, 6S)-7-fluor-3,7-dimetil-2-izoxacefém-4-karboxilát] (176)*

(R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = F)

Olaj. — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,81 (d, 3H, J<sub>H-F</sub> = 23,45 Hz, 7-CH<sub>3</sub>); 2,22 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>); 3,55 (ddd, 1H, J<sub>1-Ha</sub> = 9,4 Hz, J<sub>1-Hb</sub> = 3,7 Hz, J<sub>H-F</sub> = 3,9 Hz, 6-H); 3,96 (ddd, 1H, J<sub>gem</sub> = 11,0 Hz, J<sub>vic</sub> = 9,4 Hz, J<sub>H-F</sub> = 1,4 Hz, 1-H<sub>A</sub>); 4,56 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 11,0 Hz, J<sub>vic</sub> = 3,7 Hz, 1-H<sub>B</sub>). — <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17,95 (C-3-CH<sub>3</sub>); 18,75 (d, J<sub>C-F</sub> = 25,3 Hz, C-7-CH<sub>3</sub>); 28,00 (C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 53,24 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,9 Hz, C-6); 65,50 (d, J<sub>C-F</sub> = 9,2 Hz, C-1); 81,91 (C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 102,75 (d, J<sub>C-F</sub> = 215,1 Hz, C-7); 106,90 (C-3); 154,95 (C-4); 163,70 (d, J<sub>C-F</sub> = 26,4 Hz, CON); 171,62 (COO). —C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub> (271,08): elméleti C 57,56; H 6,69; N 5,16; mért C 57,38; H 6,81; N 5,01.

*Dimetil- $\{N$ -(4-metoxifenil)- $N$ -[(2S,3R)-3-acetoxi-2-brómbutiril]-aminomalonát} (186):*

7,3 g (30 mmol) (2S,3R)-3-acetoxi-2-brómvajsav-kloridot (**185**) [B29] és 7,59 g (30 mmol) dimetil- $\{N$ -(4-metoxifenil-amino-malonát)-ot (**150**) [B22] 25 ml absz. toluolban feloldunk, a reakcióelegyet 2 napon át 80°C-on melegítjük (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 10:0,5; R<sub>f150</sub> = 0,8; R<sub>f186</sub> = 0,6). Az elegyet leszűrjük, a szűrletet vízzel, tel. NaHCO<sub>3</sub> oldattal mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 13,12 g (94,9%) olajat kapunk. A további reakciókhoz a terméket egyéb tisztítás nélkül használjuk fel. Analitikára kis mintát flash kromatografálunk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 10:1). Olaj. — IR (KBr): ν(cm<sup>-1</sup>) = 1720(ν<sub>CO</sub>), 1640(ν<sub>CON</sub>), 1200 és 1000(ν<sub>COC</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,30 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>); 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,64+3,75+3,81 (3s, 9H, 3×OCH<sub>3</sub>); 4,07 (d, 1H, J = 9,3 Hz, CHBr); 5,10-5,50 (m, 1H, CHOAc); 6,80-7,45 (AA'BB', 4H, J<sub>AB</sub> = 8,8 Hz, Ar-H). — [α]<sub>D</sub> = +90°.

*Dimetil-(αR,3R)-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2,2-dikarboxilát]*

**(187)**: 4,61 g (10mmol) dimetil- $\{N$ -(4-metoxifenil)- $N$ -[(2S,3R)-3-acetoxi-2-bróm-butiril]-aminomalonát}-ot (**186**) feloldunk 30 ml benzolban, az oldatba 15-20°C-on gyenge hűtés mellett becsepegtetjük a 1,57 ml (10,5 mmol) DBU (1,8-diazabiciklo-[5.4.0]undecén) 4,2 ml benzollal készült oldatát. Egy éjszakán át kevertetjük (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:1,



$R_{f186}=0,8$ ;  $R_{f187}=0,6$ ), majd a DBU·HBr-t kiszűrjük, etil-acetáttal mossuk, a szűrletet 10%-os sósavval, tel. NaHCO<sub>3</sub> oldattal, vízzel, tel. NaCl oldattal mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 3,49 g (98,1%) olajat kapunk. A további reakciókhoz a terméket egyéb tisztítás nélkül használjuk fel. Analitikára kis mintát flash kromatografálunk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:0.5). Olaj. — IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1750, 1720( $\nu_{CO}$ ), 1200, 1000( $\nu_{COC}$ ). — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,47 (d, 3H,  $J=6,6$  Hz, CH<sub>3</sub>); 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,72 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>O); 3,92 (d, 1H,  $J=2,7$  Hz, 3-H); 5,04-5,40 (m, 1H, CH-O); 6,70-7,48 (AA'BB', 4H,  $J_{AB}=8,8$  Hz, Ar-H). —  $[\alpha]_D = -97^\circ$ . — C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub> (379,37): elméleti C 56,99; H 5,58; N 3,69; mért C 56,89; H 5,56; N 3,77.

( $\alpha R,3R$ )-[3-(1-Acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-2-metoxikarbonil-4-oxo-azetidín-2-karbonsav] (**188**): 12,95 g (34 mmol) dimetil-( $\alpha R,3R$ )-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2,2-dikarboxilát]-ot (**187**) feloldunk 16 ml piridinben, 5°C-on becsepegtetünk 34 ml 1n NaOH oldatot (34 mmol). Rövid kevertetés és egy éjszakai hűtőszekrényben állás után (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:2,  $R_{f187}=0,7$ ;  $R_{f188}=0,05$ ) 19,5 ml tel. NaHCO<sub>3</sub> oldattal meghígítjuk, 2×35 ml etil-acetáttal mossuk, a vizes fázist NaCl-al telítjük, hűtés közben cc. HCl-al megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist tel. NaCl oldattal visszamoszuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 10,1 g (81,4%) szilárd terméket kapunk. A következő reakciókhoz a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. Analitikára kis mintát preparatív VRK-al tisztítunk (Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> 20×20cm, 2mm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:3). — o.p.: 103°C. — IR (KBr):  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) = 3700-3400( $\nu_{OH}$ ), 1750-1700(br,  $\nu_{CO}$ ), 1220, 1000( $\nu_{COC}$ ). — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,45 (d, 3H,  $J=6,0$  Hz, CH<sub>3</sub>); 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,72 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>O); 3,90 (d, 1H,  $J=3,0$  Hz, 3-H); 5,00-5,40 (m, 1H, CHO); 6,65-7,45 (AA'BB', 4H,  $J_{AB}=9,0$  Hz, Ar-H); 9,67 (br s, 1H, COOH). —  $[\alpha]_D = -20,9^\circ$ . — C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub> (365,34): elméleti C 55,88; H 5,24; N 3,83; mért C 55,62; H 4,98; N 3,53.

cisz/transz-Metil-( $\alpha R,3R$ )-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2-karboxilát] (**189ab**): 10,02 g (27,4 mmol) ( $\alpha R,3R$ )-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-2-metoxikarbonil-4-oxo-azetidín-2-karbonsav]-at (**188**) feloldunk 28 ml  $\alpha$ -pikolinban, 150°C-os olajfürdőn 1,5 órát forraljuk (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:2,  $R_{f188}=0,05$ ;  $R_{f189}=0,7$ ), ezután az elegyet bepároljuk, 135 ml etil-acetátot adunk hozzá, 50 ml 10%-os

HCl-al, tel. NaHCO<sub>3</sub> oldattal, tel. NaCl oldattal mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 6,35 g (72,2%) szilárd anyagot kapunk. A következő reakcióban a nyers *cisz/transz*-észter keveréket használjuk fel.

*cisz/transz*-Metil-( $\alpha R, 3R$ )-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2-karboxilát] (**189ab**) redukciója: 31,37 g (97,7 mmol) *cisz/transz*-metil-( $\alpha R, 3R$ )-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2-karboxilát]-ot (**189ab**) feloldunk 420 ml *terc*-butilalkoholban, 18,48 g (488,5 mmol) NaBH<sub>4</sub>-t adunk hozzá, majd 3 órát 18-20°C-on kevertetjük a reakcióelegyet. Ezután bepároljuk az elegyet, majd a maradékot 200 ml etil-acetáttal szuszpendáljuk, az oldhatatlan sókat kiszűrjük, etil-acetáttal jól átmoszuk, a szűrletet tel. NaCl oldattal (3×150 ml) mossuk, a vizes fázist etil-acetáttal visszarázzuk, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 28,54 g szilárd anyagot kapunk. A *cisz*-észtert és *transz*-alkoholt flash kromatográfiával (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:1 VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:2, R<sub>f189a</sub>=0,7; R<sub>f190b</sub>=0,1) elválasztjuk:

*cisz* -Metil-( $\alpha R, 3R$ )-[3-(1-acetoxietil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-azetidín-2-karboxilát] (**189a**): 16,29 g (51,9%), o.p.: 179-180°C. — IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1720(\nu_{\text{CO}}), 1230, 1010(\nu_{\text{COC}})$ . — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,49$  (d, 3H,  $J=6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>); 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,71 (dd, 1H,  $J_{\text{cisz}}=6,5$  Hz,  $J_{\alpha\text{-H}}=3,0$  Hz, 3-H); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,60 (d, 1H,  $J_{\text{cisz}}=6,5$  Hz, 4-H); 5,26 (m, 1H,  $J=6,5$  Hz,  $J_{3\text{-H}}=3,0$  Hz,  $\alpha$ -H); 6,89 (m, 2H,  $J_{\text{orto}}=9$  Hz, Ar-H); 7,31 (m, 2H,  $J_{\text{orto}}=9,0$  Hz, Ar-H). —  $[\alpha]_{\text{D}} = -141,5^{\circ}$ . — C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (321,33): elméleti C 59,81; H 5,96; N 4,36; mért C 59,85; H 5,86; N 4,43.

*transz*-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-Acetoxietil)-4-hidroximetil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-2-on (**190b**): 7,31g (25,5%). Olaj. — IR (film):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3600-3200(\nu_{\text{OH}}), 1740, 1710(\nu_{\text{CO}}), 1230, 1010(\nu_{\text{COC}})$ . — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,43$  (d, 3H,  $J_{\alpha\text{-H}}=6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>); 1,90 (br s, 1H, OH); 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,46 (m, 1H,  $J_{\text{vic}}=4,6$  Hz,  $J_{\text{transz}}=2,5$  Hz, 3-H); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,98 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+4-H); 5,31 (m, 1H,  $J=6,5$  Hz,  $J=4,5$  Hz,  $\alpha$ -H); 6,89 (m, 2H,  $J_{\text{orto}}=9,0$  Hz, Ar-H); 7,35 (m, 2H,  $J_{\text{orto}}=9,0$  Hz, Ar-H). —  $[\alpha]_{\text{D}} = +43,7^{\circ}$ . — C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (293,32): elméleti C 61,42; H 6,53; N 4,48; mért C 61,23; H 6,50; N 4,67.

*transz-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-Acetoxyetil)-1-(4-metoxifenil)-4-meziloximetil-azetidin-2-on (191)*: 7,31 g (25 mmol) *transz-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-acetoxyetil)-4-hidroxyetil-1-(4-metoxifenil)-azetidin-2-on-t (190b)* feloldunk 38 ml piridinben, sós-jeges hűtés közben 3,42 g (31,3 mmol) metán-szulfonil-kloridot csepegtetünk be az oldatba. Két órán át kevertetjük ezen a hőfokon (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 1:1, R<sub>f190b</sub>=0,6; R<sub>f191</sub>=0,7), majd a reakcióelegyhez 45 ml vizet és 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t adunk. A szerves fázist 3×45 ml 10%-os HCl-al, 3×45 ml vízzel mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepároljuk és a kapott nyersterméket (8,03 g) flash kromatografáljuk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>→CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 10:1) 7,08 g (76,4%) **191**-t kapunk. Olaj. — IR (film):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1740, 1720(\nu_{\text{CO}}), 1330, 1160(\nu_{\text{SO}_2}), 1230, 1010(\nu_{\text{COC}})$ . — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,36$  (d, 3H,  $J_{\alpha\text{-H}}=6,4$  Hz,  $\beta\text{-CH}_3$ ); 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,88 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,39 (dd, 1H,  $J_{\alpha\text{-H}}=3,8$  Hz,  $J_{4\text{-H}}=3,0$  Hz, 3-H); 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4,08 (m, 1H,  $J_{3\text{-H}}=3,0$  Hz, 4-H); 4,44+4,50 (ABdd, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,25 (qd, 1H,  $J_{\beta\text{-CH}_3}=6,4$  Hz,  $J_{3\text{-H}}=3,8$  Hz,  $\alpha\text{-H}$ ); 6,60 (s, 1H, NH). —  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57,6^\circ$ . — C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S (371,52): elméleti C 51,74; H 5,70; N 3,77; S 8,63 mért C 51,58; H 5,70; N 3,88; S 8,68.

*transz-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-Acetoxyetil)-4-meziloximetil-azetidin-2-on (192)*: 5,68g (15,3mmol) *transz-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-acetoxyetil)-1-(4-metoxifenil)-4-meziloximetil-azetidin-2-on-t (191)* feloldunk 150 ml acetonitrilben, sós-jeges hűtés mellett –10°C és 0°C között két óra alatt becsepegtetjük 25,2 g (45,5 mmol) cérium(IV)-ammónium-nitrát 270 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet a kiindulási anyag elfogyásáig (1 ó) ezen a hőmérsékleten kevertetjük. (VRK CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etil-acetát 1:1, R<sub>f191</sub>=0,7; R<sub>f192</sub>=0,2). Ezután az elegyet 450 ml vízzel hígítjuk, majd 3×325 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 185 ml 5%-os NaHCO<sub>3</sub> oldattal mossuk, amit 85 ml etil-acetáttal visszarázunk. Az egyesített szerves fázisokat 325 ml 10%-os NaHSO<sub>3</sub> oldattal addig rázzuk, míg csaknem elszíntelenedik. A szerves fázist 185 ml 5%-os NaHCO<sub>3</sub> oldattal, 185 ml tel. NaCl oldattal mossuk, MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, bepárolva 3,81 g (94,0%) szilárd anyagot kapunk, o.p.: 65°C.—IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3700\text{-}3400(\nu_{\text{NH}}), 1750, 1720(\nu_{\text{CO}}), 1330, 1160(\nu_{\text{SO}_2}), 1230, 1020(\nu_{\text{COC}})$ . — <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,40$  (d, 3H,  $J_{\alpha\text{-H}}=6,5$  Hz,  $\beta\text{-CH}_3$ ); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,09 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,25 (dd, 1H,  $J_{\alpha\text{-H}}=4,5$  Hz,  $J_{4\text{-H}}=2,5$  Hz, 3-H); 3,80 (ddd, 1H,  $J_{3\text{-H}}=2,5$  Hz,  $J_{\text{Ha}}=3,7$  Hz,  $J_{\text{Hb}}=6,3$  Hz, 4-H); 4,28+4,40 (ABdd, 2H,  $J_{\text{AB}}=10,7$  Hz,  $J_{4\text{-H}}=3,7$  Hz, ill. 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>); 5,24 (qd, 1H,  $J_{\beta\text{-CH}_3}=6,5$  Hz,  $J_{3\text{-H}}=3,7$  Hz,  $\alpha\text{-H}$ ); 6,60 (s,

1H, NH). —  $[\alpha]_D = -21,6^\circ$ . —  $C_9H_{15}NO_6S$  (265,29): elméleti C 40,75; H 5,70; N 5,28; S 12,09 mért C 40,60; H 5,71; N 5,33; S 11,94.

*terc*-Butil- $\{2$ -[*transz*-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-acetoxietil)-4-meziloximetil-2-oxo-1-azetidinil]-3-hidroxi-2-butenoát} (**193**): 2,41 g (9,1 mmol) *transz*-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-acetoxietil)-4-meziloximetil-azetidin-2-on-t (**192**) feloldunk 77 ml benzolban, hozzáteszünk 200 mg (0,45 mmol) ródiium(II)-acetátot és az elegyet felforraljuk. Melegítés közben hozzáadagoljuk 30 perc alatt a 10,04 g (54,6 mmol) *terc*-butil-(2-diazo-3-oxo-buirát)-ot [B26] 12 ml benzolban feloldva, még 30 percig forraljuk, lehülés után szenezzük, szűrjük, bepároljuk. (VRK  $CH_2Cl_2$ /etil-acetát 1:1,  $R_{f192}=0,2$ ;  $R_{f193}=0,8$ ). A kapott 10,86 g olajat flash kromatografáljuk ( $CH_2Cl_2$ /etil-acetát 4:1 $\rightarrow$ 1:1) 1,7 g (44,4%) terméket kapunk. Olaj. —  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,20$ -1,60 (m, 15H,  $CH_3$ ); 2,00 (s, 3H,  $CH_3CO$ ); 3,00 (s, 3H,  $SO_2CH_3$ ); 3,25 (dd, 1H, 3-H); 4,05 (ddd, 1H, 4-H); 4,30+4,40 (ABdd, 2H,  $CH_2$ ); 5,20 (qd, 1H,  $\alpha$ -H); 12,55 (s, 1H, OH).

*terc*-Butil-[( $\alpha R, 6R, 7R$ )-7-(1-acetoxietil)-3-metil-2-izoxacefém-4-karboxilát] (**194**): 1,07 g (4 mmol) *terc*-butil- $\{2$ -[*transz*-( $\alpha R, 3R$ )-3-(1-acetoxietil)-4-meziloximetil-2-oxo-1-azetidinil]-3-hidroxi-2-butenoát}-ot (**193**) 20 ml  $CHCl_3$ -ban oldunk, 0,68 ml (4,8 mmol)  $Et_3N$ -t adunk az oldathoz. Két órán át forraljuk, majd még 0,68 ml  $Et_3N$ -t adva a reakcióelegyhez további egy órán át forraljuk. (VRK  $CH_2Cl_2$ /etil-acetát 1:1,  $R_{f193}=0,8$ ;  $R_{f194}=0,9$ ). Az elegyet bepároljuk, a kapott 2,35 g olajat flash kromatografálva ( $CH_2Cl_2$ /etil-acetát 4:1 $\rightarrow$ 1:1) 0,52 g (40,2%) szilárd anyagot kapunk, o.p.: 110°C. — IR (KBr):  $\nu(cm^{-1}) = 1780, 1740, 1700(\nu_{CO}), 1230, 1010(\nu_{COC})$ . —  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,42$  (d, 3H,  $J_{\alpha-H}=6,5$  Hz,  $\beta-CH_3$ ); 1,53 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 2,08 (s, 3H,  $CH_3CO$ ); 2,20 (s, 3H, 3- $CH_3$ ); 3,08 (dd, 1H,  $J_{\alpha-H}=4,4$  Hz,  $J_{6-H}=2,0$  Hz, 7-H); 3,40 (ddd, 1H,  $J_{7-H}=2,0$  Hz,  $J_{1-Ha}=3,6$  Hz,  $J_{1-Hb}=9,4$  Hz, 6-H); 3,62+4,61 (ABdd, 2H,  $J_{AB}=10,5$  Hz,  $J_{6-H}=3,6$  Hz ill. 9,4 Hz, 1- $CH_2$ ); 5,34 (qd, 1H,  $J_{\beta-Me}=6,5$  Hz,  $J_{7-H}=4,4$  Hz,  $\alpha$ -H). —  $[\alpha]_D = -155,8^\circ$ .

( $\alpha R, 6R, 7R$ )-7-(1-Acetoxietil)-3-metil-2-izoxacefém-4-karbonsav (**195**) : Vizmentes körülmények között, nitrogén atmoszféra alatt 4 ml anizolban feloldunk 0,15 g (1,12

mmol)  $\text{AlCl}_3$ -t,  $-10^\circ\text{C}$ -on beadagoljuk az 52 mg (0,16 mmol) *terc*-butil-[( $\alpha R,6R,7R$ )-7-(1-acetoxietil)-3-metil-2-izoxacefém-4-karboxilát] (**194**) 0,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban készült oldatát. 50 perc kevertetés után (VRK  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /etil-acetát 1:1,  $R_{f194}=0,9$ ;  $R_{f195}=0,1$ ) 3 ml 1n HCl oldattal megsavanyítjuk, majd  $3 \times 5$  ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat tel. NaCl oldattal mossuk,  $\text{MgSO}_4$ -on szárítjuk, bepárolva 40 mg nyersterméket kapunk. Preparatív VRK lapon (Kieselgel 60 PF<sub>254</sub>,  $20 \times 20$ cm, 2mm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /etil-acetát 1:1) tisztítva 15,3 mg (35,5%) terméket kapunk. Olaj. — IR (film):  $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3700$ - $3300(\nu_{\text{OH}})$ , 1780, 1750( $\nu_{\text{CO}}$ ), 1240, 1020( $\nu_{\text{COC}}$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,45$  (d, 3H,  $J_{\alpha\text{-H}}=6,5$  Hz,  $\beta\text{-CH}_3$ ); 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,32 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,22 (dd, 1H,  $J_{\alpha\text{-H}}=4,1$  Hz,  $J_{6\text{-H}}=2,1$  Hz, 7-H); 3,51 (ddd, 1H,  $J_{7\text{-H}}=2,1$  Hz,  $J_{1\text{-Ha}}=3,6$  Hz,  $J_{1\text{-Hb}}=9,5$  Hz, 6-H); 3,62+4,61 (ABdd, 2H,  $J_{\text{AB}}=10,5$  Hz,  $J_{6\text{-H}}=3,6$  Hz ill. 9,5 Hz, 1- $\text{CH}_2$ ); 5,34 (qd, 1H,  $J_{\beta\text{-Me}} = 6,5$  Hz,  $J_{7\text{-H}}=4,1$  Hz,  $\alpha\text{-H}$ ).

## Irodalomjegyzék

- [F1] Nagy J., Nyitrai J., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1982**, 109 (1), 1,
- [F2] J. Nagy, J. Nyitrai, P. Kolonits, K. Lempert, A. Gergely, L. Párkányi, A. Kálmán, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1988**, 3267
- [F3] Nagy J., Nyitrai J., Lempert K., Fekete J., Kocsi E., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1990**, 127 (5), 733
- [F4] a.) P. Beak, W. R. Messer, *The Photochemistry of Heteroaromatic Nitrogen Compounds*, Vol. 2. of *Organic Photochemistry*. Ed. by O. L. Chapman, **1969**, M. Dekker, USA
- b.) A. Lablache-Combier, *Photoisomerization of Six-membered Heterocyclic Compounds*. Chapter 4. of *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. by O. Buchardt, **1976**, J. Wiley & Sons Inc., USA
- c.) S. T. Reid, *The Photochemistry of Heterocycles*, Vol. 11. of *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. by A. R. Katritzky, A. J. Boulton, **1970**, Academic Press, USA
- d.) S. T. Reid, *The Photochemistry of Nitrogen-Containing Heterocycles*, Vol. 30. of *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. by A. R. Katritzky, **1982**, Academic Press, USA
- [F5] G. Wettermark, *Photochemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond*, *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. by O. Buchardt, **1976**, J. Wiley & Sons Inc., USA
- [F6] J. Nagy, R. Rapp, M. Alexovics, D. Döpp, J. Nyitrai, U. Záhorszky, H. Röttele, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1993**, 661
- [F7] P. S. Mariano, *Electron Transfer Photochemistry of Iminium Cations*, Part C, Ed. of M. A. Fox, M. Chanon, **1988**, Elsevier, Amsterdam, p.372
- [F8] D. G. Whitten, *Photoreduction and Photoaddition Reactions of Heterocyclic Compounds*, Chapter 8. of *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. by O. Buchardt, **1976**, J. Wiley & Sons Inc., USA
- [F9] T. V. Saraswathi, V. R. Srinivasan, *Tetrahedron*, **1977**, 33(9), 1043
- [F10] P. V. Laakso, R. Robinson, H. P. Vandrewala, *Tetrahedron*, **1957**, 1, 103
- [F11] C. M. Atkinson, H. D. Cossey, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1805
- [F12] C. Giordano, A. Belli, *Synthesis*, **1975**, 3, 167

- [F13] E. W. Cottman, R. B. Moffett, S. M. Moffett, *Proc. Ind. Acad. Sci.*, **1938**, 47, 124
- [F14] H. Lettau, *Z. Chem.*, **1971**, 11, 10
- [F15] E. A. Stock, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 452
- [F16] J. Nagy, Z. Madarász, R. Rapp, Á. Szöllösy, J. Nyitrai, D. Döpp, *J. Prakt. Chem.*, **2000**, 3, 342
- [F17] P. Scheiner, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 199
- [F18] P. Scheiner, J. F. Dinda, *Tetrahedron*, **1970**, 26, 2619
- [F19] H. L. Nyquist, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 784
- [F20] R. E. Lutz, *Org. Synth.*, Vol.3., 248
- [F21] C. Paal, H. Schulze, *Chem. Ber.*, **1900**, 33, 3795
- [F22] J. Baker, W. Hedges, J. W. Timberlake, L. M. Trefonas, *J. Het. Chem.*, **1983**, 20, 855
- [F23] R. E. Lutz, F. S. Palmer, L. Love, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 1953
- [F24] J. Nagy, A. Horváth, Á. Szöllösy, J. Nyitrai, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 3, 685
- [F25] L. Kaplan, J. W. Pavlik, K. E. Wilzbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3283
- [F26] R. M. Cowper, L. H. Davidson, *Org. Synth.*, Vol. 1., 480
- [F27] R. R. Schmidt, M. Dimmler, P. Hemmerich, *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 2395
- [F28] J. L. Fourrey, J. Beauhaire, C. W. Yuan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1987**, 1841
- [F29] K. Dimroth, U. Pintschovius, *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, 639, 102
- [F30] Y. Sakaino, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1971**, 92, 365
- [F31] J. M. Patterson, S. Soeding, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2057
- [F32] K. E. Schulte, J. Reisch, H. Walker, *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 98
- [F33] A. Padwa, A. Rodriguez, M. Tohidi, T. Fukanaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 933
- [F34] H. E. Zimmerman, W. Eberbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3970
- [F35] A. Kreutzberger, H. Kalter, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 554
- [F36] C. Francesca, M. L. Gelmi, P. Trimarco, *Tetrahedron*, **1998**, 54(21), 5763
- [F37] Z. Madarász, Cs. Hertelendi, J. Nagy, J. Fekete, M. Kajtár-Peredy, J. Nyitrai, *Acta Chim. Hung.-Models in Chemistry*, **1999**, 136(4), 393

- [B1] W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, *Angew. Chem.*, **1985**, *97*, 183
- [B2] Tőke L., Szeghy L., *Gyógyszerkémia*, **1992**, Tankönyvkiadó, Budapest
- [B3] R. A. Bonomo, D. Shlaes, *Infections in Medicine*, **1992**, *11*, 48
- [B4] C. Reading, M. Cole, *Antimicrob. Agents Chemoter.*, **1977**, *11*, 852
- [B5] A. R. English, J. A. Retsema, A. E. Girard, *Antimicrob. Agents Chemoter.*, **1978**, *14*, 414
- [B6] G. Albers-Shönberg, B. H. Arison, O. D. Hensens, J. Hirshfield et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6491
- [B7] a.) C. M. Cimarusti, R. B. Sykes, *Med. Res. Rev.*, **1984**, *4*, 1  
b.) C. M. Cimarusti, R. B. Sykes, *Drugs of the Future*, **1988**, *13(12)*, 1084
- [B8] a.) T. W. Doyle, B. Belleau, B. Y. Luh, T. T. Conway et al., *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 484  
b.) T. W. Doyle, J. L. Douglas, B. Belleau, T. T. Conway et al., *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2508
- [B9] T. T. Conway, G. Lim, J. L. Douglas, M. Menard et al., *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 1335
- [B10] T. W. Doyle, J. L. Douglas, B. Belleau, J. Meunier et al., *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 2873
- [B11] D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Hoffmann et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2353
- [B12] G. I. Georg, J. Kant, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 692
- [B13] Z. Bernstein, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron*, **1977**, *33(8)*, 881
- [B14] H. Maruyama, M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 3264
- [B15] Z. Greff, Z. Horváth, J. Nyitrai, M. Kajtár-Peredy, J. Brlik, *J. Chem. Res.(S)*, **1990**, 170, *J. Chem. Res.(M)*, **1990**, 1201
- [B16] R. W. Ratcliffé, T. N. Salzman, B. G. Christensen, *Tetrahedron Letters*, **1980**, *21*, 31
- [B17] M. Hrytsak, T. Drust, *Heterocycles*, **1987**, *26(9)*, 2393
- [B18] Z. Tombor, Z. Greff, J. Nyitrai, M. Kajtár-Peredy, *Liebigs Ann.*, **1995**, 825
- [B19] T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo et al., *Tetrahedron Letters*, **1979**, *30*, 2793



- [B20] S. Coulton, I. Francois, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 3117
- [B21] H. P. Gallus, A. K. Macbeth, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1810
- [B22] B. G. Chatterjee, R. F. Abdulla, *Z. Naturforsch., Teil. B*, **1969**, 24, 1120
- [B23] D. R. Kronenthal, C. Y. Han, M. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2765
- [B24] J. S. Elder, J. Mann, J. Walsh, *Tetrahedron*, **1985**, 41(15), 3117
- [B25] J. T. Welch, K. Araki, R. Kaweckki, J. A. Wichtowski, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2454
- [B26] M. Regitz, J. Hocker, A. Liedhegener, *Org. Synth.*, Vol. 5., 179
- [B27] A. Cornelius, P. László, *Synthesis*, **1985**, 909
- [B28] Y. Shimahigashi, M. Waki, N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52(3), 949
- [B29] a.) M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Tetrahedron Letters*, **1980**, 21, 4473  
b.) M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Tetrahedron*, **1982**, 38(23), 3457
- [B30] Z. Madarász, I. Németh, P. Toscano, J. Welch, J. Nyitrai, *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 8303
- [B31] Z. Madarász, J. Nyitrai, *Synthesis*, **2001**, publikálás alatt