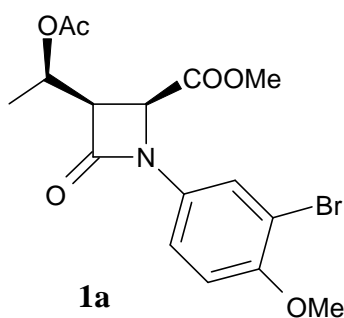
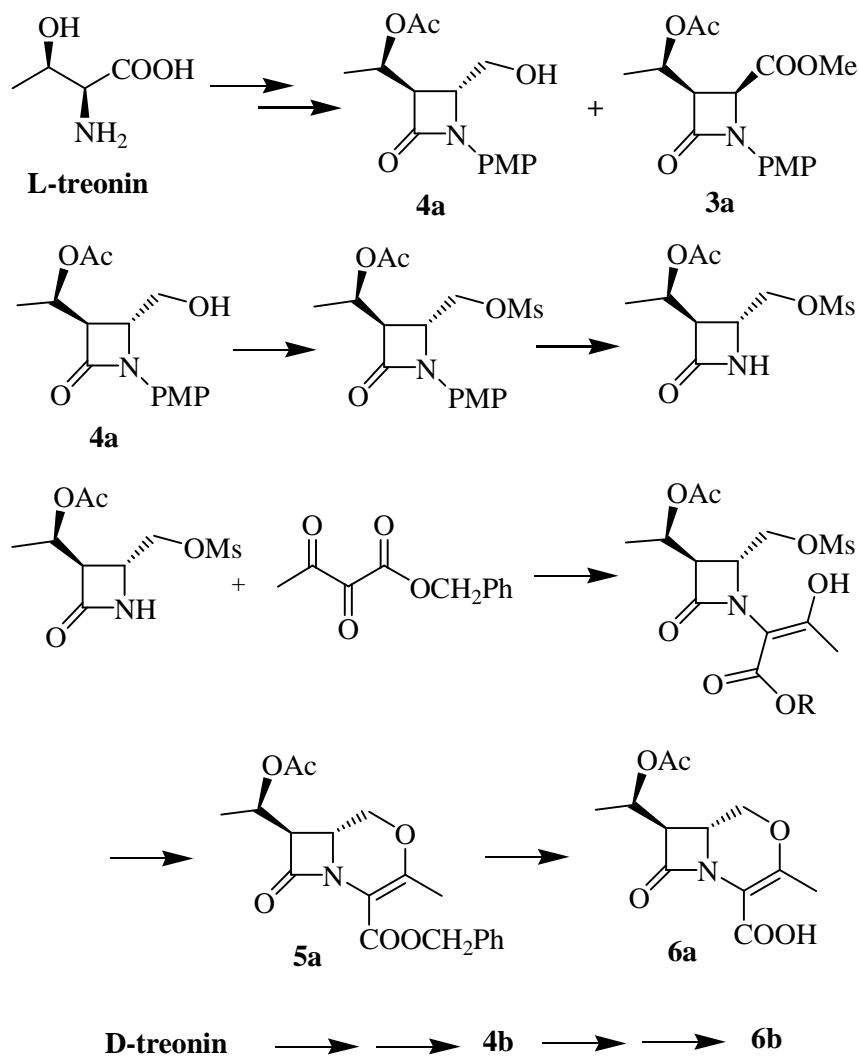


## ZÁRÓJELENTÉS

A kutatás előzményeként az L-treoninból kiindulva előállított metil-[(2*S*,3*R*, $\alpha$ *R*)-3-( $\alpha$ -acetoxi)etil-1-(3-bróm-4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-karboxilát] **1a** röntgendiffrakciós vizsgálatával bizonyítottuk, hogy a treonin sztereocentrumainak tudatos megválasztásával bármely, mindhárom kiralitáscentrumon előre meghatározott konfigurációjú,  $\beta$ -laktám enantiomer egységes formában előállítható. Ez egyben azt is jelenti, hogy ezen az úton a *Tienamicin* nevű karbapeném antibiotikum 2-izo-oxacefém analogonja is szintetizálható.

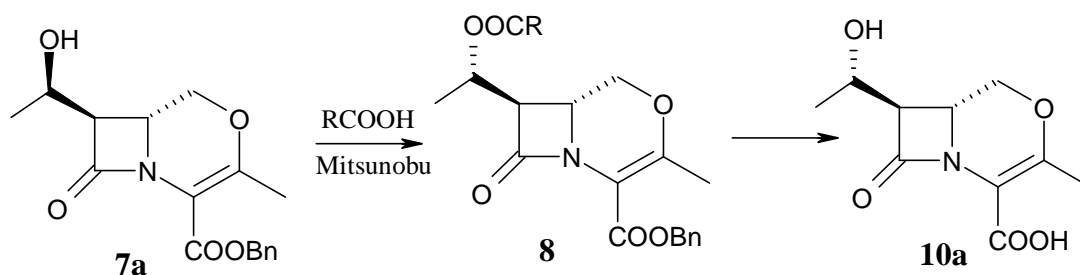


A publikációnkból vett 1. ábra illusztrálja, hogy az előző megállapítás nemcsak jóslat, hanem megvalósítható eljárás. Mind L-, mind D-treoninból kiindulva előállítottuk a két enantiomer karbonsavat (**6a,b**).

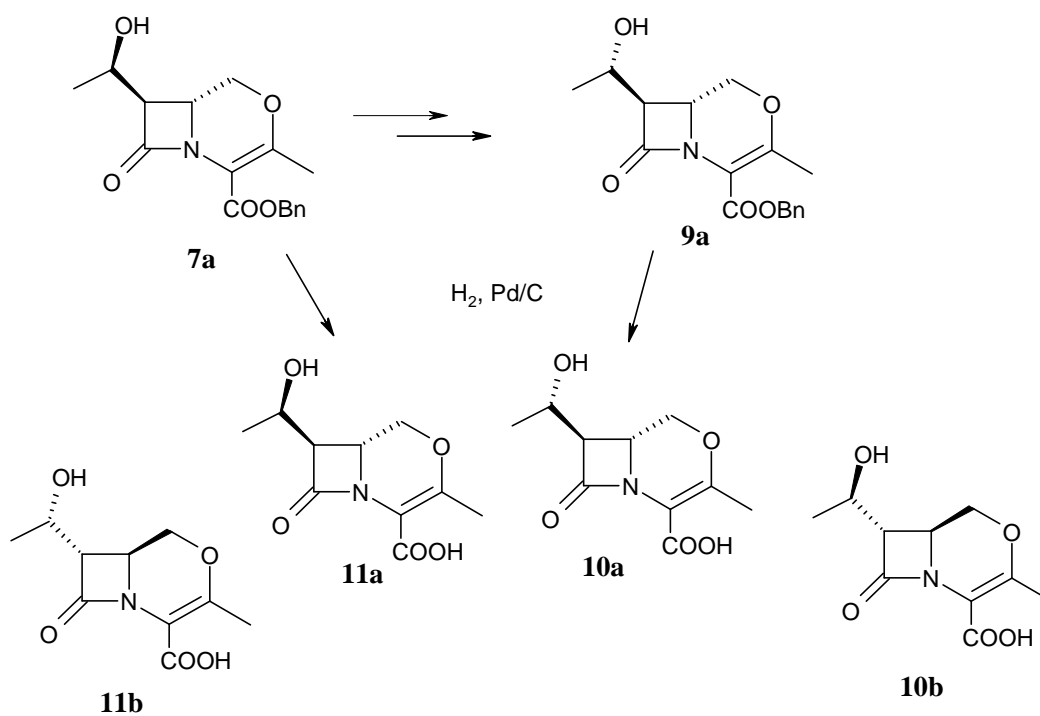


1. Ábra

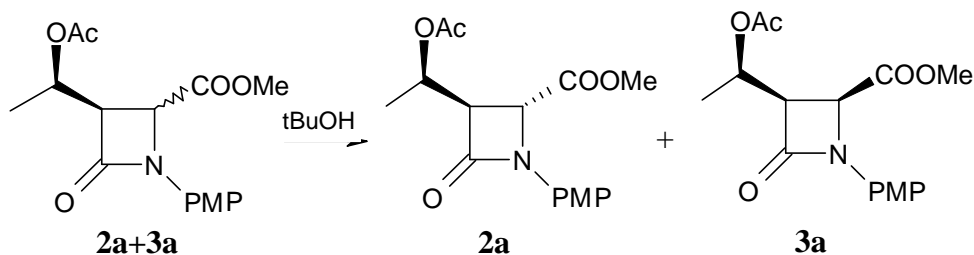
Elvégeztük **5a,b** NaOMe/MeOH-os dezacetilezésével nyerhető **7a** és enantiomerjének (**7b**) acilezését Mitsunobu körülmények között többféle savval. Ecetsav alkalmazásával acetyl csoportot tartalmazó **8a,b-n** (R = CH<sub>3</sub>) keresztül előállítottuk **10a,b** célmolekulákat. Mivel **8** acetilezett (R = CH<sub>3</sub>) molekula szilárd volt, felmerült, hogy brómtartalmú analogonjának térszerkezetét röntgenkristallográfiai úton is megerősítsük. Ebből a célból brómtartalmú savakkal (p-brómbenzoésav, brómeccsáv) acileztük **7a-t** (R = p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, BrCH<sub>2</sub>), azonban szobahőmérsékleten ezek egyike sem kristályos.



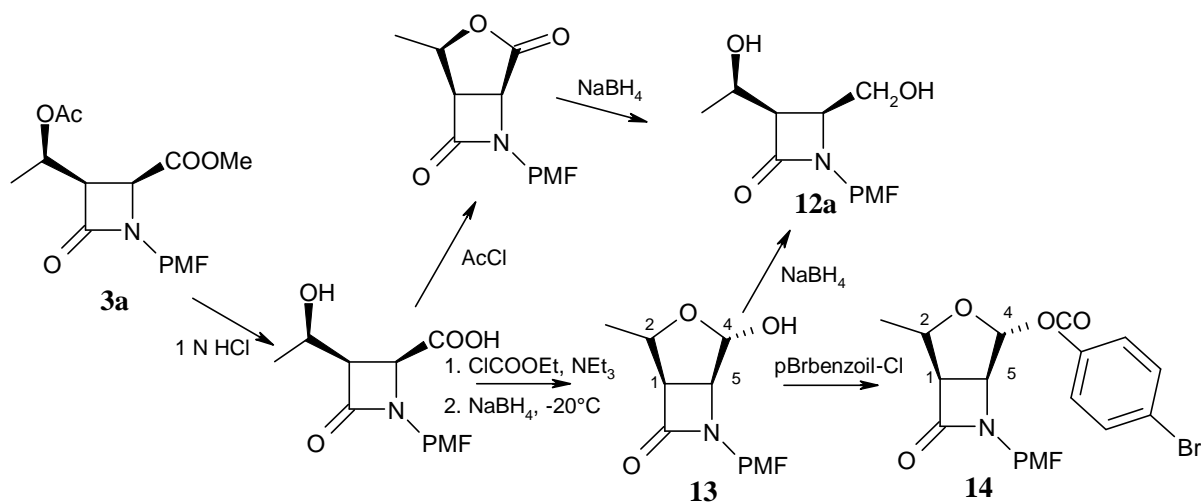
7a és 7b molekuláknak katalitikus hidrogenezésével előállítottuk 11a és 11b vegyületeket, melyekből ill. a 10a,b enantiomerpárból előállítottunk annyit, hogy a vegyületeket antibakteriális és/vagy  $\beta$ -laktamázgátló hatás szempontjából vizsgálni lehessen. Ezeket külföldi vizsgálólaboratóriumokba küldtük, vizsgálatuk jelenleg folyik. Ezek közül a 10b képlettel jelölt az, melynek konfigurációja a Tienamicinének felel meg.



Megoldottuk 2a és 3a diasztereomer-észterpár egyszerű elválasztását, ezáltal mind 4a *transz*-alkohol, mind 3a *cisz*-észter előállítása egyszerűbben megvalósíthatóvá vált.

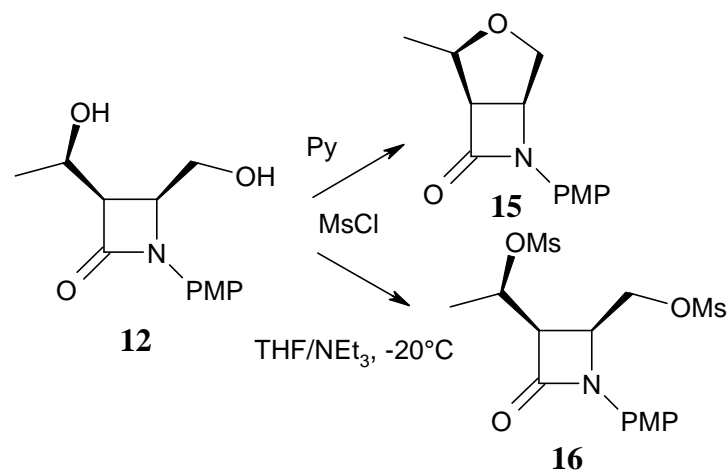


Megoldottuk **3** *cis*-észterek redukcióját **12** diollá több módszerrel is, ezek közül a hidrolízis-laktonizálás-redukció lépésekből álló sor bizonyult legjobbnak.

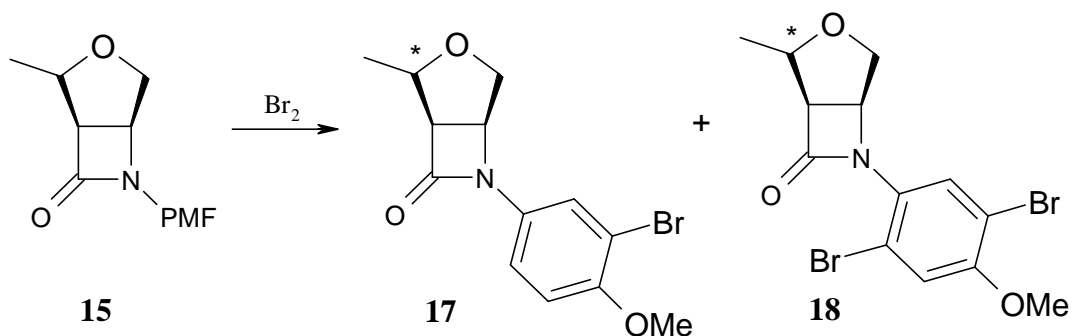


**3a** észter redukciója közben izoláltunk egy diasztereomertiszta gyűrűs félacetált (**13**), amelyben sikerült meghatározni az új aszimmetriacentrum konfigurációját (*4R*) is azon a módon, hogy a félacetált 4-brómbenzoil-kloriddal acileztük. Az így képződött vegyületből (**14**) egykristályt készítettünk, majd *Párkányi László* kollegánk elvégezte a röntgendiffrakciós méréseket.

A reakciókörülmények hatásának tanulmányozásával elértük, hogy **12** mezilezésekor az alábbi két konkurens reakció eredményeképp képződő termékek (**15**, **16**) közül egyik vagy másik legyen a kedvezményezett.

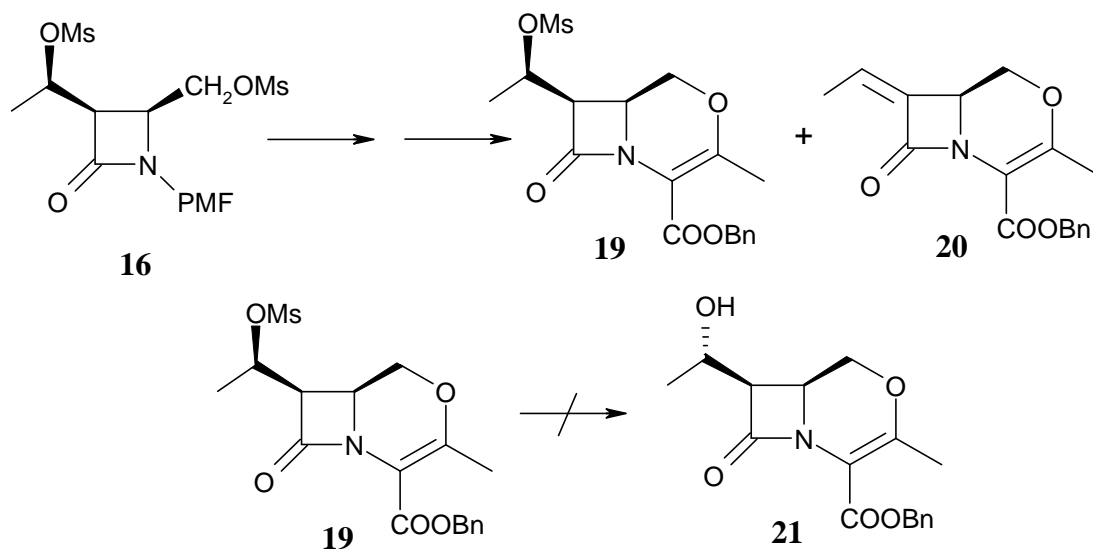


A fenti mezilezési reakcióban előállított **15** biciklusos  $\beta$ -laktám diasztereomer-egységesen keletkezett, sztereokémiájának bizonyítására az aromás gyűrűben brómoztuk, és elkülönítettük **17** és **18** vegyületeket, melyekből röntgenkristallográfiai méréseket kívántunk végeztetni.

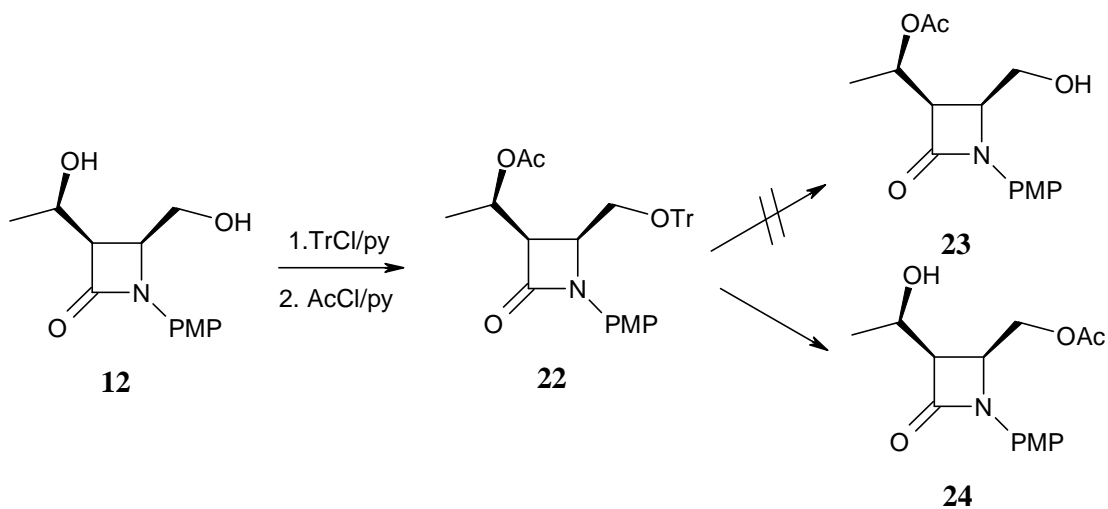


A monobrom származékból (**17**) sikerült egykristályt előállítani, azonban a molekula a röntgensugárzás hatására túl gyorsan elbomlott, így térszerkezetére csak az NMR felvételekből tudunk következtetni.

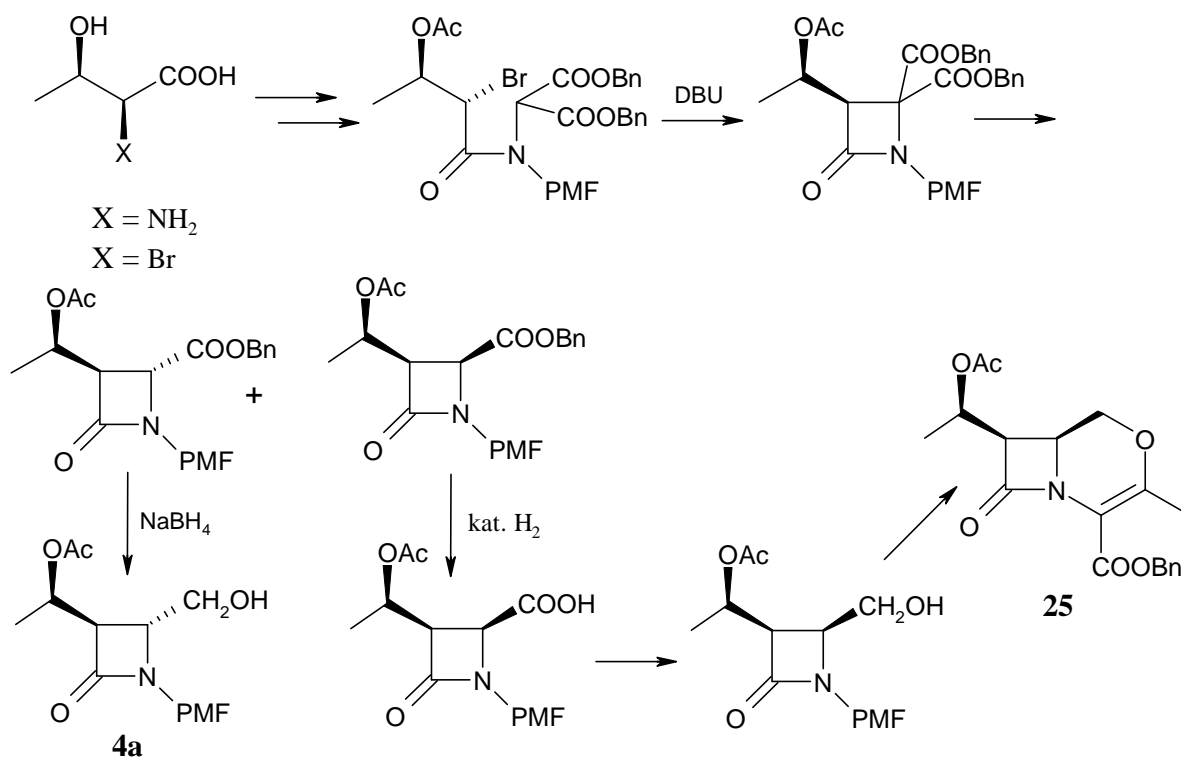
Az előállított **16**-ból megvalósítottuk **19** szintézisét, azonban viszonylag sok **20** melléktermék is keletkezett, valamint a mezil védőcsoportot sem sikerült lecserélnünk hidroxil-csoportra.



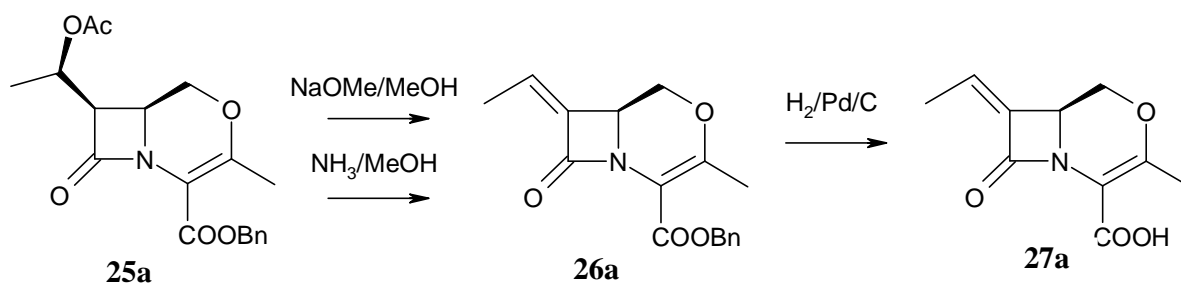
Mivel **16** *cis*-dimezil vegyületből nem tudtuk előállítani **21** célul kitűzött vegyületet (vagy  $\alpha$ -anomerjét), ezért kísérleteket végeztünk **12** diol OH csoportjainak – a cukorkémiában általánosan használt módon – tritilezés/acetilezés/detritilezéssel való megkülönböztetésére. Azonban az ismert detritilezési módok hatására minden esetben transzacetilezés is lejátszódott, és a várt szekunder OH-n védett diol helyett a primer OH-n acetilezett terméket kaptunk (**24**).



Ezért új védőcsoport-stratégiát kerestünk a *cis* gyűrűannelációjú 2-izoxacefémek előállítására. Dibenzil-malonátból kiindulva a 2. ábrán látható módon jutottunk a megfelelő 7-(1-acetoxietil)-2-izoxacefém-4-karbonsav-benzil-észterekhez (**25a,b**).



Kísérleteket végeztünk **25** és enantiomerjének  $\alpha$ -szénatomján a konfiguráció invertálására, ehhez ugyanazt a módszert kívántuk alkalmazni, mint a *transz*-sorban. Azonban az alkalmazott reakciókörülmények között az acetilcsoport eliminációja történik (**26a, b**). Ugyancsak elimináció játszódik le, amikor a dezacetilezést ammonolízissel kíséreltük meg megvalósítani.



Mivel a  $\beta$ -laktamázgátló hatású vegyületek között előfordulnak telítetlen csoportot tartalmazó származékok is, ezért az így előállított telítetlen izoxacefémeket is debenzileztük kat. hidrogenolízissel (**27a,b**). Ezeket a vegyületeket is szándékunkban áll  $\beta$ -laktamázgátló hatásvizsgálatra küldeni.

A fenti kutatás eredményei alapján készülő Ph.D. dolgozat, ill. a kutatási téma eredményeit bemutató közlemény elkészítése folyamatban van.