وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة ميسان – كلية العلوم

قسم الكيمياء – الدراسة الصباحية

# طرق تحضير حلقة البيتا–لاكتام

بحث مقدم الى كلية العلوم/ قسم الكيمياء كجزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس

–من اعداد الطالبات:–

–حنين محمد ناصر.

–هدى حسين حسن.

–باشراف :–

–ا.م.د أسامة علي محسن

التاريخ :– (2023–2024)

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ﴾

صدق الله العظيم

( سورة التوبة )

(اية : 105)

## الشكر و التقدير

-نحمد الله عز و جل الذي وفقنا في إتمام هذا البحث العلمي، و الذي ألهمنا الصحة والعافية و العزيمة فالحمد لله حمدا كثيرا.

-يسرني ان اتقدم بالشكر والتقدير للاستاذ المشرف لتفضله بالاشراف على البحث ومتابعته المستمرة التي ساعد باخراجه بشكله الحالي ولا يفوتني ان اتقدم بالشكر الى اساتذتي في قسم علوم الكمياء لما قدموه من معرفة علمية واخيرا شكري وتقديري الى جميع من ساعدني في اعداد هذا البحث .

-حنين محمد ناصر .

-هدى حسين حسن .

## الاهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك.. ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك.. ولاتطيب الآخرة إلا بعفوك.. والا تطيب الجنة إلا برؤيتك

الله جـل جـلاله

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة.. ونصح الأمة.. إلى نبي الرحمة ونور العالمين

سيدنا محمد صلى الله عليه وآل وسلم

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار.. إلى من علمني العطاء بدون انتظار.. إلى من أحمل أسمه بكل افتخار..أرجو من الله أن يطيل عمره ويحيطه بالصحة والعافية

والـــدي العـزيز .

إلى ملاكي في الحياة.. إلى معنى الحب وإلى معنى الحنان والتفاني.. إلى بسمة الحياة وسر الوجود إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب أمـي الحبيبة

إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفه....

أساتذتنا الأفـاضـل

-حنين محمد ناصر.

-هدى حسين حسن .

# قائمة المحتويات

## 1. المقدمة :-

حلقات البيتا-لاكتام، الاسم الذي لا يزال شائعًا للأميدات الحلقية المكونة من أربع ذرات **2-azetidinones**، لا تحتاج إلى تقديم للكيميائيين نظرًا لشهرتها الواسعة كمضادات حيوية محتملة وكوحدات بناء قيمة في التحضير العضوي.

تشكل البيتا-لاكتامات الفئة الأكثر أهمية من المضادات الحيوية في الطب البشري والبيطري وتشترك في أكثر من 65٪ من سوق المضادات الحيوية العالمية. كما يتم استخدامها في استخدامات سريرية أخرى، مثل حمض الكلافولانيك كمثبط لانزيم بيتا-لاكتاميز وإيزيتيميب كمثبط لامتصاص الكوليسترول.

تم ملاحظة أنشطة حيوية أخرى مثل النشاط المضاد للسرطان والنشاط الخافض للسكري والنشاط المضاد للسل والنشاط المضاد لليشمانيا في المركبات التي تحتوي على حلقة البيتا-لاكتام.

على مر السنين، ظهرت البيتا-لاكتامات أحادية الحلقة أيضًا كوحدات بنائية مفيدة وتم استغلال فعاليتها في تحضير أنواع متنوعة من المركبات الخطية والحلقية بما في ذلك المركبات الحلقية الحيوية المعقدة ذات الأصل الطبيعي.

## 2. طرق تحضير حلقة البيتا لاكتام:-

طرق التحضير الرئيسية لبناء حلقة بيتا-لاكتام تشمل تفاعلات الإضافة الحلقية او تفاعلات التحليق. تشمل تفاعلات الاضافة الحلقية تفاعلات Staudinger الخاصة بالكيتين-الآمين، وتفاعلات الإستر-الإينولات-الآمين، وتفاعلات الألكاين-النيترون، وتفاعلات الألكين-الإيزوسيانات، وتفاعلات Torii للاضافه الحلقية لهاليدات الأليل الى الآمينات.

كما تم الاشارة مؤخرًا عن التحليق الى 2- azetidinones أحادية الحلقة من خلال تكوين الاواصر $N_1$-$C_2$ و $N_1$-$C_4$ و $C_3$-$C_4$, تتضمن الطرق تكوين اصرة $N_1$-$C_2$ استخدام استرات بيتا-أمينية محمية أو غير محمية كمادة متفاعلة .

تشمل بعض الاستراتيجيات الأخرى تحليق الأسترات بيتا-أمينية، والكحولات بيتا-أمينية. تتضمن النهج المختلفة تم تطبيقها لتخليق إسترات بيتا-أمينية.

تتكاثف إسترات hydroxamate بتكوين اصرة $N_1$-$C_4$. تتكاثف الأميدات ألفا-هالوجينية ذات التعويض المزدوج N,N بتكوين اصرة C3-C4. هناك استراتيجيات أخرى لبناء حلقة البيتا-لاكتام تعتمد على توسيع حلقة aziridines أو تقليص حلقة isoxazolidines. مؤخرًا، تم أيضًا استخدام بعض التفاعلات متعددة المكونات لتحقيق الهدف.

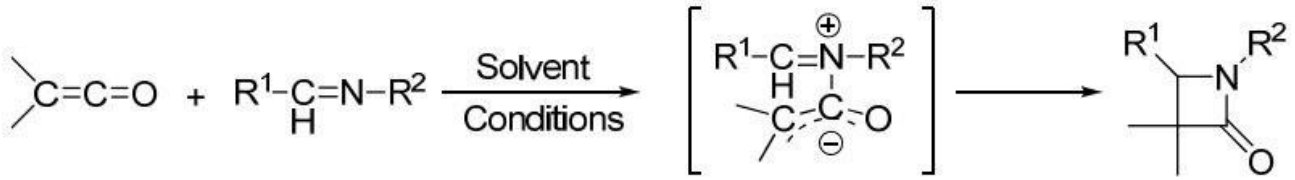
## 1.2. تفاعلات Staudingers للكيتين-الإيمين :-

تعتبر تفاعلات staudinger للكيتين-الإيمين أسلوبًا أساسيًا ومتعدد الاستخدامات لتخليق azetidinones-2 (المخطط 1)[1]. على الرغم من تصنيفها كتفاعل اضافة حلقية [2+2 ]، إلا أنها تنطوي على عملية ثنائية الخطوات.

الخطوة الأولى هي الهجوم النيوكليوفيلي للنيتروجين الإيميني على الكربون المركزي الالكتروفيلي للكيتين، الذي يتم توليده انياً من كلوريد الحامض وقاعدة، لتشكيل مرحلة وسيطة zwitterionic تليها إغلاق حلقي متزامن لإعطاء المركب الحلقي الذي يتألف من أربعة ذرات [2].

قامت Tuba مؤخرًا بمراجعة تفاعلات staudinger المحفزة بالمعادن الانتقالية [3]. في السنوات الأخيرة ، تم تطوير العديد من السبل البديلة للكيتينات، واسلاف الأزوميثين الجديدة، والمنشطات الحامضية. تم استخدام كلوريدات الأحماض الكربوكسيلية أو الأحماض الكربوكسيلية نفسها قد استخدمت كأسلاف للكيتين. تتضمن طريقة بديلة لتوليد الكيتينات تحول Wolff للكاربينات ألفا-كربونيل، التي تتم توليدها من تحلل الألفا-diazocabonyls حراريًا أو ضوئيًا [4].

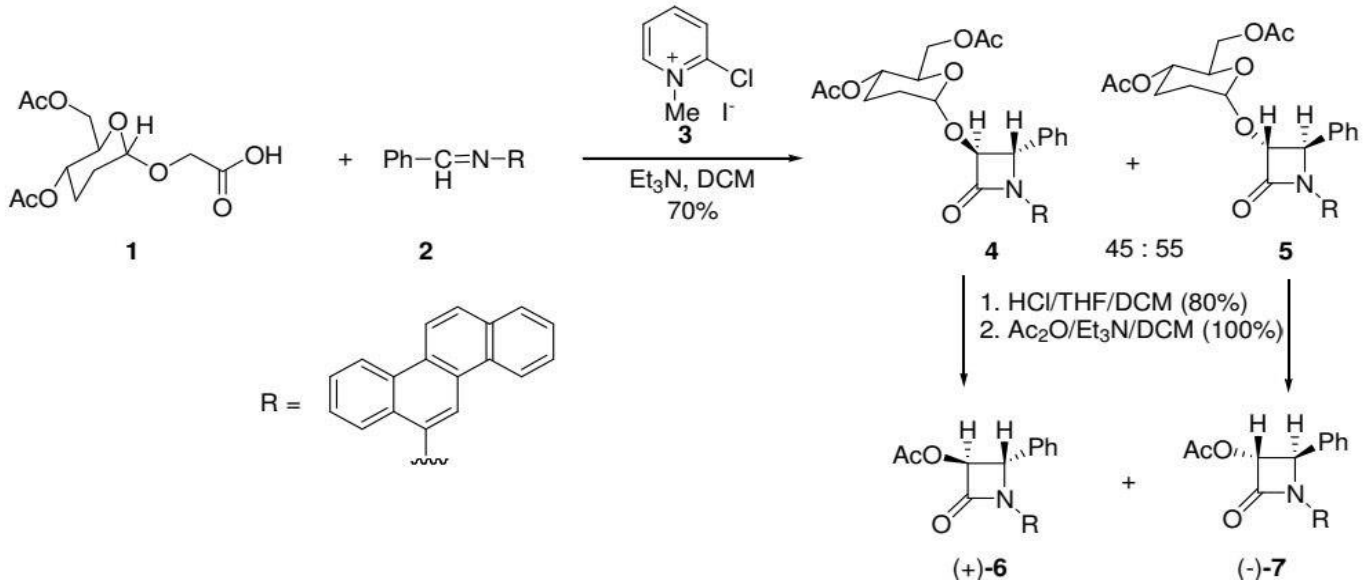
تم الاشارة أيضًا الى توليد الكيتينات باستخدام التشعيع بالميكروويف والدعم البوليمري[5,6].




**المخطط 1**

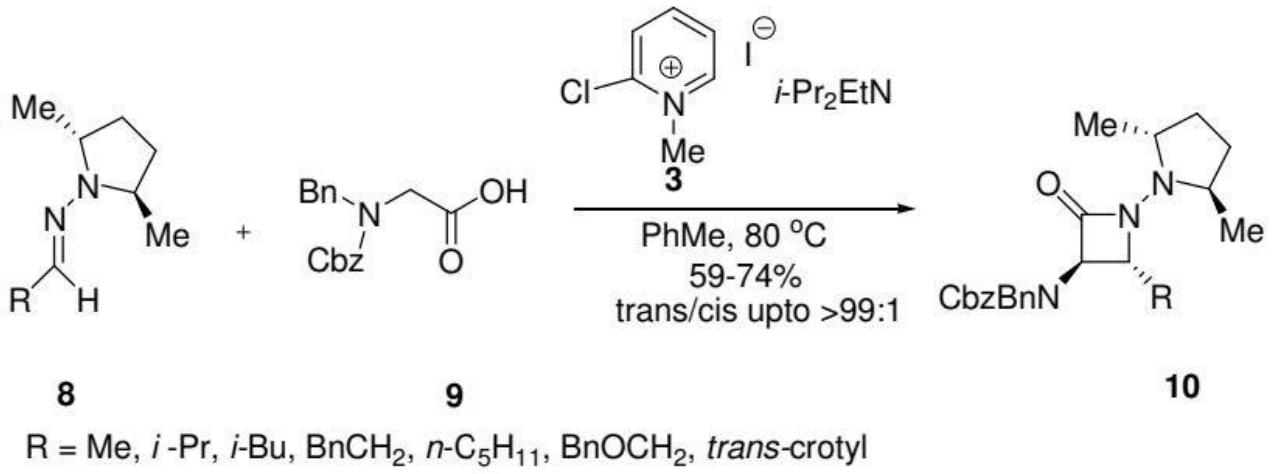
## 1.1.2. تطبيق سلائف الكيتين الجديدة :-

ان تفاعل كيتين كايرالي، الذي تم توليده من alkoxyacetic acid **1** الذي يحمل مجموعة ألفا-جليكوزيد كمساعد كايرالي، مع N-chresenyl aldimine **2** بوجود مستحضر Mukaiyamas **3** أدى إلى خليط 45:55 من بيتا-لاكتامات **4** و **5** التي تحتوي على جزيئات الكربوهيدرات بنسبة 70٪ مجتمعة [7]. تم فصل النواتج بواسطة الكروماتوغرافيا العمودية وإزالة جزيئات السكر بفعل الحامض أعطت النواتج النقية enantiopure المقابلة **6** و **7** (المخطط 2).




**المخطط 2**

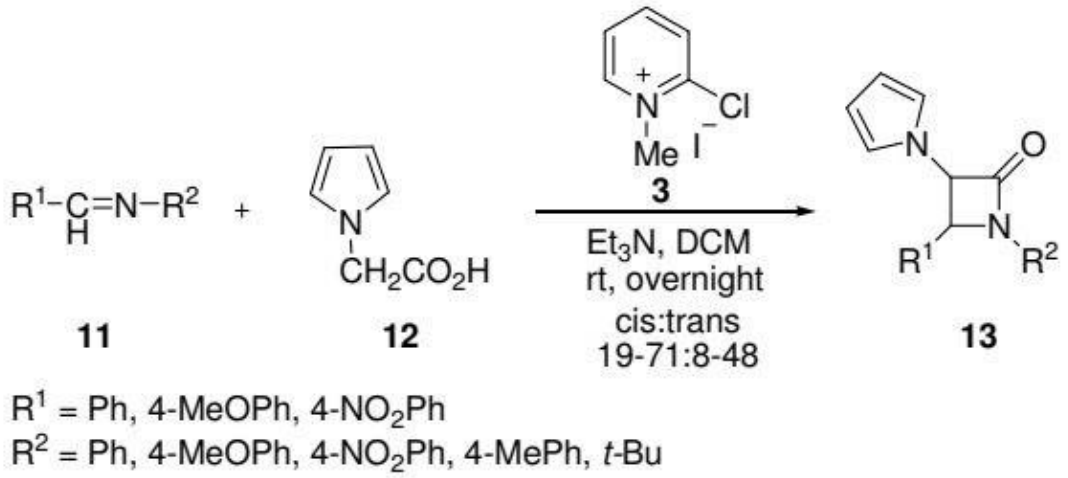
إن تفاعل الاضافة الحلقية [2+2] hydrazones **8**، المحضرة من الدهيدات الأليفاتية و( 1-amino-2,5-dimethylpyrrolidine (5R:2R مع n-benzyl-n-(benzyloxycarbonyl) aminoketene ، المتولد انياً من الحامض الكربوكسيلي **9**، يحدث بوجود قاعدة i-$Pr_2$EtN مما يؤدي إلى الحصول على azetidinones-2 **10** بحصيلة جيدة (المخطط 3)[8].




**المخطط 3**

تسير التفاعلات بتحكم فراغي ممتاز لتوفير نواتج ذات تركيب فراغي R عند الموضع C-3. لوحظ تأثير قوي لدرجة الحرارة على انتقائية التوجيه الفراغي مما يسمح في معظم الحالات بعزل مركب واحد فقط من الترانس أو السيس عن طريق إجراء التفاعلات عند 80 درجة مئوية أو درجة حرارة الغرفة على التوالي.

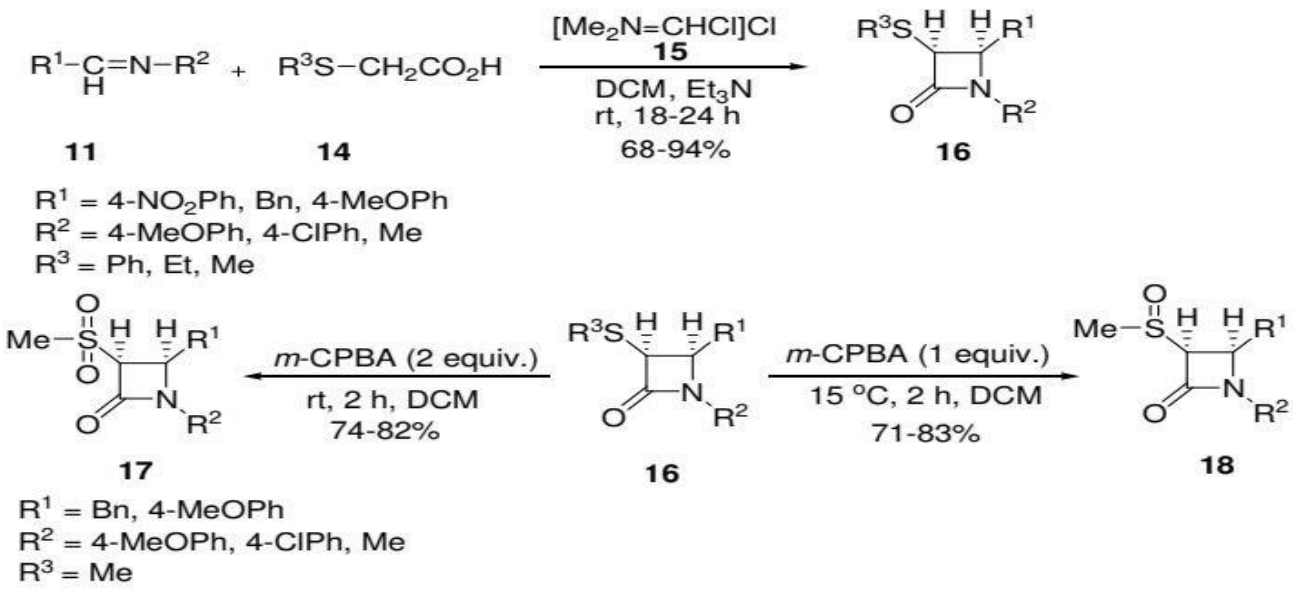
مثال آخر على الكيتين المعوض بالنيتروجين هو 2-(1H-Pyrrol-1-yl)ketene , الذي يتم توليده من 2-(1H-pyrrol-1-yl)acetic acid **12** باستخدام كاشف Mukaiyamas **3** ، مع بعض الألديمينات المعروفة **11** لتعطي مركبات 3-2-1-yl-pyrrol-azetidinones **13** (المخطط 4) [9] .




**المخطط 4**

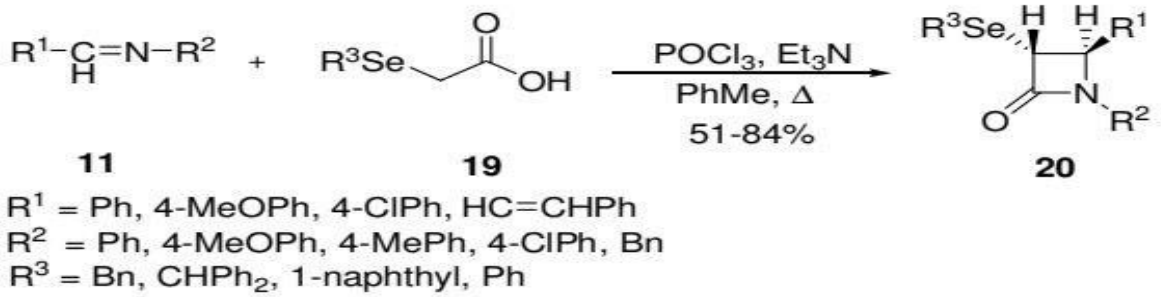
ان تفاعل ستودينگر لأحماض ميركابتوأسيتيك **14** مع قواعد شيف **11** بوجود كاشف فيلزماير **15** عند درجة حرارة الغرفة يؤدي لتكوين 2-azetidinones **16** بنسبة ممتازة، ويعطي مثالًا ممتازًا على تطبيق سلائف الكيتين المعوضة بالكبريت في تفاعل staudinger (المخطط 5) [10].

تم استكشاف فعالية المجموعة الكبريتية على الموضع C-3 بشكل أعمق، وتم تحويل 3--2-methylthio-3 azetidinones **16** المختارة إلى 2-(methylsulfonyl)-3-azetidinoneS **17** و 3-(methylsulfinyl)-3 **18** المقابلة عن طريق معالجتها بـ m-CPBA تحت شروط تفاعل مختلفة.




**المخطط 5**

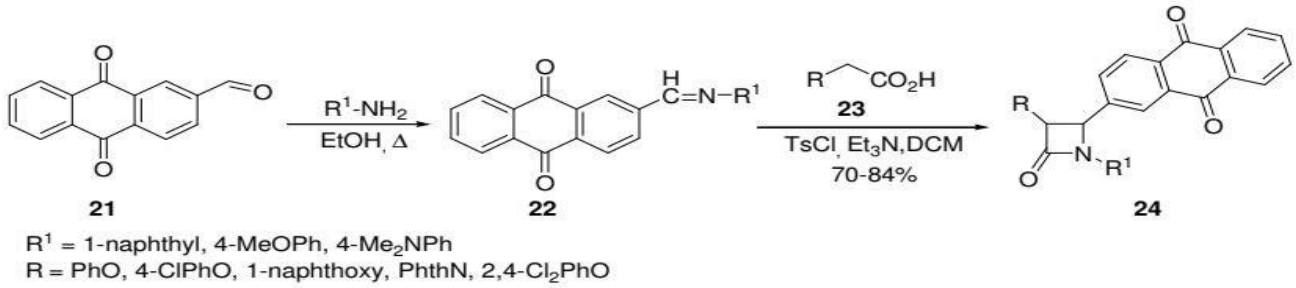
ذكر Bari وزملاؤه تحضير انتقائي diastereoselective لمركبات 2-azetidinones معوضة بالسيلينيوم جديدة عن طريق تفاعل الإيمينات **11** المعوضة بشكل مناسب والكيتينات، التي تتم توليدها من أحماض السيلينيوم الاليلية والألكيلية المناسبة **19** باستخدام $POCl_3$ و Triethylamine في تولوين مغلي (المخطط 6) أو البنزين [11,12]. النواتج التي تم الحصول عليها بنسب ممتازة كانت تحتوي على ترتيب هيدروجيني cis عند المواقع C-3/C-4.




**المخطط 6**

## 2.1.2. تطبيقات الأزوميثينات الجديدة :-

تم الاشارة مؤخراً الى تخليق سلسلة جديدة من 2- azetidinones **24** تحمل جزءًا من الأنثراكينون في موضع C-4 باستخدام الإيمينات **22** anthraquinone-2-carboxaldehyde-9,10 **21** والكيتينات، التي تم إنتاجها من حمض الأسيتيك المعوض بال aryloxy و phthalimido **23** بوجود p-toluenesulfonyl chloride و triethylamine (المخطط 7) [13].

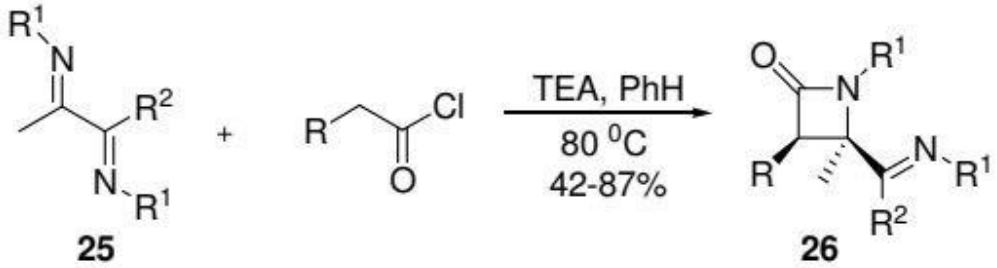



**المخطط 7**

تفاعل الإيمينات الثنائية **25** وكلوريدات الأسيل بوجود Triethylamine يؤدي إلى تشكيل 3--β-imino lactams **26** و/أو bis-β-lactams - ثنائية انتقائياً من حيث chemo، regio، وstereoselectively [14]. تمت دراسة الانتقائية في التفاعل باستخدام مواد مختلفة مثل الإيمينات المتماثلة المشتقة من الكيتونات الثنائية، والإيمينات غير المتماثلة من الكيتوالدهيدات الثنائية.

كشفت الدراسة أن جميع الإيمينات المتفاعلة مع كيتينات مختلفة تنتج mono-cis-2-azetidinones **26** انتقائياً بسبب خاصية السحب الإلكتروني من مجموعة الإيمينو الثانية في الإيمينات الثنائية المتجاورة (المخطط 8).

تم الحصول على Bis-2-azetidinones من الإيمينات الثنائية عبر mono-2-azetidinones . عادةً ما يعيق تكوين الحلقة الأولى للبيتا-لاكتام تكوين الحلقة الثانية. لكن الكيتين الحاوية على مجاميع دافعة للالكترونات مثل ethoxyketene يمكنة التفاعل مع mono-cis-2-azetidinones تحتوي على اصرة الأزوميثين لتنتج bis-2-azetidinones .

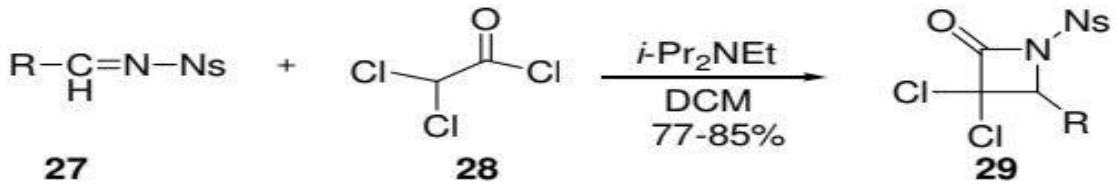



$R^1$ = 4-MeOPh, $Ph_2CH$, Ph, Bn
$R^2$ = Me, H
R = EtO, PhthN, Cl, Me

**المخطط 8**

اشار Tato وزملاؤه الى تفاعل staudinger للإيمينات N-nosyl **27** وdichloroketene ، الذي تم توليده انياً من dichloroacetyl chloride **28**، لتنتج 3-dichloro-2-azetidinones،nosyl-3-1 **29** بنسب مرتفعة (المخطط 9)[15].

تخضع هذه 2-azetidinones لفتح الحلقة لتنتج وحدات بنائية متعددة الفعالية. تم الاشارة الى تفاعل chloroacetyl chloride مع بعض bis-imines بوجود zeolite بتسخين الميكروويف لتشكيل bis-2-azetidinones [16].

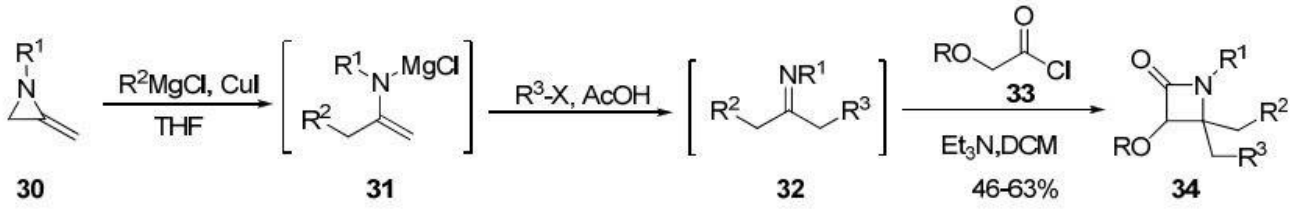



R = Ph, 2-naphthyl, 4-*i*-PrPh, 3-CNPh, 2-FPh
Ns = $SO_2$-4-$NO_2C_6H_4$

**المخطط 9**

يتم انتاج azomthines **32** انيا بواسطة تفاعل النحاس المحفز بين كواشف كرينيارد مع methyleneaziridines **30** المعوضة على ذرة النتروجين، مما يحفز فتح حلقة aziridine والكلة للmetalloenamine **31** الناتج (المخطط 10)[17] .

تتفاعل هذه azomthines مع alkoxyketenes ، التي تم توليدها من كلوريدات الأسيل **33** و $Et_3N$، لتشكيل 2-azetidinones معوضة عند C-3 بمجاميع الكوكسي **34**.

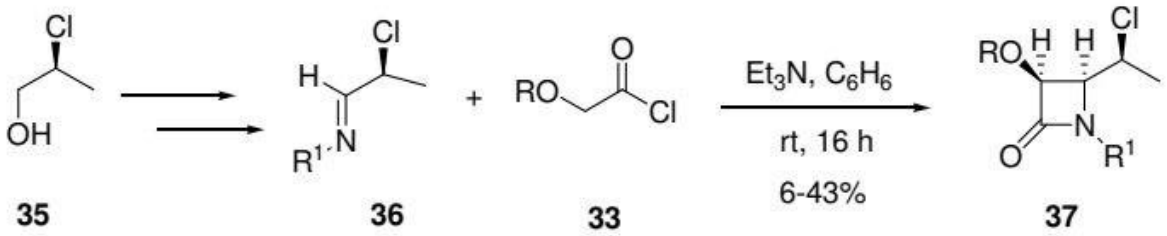



$R^1$ = 4-MeOBn, Bn, *C*-Hex
$R^2$ = Bn, Et, *i*-Pr
$R^3$-X = BnBr, BnCl, $CH_2$=$CHCH_2Br$, PMBCl, MeI, $THPO(CH_2)_3Br$, $H_3CC{\equiv}CCH_2Br$
R = Bn, Me

**المخطط 10**

تم استخدام (S)-2-Chloropropan-1-ol **35** كسلائف للايزوميثان في طريقة فعالة لتحضير 2-azetidinones الكيرالية **37** بنسب معقولة (32-61٪، 19-43٪ بعد التنقية) وبنسب عالية من الانتقائية diastereomeric (80-89٪) والفائض البيولوجي (90٪)[18]. تم أكسدة الكحول **35** باستخدام (PCC) لتكوين الألدهيد المقابل الذي عند معاملتة بمكافئ واحد من الأمينات أدى إلى تكوين (S)-N-(2-chloropropylidene)amines **36**.

ان تفاعل الايزوميثانات **36** مع كلوريد الحامض **33** تحت شروط staudinger أدى إلى تكوين 2-azetidinones المقابلة (المخطط 11).

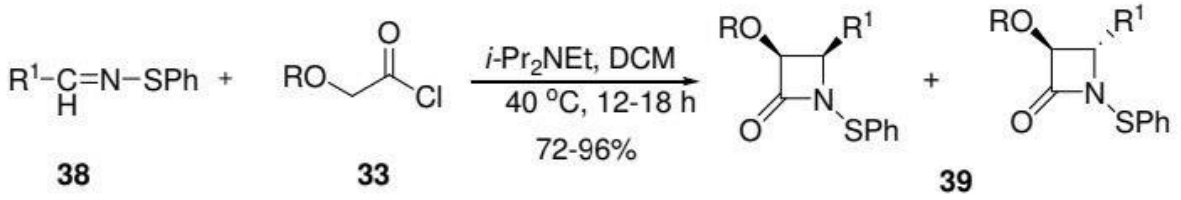



$R^1$ = Bn, allyl, Bu, *i*-Bu, *i*-Pr
R = Bn, Me

**المخطط 11**

استخدام N-phenylsulfenylimines **38** في تفاعل staudinger مع كلوريدات الحامض **33** أدى إلى تكوين disubstituted N-phenylsulfenyl-2-azetidinones-3,4 **39** بنسب من جيدة إلى ممتازة وبانتقائية معتدلة ل cis/trans diastereoselectivity (المخطط 12) [19].

كان اختيار diisopropylethylamine كقاعدة لويس غير نيوكليوفيلي أمرًا أساسيًا لنجاح التفاعل. كانت النواتج cis-diastereomers الرئيسية مع benzloxy وmethoxyketene وزادت هذه الانتقائية مع قدرة السحب الإلكتروني للمجموعة المعوضة على الإيمين. ومع ذلك، كان الناتج الرئيسي trans-diastereomer مع الإيمينات المشتقة من الألدهيدات الغنية بالإلكترونات.

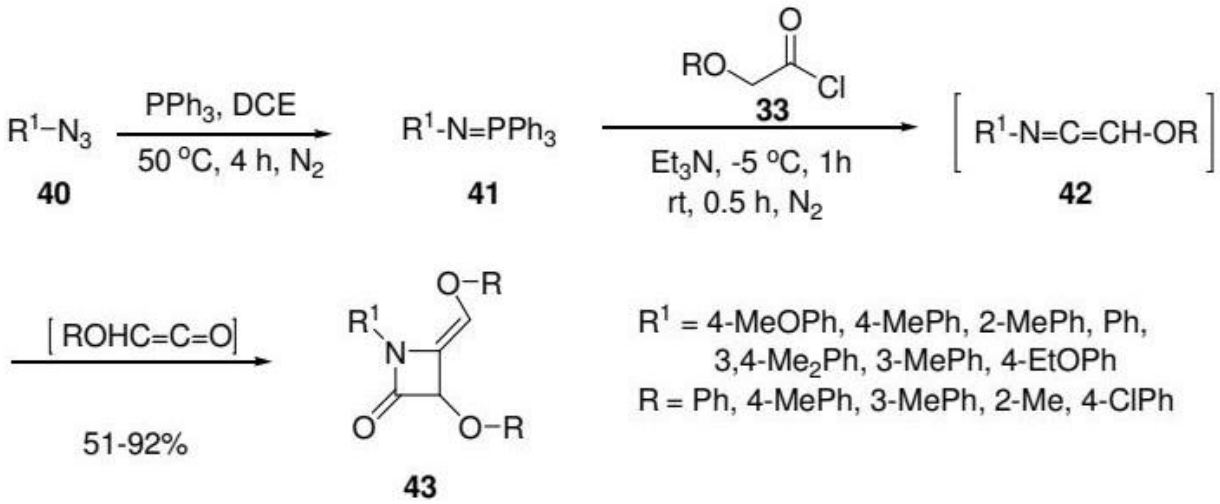



$R^1$ = *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, 4-$Me_2$NPh, 4-MeOPh, 4-MeSPh, 4-FPh, 2-FPh, 3-FPh, 4-$CF_3$Ph, 4-$MeCO_2$Ph, 4-CNPh, 4-$NO_2$Ph, 2-pyridyl, 2-furyl, 2-thienyl

R = Me, Bn

**المخطط 12**

تم تحضير 4-alkylidine-2-azetidinones **43** بتفاعل متسلسل من أزيدات أريل **40** وكلوريدات أريلوكسي أسيتيل **33** [20]. الخطوات المتسلسلة تضمنت تفاعل aza-wittig للكيتينات، والتي تتم إعدادها انياً من كلوريدات الحامض **33**، مع triphenylphosphazenes **41** مكوناً كيتينيمات **42**، التي بدورها تتفاعل مع الكيتينات بواسطة الإضافة الحلقية [2+2]. قدمت أزيدات الأريل الغنية الكترونيا عوائد أفضل من أزيدات الأريل الفقيرة الكترونيا (المخطط 13).

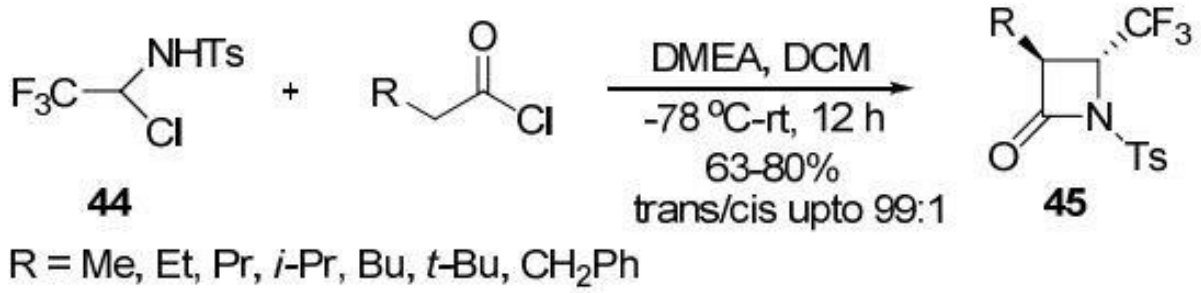



$R^1$ = 4-MeOPh, 4-MePh, 2-MePh, Ph, 3,4-$Me_2$Ph, 3-MePh, 4-EtOPh

R = Ph, 4-MePh, 3-MePh, 2-Me, 4-ClPh

**المخطط 13**

تم الاشارة الى طريقة تحضير انتقائية لمركبات trifluoromethylated trans-2-azetidinones **45** باستخدام N-tosyl-1-chloro-2,2,2-trifluoroethylamine **44** ومجموعة متنوعة من كلوريدات الأحماض الدهنية في وجود DMEA (المخطط 14)[21].

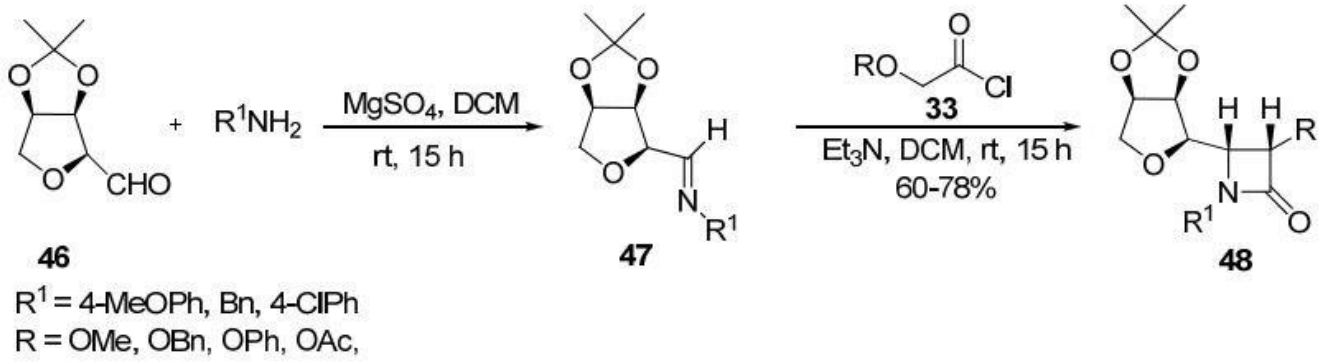



**المخطط 14**

تم انجاز التفاعل بنسب حصيلة جيدة 2-azetidinones مع انتقائية diastereoselectivity ممتازة تصل إلى 99:1. كما تم الحصول على حصيلة افضل عند استخدام phenylpropanoyl chloride-3, على الرغم من أن نسبة diastereomeric كانت عالية مع R = Me , Et، لكن الانتقائية diastereoselectivity كانت كليًا مع مجموعات R الأكبر حجمًا (pr، i-pr-Bu، t-Bu، ، $CH_2Ph$).

قام Deshmukh وزملاؤه باستخدام isosorbide ، الناتج الثانوي من صناعة النشا، لتخليق الدهيدات حلقية كايرالية **46**. تتفاعل الإمينات **47** لهذا الدهيد مع كلوريدات الأسيل **33** المقابلة، لتعطي cis-2-azetidinones **48**، diastereoisomer واحد (المخطط 15)[22].

وقد أدى استخدام مشتقات حامض الخليك الكايرالية المشتقة من isosorbide كسلائف للكيتين، إلى نتائج معتدلة إلى منخفضة في الانتقائية diastereoselectivity.

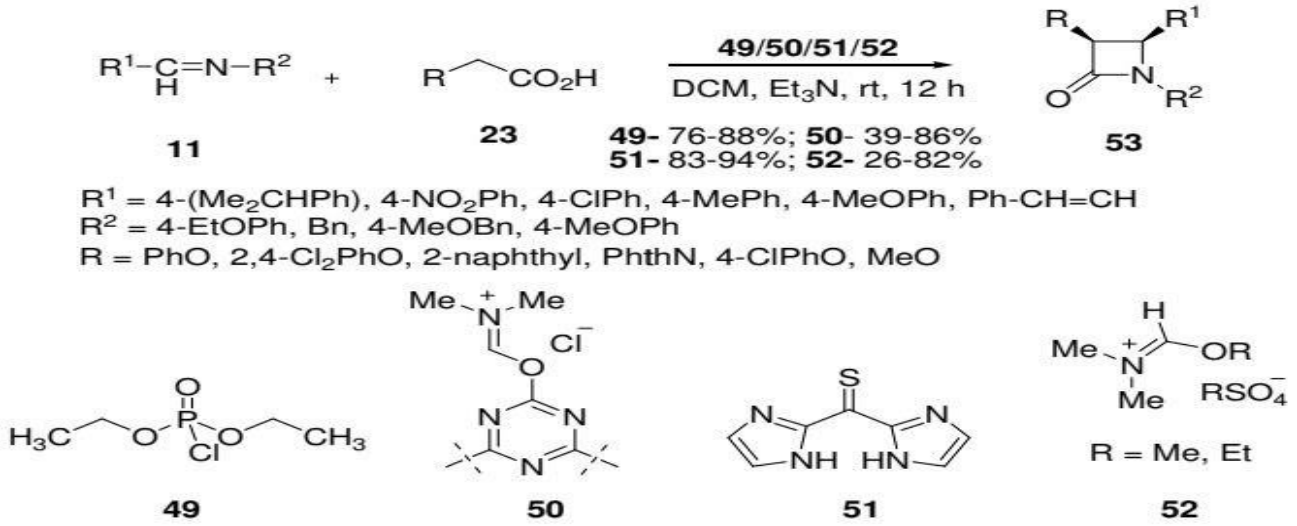



**المخطط 15**

## 3.1.2. تطوير محفزات حامضية جديدة:-

ركزت عدة تقارير في السنوات الأخيرة خاصة من Zarei وزملاؤه على الاستخدام الفعال لمحفزات حامضية جديدة، مثل **49** diethyl chlorophosphate [23]ومعقد **50** cyanuric chloride-DMF [24] ، **51** thiocarbonyldiimdazole [25]، و**52** D M F-dimethyl/diethylsulfate [26]في تفاعلات staudinger.

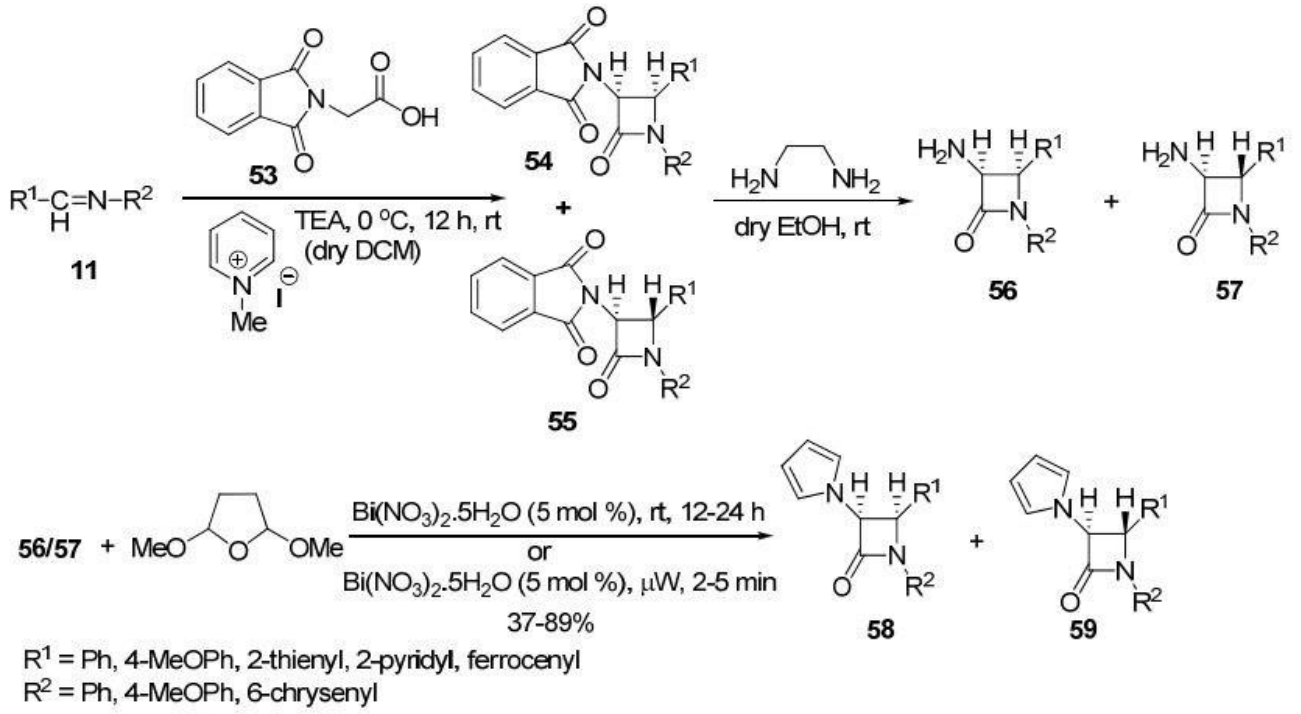
ان تفاعل امينات مختلفة **11** مع حوامض الخليك المعوضة **23** في وجود هذه المواد المحفزة عند درجة حرارة الغرفة ادت إلى الحصول على 2-azetidinones **53** بنسب عائد ممتازة (المخطط 16). وفي الآونة الأخيرة، أفاد فريق Zarei بفعالية cyanuric fluoride [27]، و phosphonitrilic chloride [28]، كمحفزات حامضية فعالة.




**المخطط 16**

## 4.1.2. بعض تفاعلات Staudinger الاخرى ذات الانتقائية الفراغية :-

تم الاشارة الى طريقة تحضير ذات انتقائية فراغية لـ 1-(3-H-pyrrol-2-yl)-substituted 2-azetidinones **58** و **59** من خلال تفاعل staudinger للإمينات **11** مع حامض phthalimido acetic **53** الذي ادى إلى تكوين 2-azetidinones **54** و **55** (المخطط 17) [29]

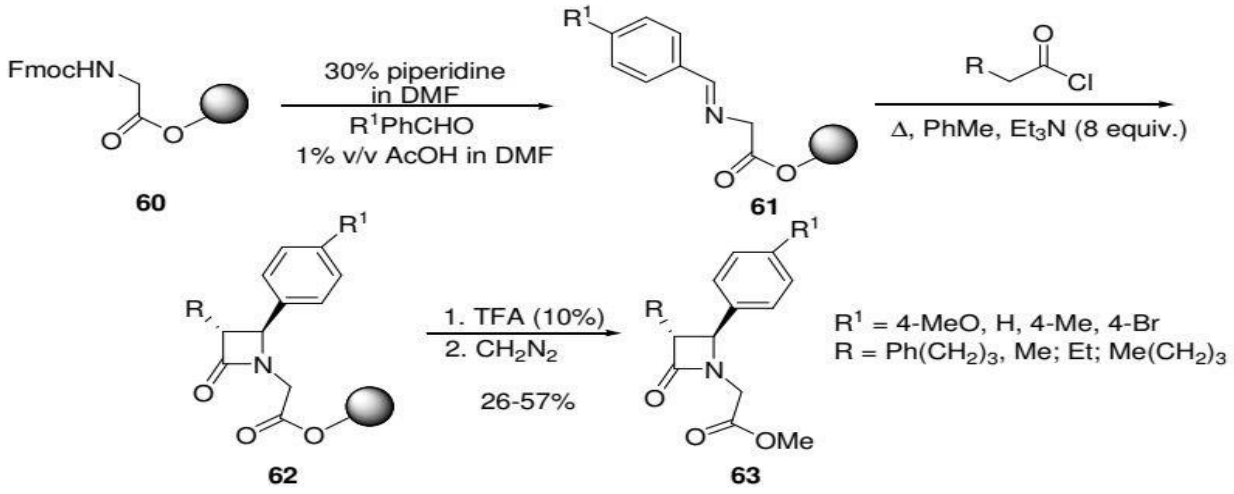



**المخطط 17**

عند معاملة المركبات الأخيرة مع ethylenediamine تم الحصول على 3-amino-2-azetidinones **56** و **57** التي تتفاعل مع 2،5-dimethoxytetrahydrofuran بوجود نترات البزموث لتشكيل 3-pyrrole-substituted 2-azetidinones **58** و **59**، على التوالي.

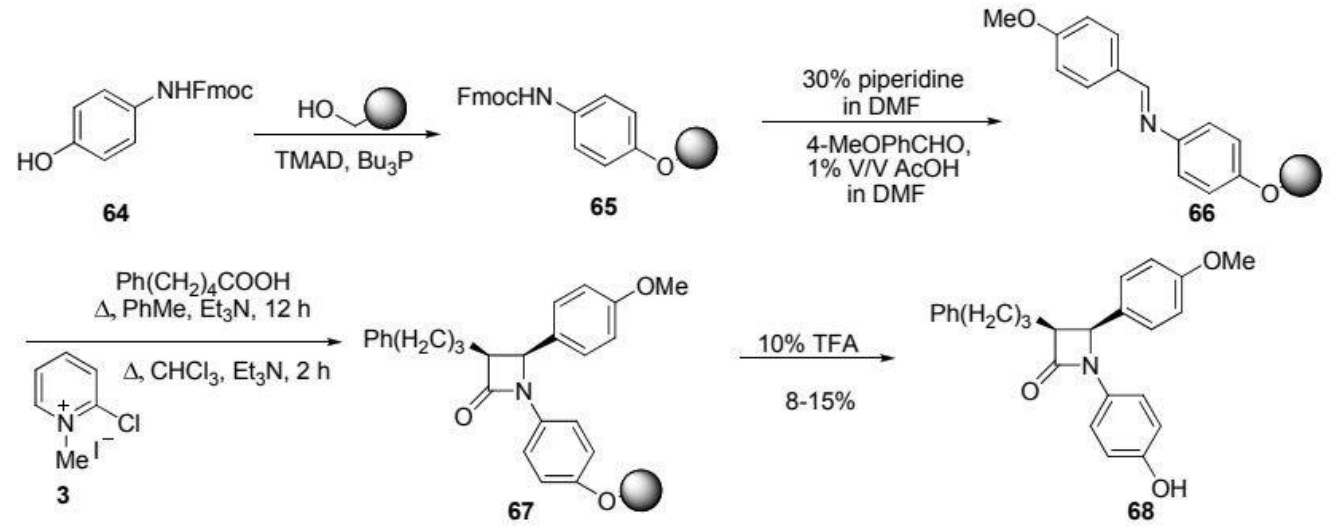
كان التفاعل أسرع بكثير تحت تأثير الإشعاع بالموجات فوق الصوتية. الايمينات البولي أروماتية المشتقة من 6-chrysenyl أنتجت ايزومرات (+)-trans بشكل حصري. وجود المجاميع الأروماتية الساحبة للالكترونات عند نهايتي C و N للإمين إلى تكوين ايزومر trans. تم تفسير تكوين ايزومر trans في حالة إمينات N-chresenyl وdiarylimines من خلال ايزومرة الإينولات كما وصفه Banik وزملاؤه [30]. وجود مجموعة بولي أروماتية عند النيتروجين يزيد من استقرارية الايمينيوم، ولكن في حالة وجود مجموعة أروماتية أحادية الحلقة، فإن خاصية السحب الإلكتروني ليست كافية لإجراء ايزومرة كاملة للإينولات مما يؤدي إلى تشكيل مزيج من ايزومر trans و cis .

تم استخدام استراتيجية الطور الصلب لإنتاج سريع لمكتبتين صغيرتين من مركبات 2-azetidinones ذات التركيب الفراغي 3-alkyl trans [31]. بدأت سلسلة التحضير للمكتبة المشتقة من الجلايسين من راتنج Wang المرتبط بـ Fmoc -glycine **60**. أدى إضافة زيادة مضبوطة من كلوريدات الألكانويل (4 مكافئات) وثلاثي إيثيل أمين (8 مكافئات) إلى الأيمينات المرتبطة بالراتنج **61** في التولوين المغلي إلى تكوين 2-azetidinones **62** أدى تحريرها من سطح الراتنج باستخدام حامض trifluoroacetic والمعاملة مع diazomthane إلى الحصول على 3-alkyl 2-azetidinones **63** كمنتج واحد بانتقائية trans ممتازة (المخطط 18).




**المخطط 18**

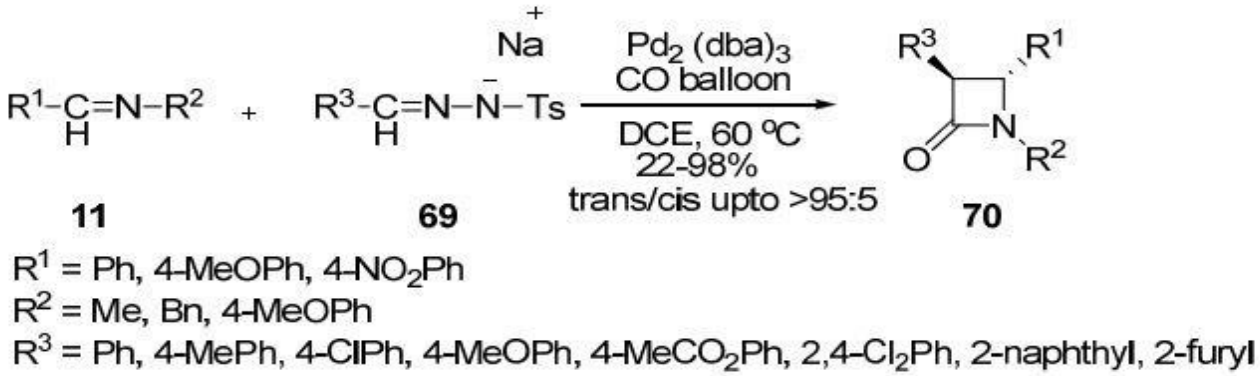
في المكتبة الثانية، تم ربط Fmoc-protected p-aminophenol **64** براتنج Wang. تم الحصول على الأيمين المرتبط بالراتنج **66** من تفاعل aminophenol المرتبط بالراتنج **65** و p-anisaldehyde، ثم تفاعله مع حامض phenylpentanoic-5 بوجود triethylamine باستخدام مركب Mukaiyamas **3** . أدى فصل الراتنج عن 2-azetidinone **67** بواسطة حامض trifluoroacetic إلى الحصول على 2-azetidinone **68** (المخطط 19).




**المخطط 19**

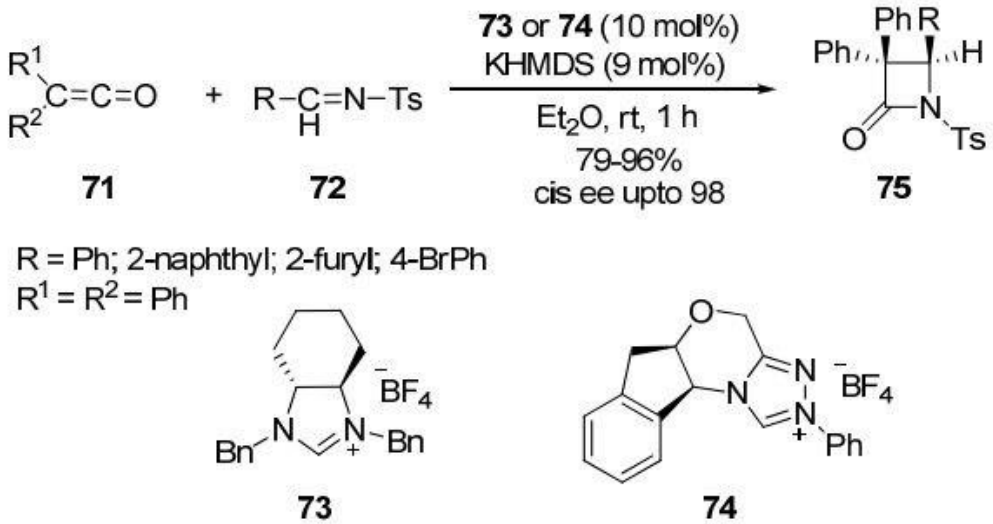
ان الاضافة الحلقية ل staudinger المحفزة بالبلاديوم تنتج 2-azetidinones **70** بنسب مرتفعة مع انتقائية جيدة trans النقية إلا في حالات استخدام الإيمين المعوضة ب N-benzyl أو ملح N-tosylhydrazone الذي يحتوي على مجموعة واهبة للإلكترونات[32]. عند تسخين ملح N-

tosylhydrazone **69** بوجود محفز من البالاديوم تحت ضغط من أول أكسيد الكربون، يتم انتاج الكيتين انياً الذي يتفاعل مع الإيمينات **11** لإنتاج 2-azetidinones **70** (المخطط 20).



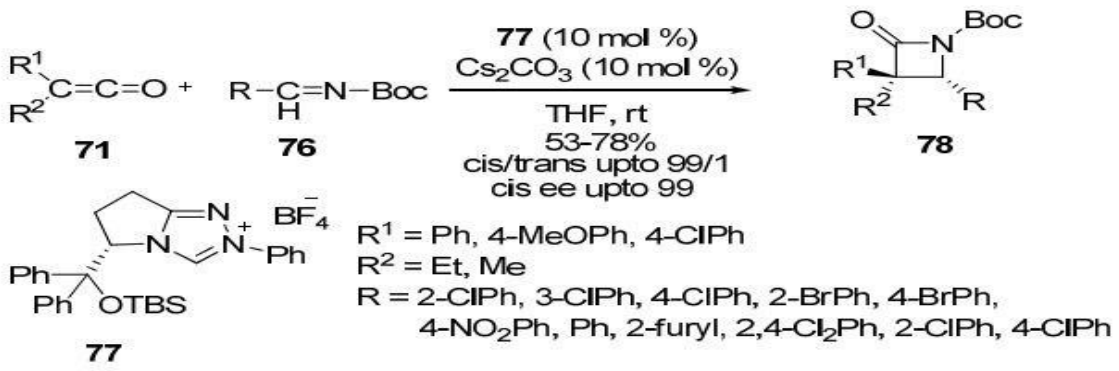

**المخطط 20**

تم تحقيق تحضير غير متماثل لمركبات 2-azetidinones من خلال تفاعل الإضافة الحلقية [2+2] للكيتين-الإيمين باستخدام الكاربينات الحلقية غير المتجانسة (NHCs) كعوامل مساعدة فعالة [33,34] . تم استخدام imidazolinium **73** أو triazolium **74** كعوامل مساعدة في تفاعل diphenylketene **71** مع N-tosylaldimines **72** لإعطاء مركبات 2-azetidinones **75** المقابلة بنسب ممتازة (المخطط 21) [35].




**المخطط 21**

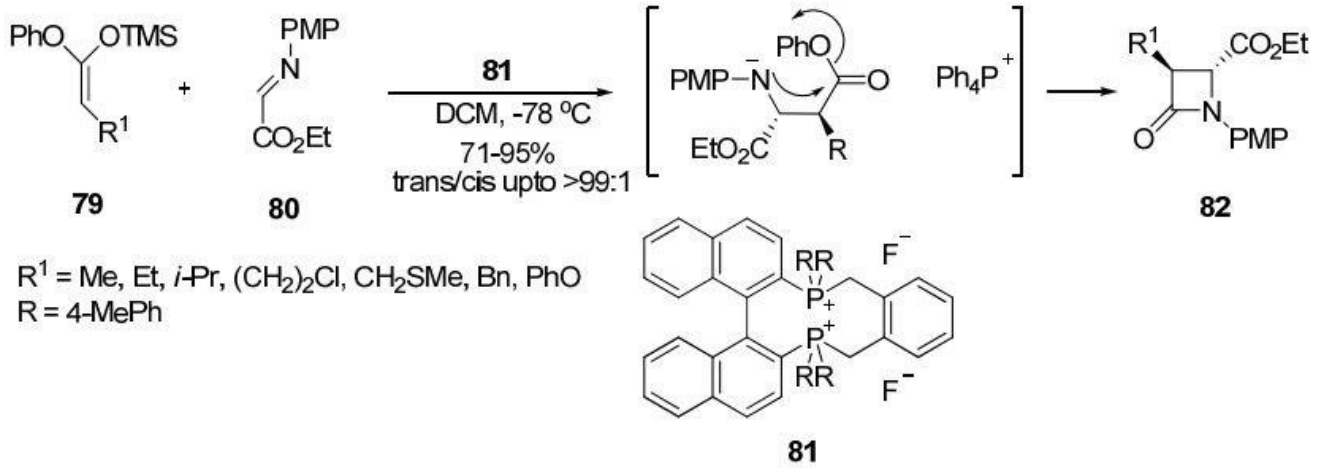
تم استخدام NHC كايرالي **77**، المشتق من L-pyroglutamic acid كعامل مساعد في تفاعل arylalkylketenes **71** مع مجموعة متنوعة من N-tert-butoxycarbonyl arylimines **72** لإعطاء cis-2-azetidinones **78** المقابلة بنسب مرتفعة مع انتقائية ممتازة (تصل إلى 99% ee) (المخطط 22)[36].




**المخطط 22**

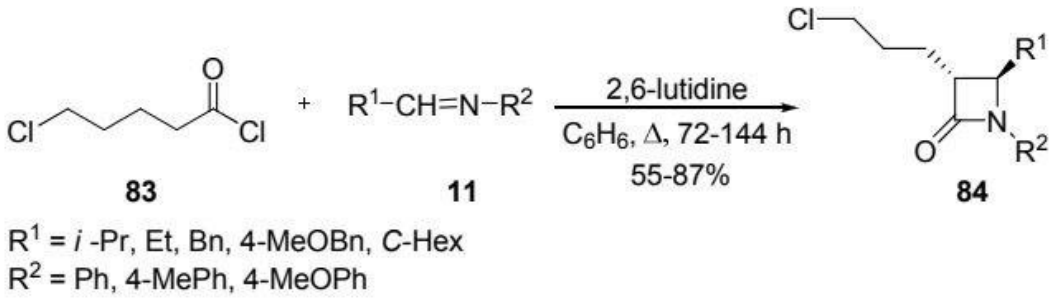
تم الاشارة الى تحضير عالي الانتقائية لمركبات trans-2-azetidinones **82** بواسطة تفاعل [2+2] إضافه حلقة بين silyl ketene acetals **79** و imines **80** باستخدام عامل مساعد متعدد الوظائف phosphonium fluoride **81** (مخطط 23) [37].

يقوم العامل المساعد فسفونيوم فلوريد بتنشيط النيوكليوفيل ويوجه أيضًا عملية التفاعل للحصول على ناتج عالي الناتج والانتقائية. يعمل مسبق التحفيز على بدء التفاعل بسبب الالفة العالية لأيون الفلوريد مع مجموعة TMS في مركب silyl ketene acetal **97**. كما كان من الضروري أيضًا وجود حجم كبير للكاتيون الفسفونيوم لتنظيم حالة انتقالية بحيث يُفضل حركيًا مركب trans-diastereomer.



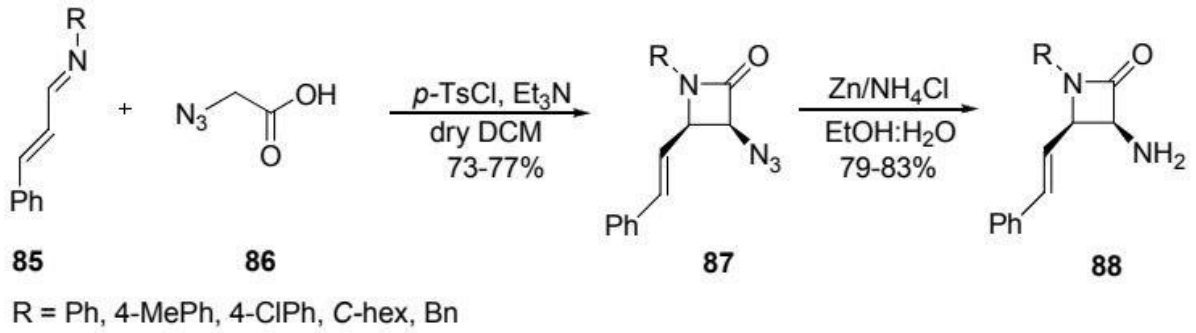

**المخطط 23**

لقد أشار De Kimpe وزملاؤه عن تخليق trans-4-aryl-3-(3-chloropropyl)azetidin-2-ones **84** بنسب مرتفعة من خلال تفاعل Staudinger بين الإمينات **11** و 5-chloropentanoyl **83** في وجود 2،6-lutidine (المخطط 24) [38] .




**المخطط 24**

ذكر Singh وزملاؤه تفاعل الإمينات trans-cinnamaldehyde **85** مع azido-ketene، الذي تم توليده انياً من 2-azidoethanoic acid **86** بوجود p-toluenesulfonyl chloride و triethylamine ، لتكوين cis-3-azido-2-azetidinones **87** (المخطط 25)[39]. ثم تحقق اختزال الأزيد في هذه المركبات لتشكيل 3-amino-2-azetidinones **88**. إضافةً إلى ذلك، حدث تفاعل اضافة حلقية [2+3] لمجموعة الأزيد مع مجموعات الألكاينات المختلفة لتحضير 2-azetidinones المرتبطة ب triazole. كل من المجموعات الأزيدية والأمينية لها أهمية كبيرة في التخليق العضوي ويمكن تحويلها إلى أنواع متنوعة من المركبات التي تحتوي على حلقة بيتا-لاكتام.



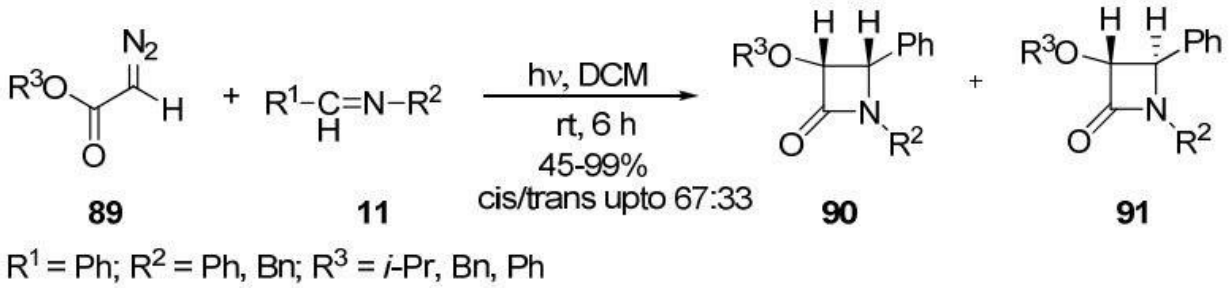

**المخطط 25**

## 5.1.2. استخدام α-diazocarbonyls كسلائف للكيتين:-

من المعروف أن α-diazocarbonyls ينتج كيتينات تحت ظروف حرارية وفوتوكيميائية [4].

تم الاشارة الى تفاعل فوتوكيميائي لـ 2-diazo-1,2-diphenylethanoneمع بعض الإمينات لإنتاج 2-azetidinones [40] .

في الآونة الأخيرة، تم تخليق 3-alkoxy/aryloxy- 2-azetidinones **90** و **91** بحصيلة متوسطة إلى جيدة بواسطة تفاعل staudinger المحفز بالضوء للإمينات **11** و الدايازو الألكيل/أرايل **89** [41]. ان الكيتينات alkoxy/aryloxyketenes، المتولدة انياً من التحلل الفوتوكيميائي ل **89** diazoacetates وإعادة ترتيب wolff للكربينات الناتجة[42]، خضعت لتفاعل staudinger مع مختلف الإمينات **11** لتعطي 2-azetidinones **90** و **91** (المخطط 26). كانت trans-2-azetidinones النواتج الرئيسية من الإمينات الخطية ويُرجع ذلك إلى تحويل الإمينات من نوعها trans إلى نوعها cis تحت تأثير الإشعة فوق البنفسجية.

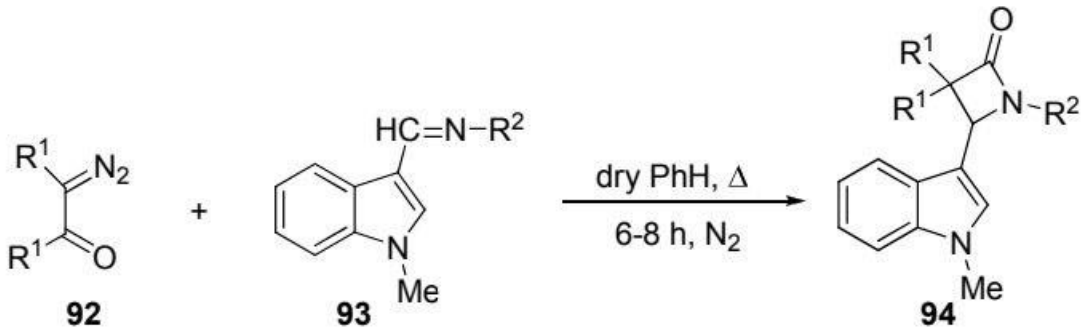



**المخطط 26**

لقد أشير مؤخرًا الى التفكك الحراري لمركبات 2-diazo-1,2-diarylethanones **92** بوجود إيمينات معوضة عند النيتروجين من 1-methylindole-3-carboxaldehydes **93**، مما أسفر عن تكوين 3,3-diaryl-4-(1-methylindol-3-yl)-2-azetidinones **94** بنسبة مرتفعة (المخطط 27) [43].

هذه 2-azetidinones أظهرت نشاطًا ممتازًا ضد الليشمانيا بالإضافة إلى بعض الأنشطة المضادة للبكتيريا والفطريات وأورام الأكياس التاجية [44].

سابقًا، تم الاشارة الى تفاعلات مماثلة N-salicylideneamines التي أسفرت عن 2-azetidinones تتمتع بنشاط مضاد للبكتيريا والفطريات [45].




$R^1$ = Ph, 4-MePh
$R^2$ = Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-EtOPh, 4-ClPh

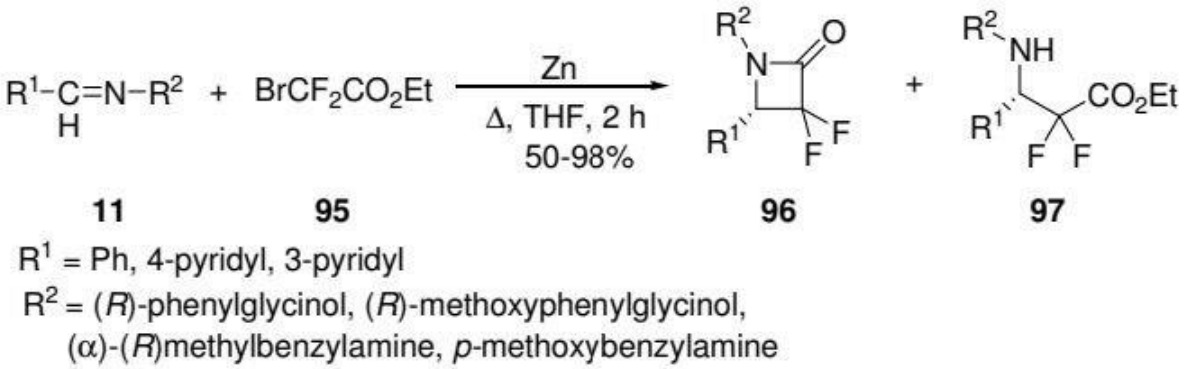
**المخطط 27**

## 2.2. الأضافة الحلقية لإستر-إنولات :-

تكاثف الإستر إنولات – الإيمين ينتج 2-azetidinones بنسب جيدة مع انتقائية فراغية أعلى. تم تحفيز التفاعلات بواسطة الزنك [27]، الروديوم[28]، الإنديوم[29]، وثنائي إثيل الزنك[30].

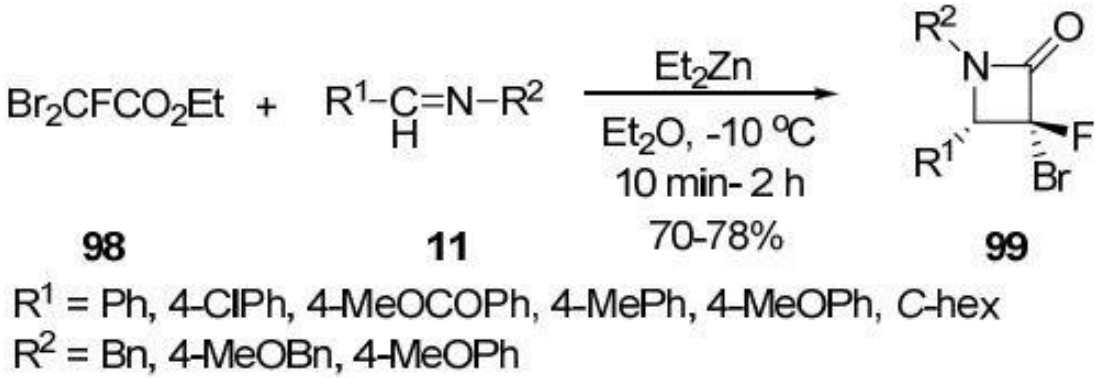
قام Boyer و زملاؤه بدراسة العوامل المؤثرة على التحضير الانتقائي لـ 2-azetidinones **69** أو بيتا-أمينو إسترات **97** أثناء تفاعل Reformatsky لـ ethyl bromodifluoroacetate **95** مع الإيمينات **11** [27]. النسبة بين بيتا-أمينو إستر وبيتا-لاكتام تعتمد على طبيعة الإيمين وشروط التفاعل.

كانت انتقائية diastereoselectivity التفاعل تعتمد بشكل كبير على طبيعة المساعد الكايرال. وتم الحصول على *gem*-difluoro-2-azetidinones **96** و *gem*-difluoro-β-amino esters **97** بانتقائية نوعية عالية باستخدام إما (R)-phenylglycinol أو (R)-methoxyphenylglycinol (المخطط 28).




**المخطط 28**

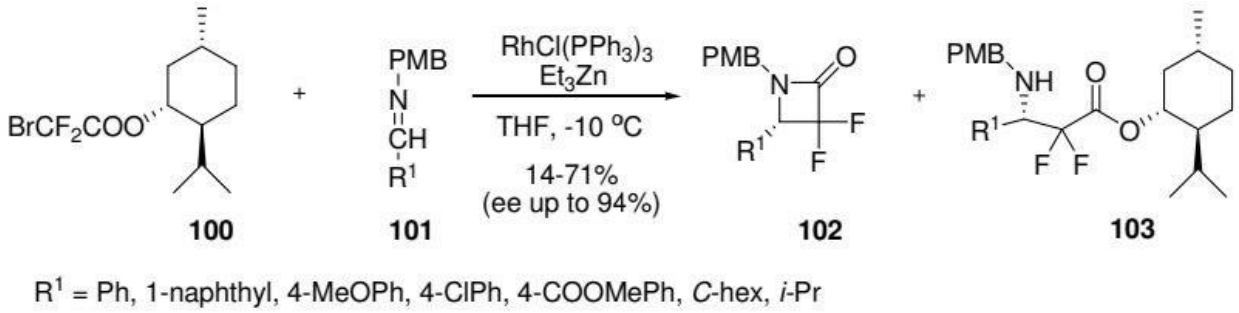
أدى تفاعل Reformatsky بين ethyl bromodifluoroacetate **98** و الإيمينات **11** إلى تحضير cis-α-bromo-α-fluoro-2-azetidinones **99** بحصيلة جيدة (المخطط 29) [30]. في هذا التفاعل، أعطت الإيمين الناتجة من تفاعل السيكلوهكسان كاربوكسالدهيد و p-anisidine مزيجًا من النواتج غير المستقرة على جيل السيليكا.




**المخطط 29**

قام Tarui وزملاؤه بالتحضير غير المتماثل لـ (S)-3,3-difluoro-2-azetidinones

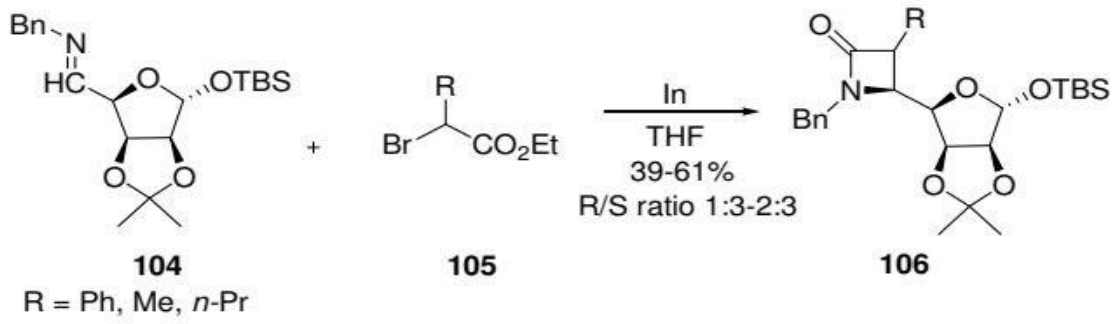
**102** بنسب معتدلة إلى جيدة مع انتقائية عالية جنبًا إلى جنب مع β-amino ester **103** عن طريق تفاعل نوع Reformatsky لـ (-)-menthyl bromodifluoroacetate **100** مع الإمينات **101** بوجود $RhCl(PPh_3)_3$، تلاها حذف تلقائي للمساعد الكيرالي (المخطط 30)[28].




**المخطط 30**

من بين الإيمينات للألدهايدات الاروماتية، تقدم تلك التي تحمل مجموعات دافعة للإلكترونات انتقائية أعلى (92-94 ee٪) من تلك التي تحمل مجموعات ساحبة للإلكترونات (87-80 ee٪).

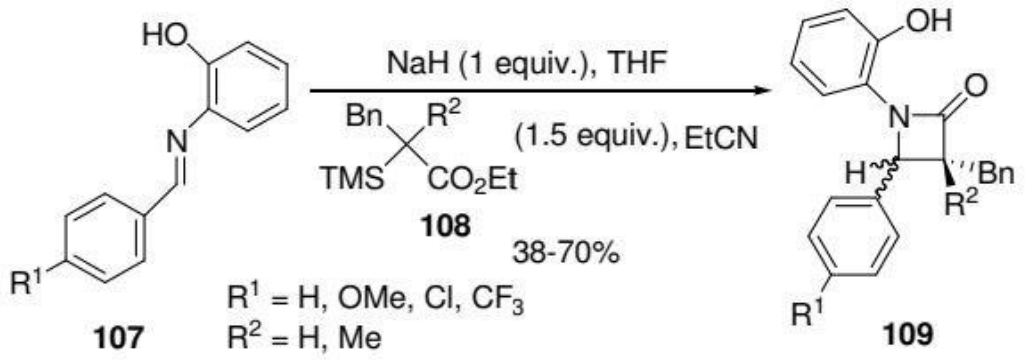
تم الاشارة الى تفاعل آخر انتقائي النوعية لتخليق 3-monosubstituted، و, 3,3-disubstituted 2-azetidinones الحاوي على جزيء كاربوهيدراتي عبر تفاعل بوساطة الإنديوم للإيمينات و bromoesters [48]. على سبيل المثال، تفاعل الإيمين المشتق من الكربوهيدرات **104** مع 2-alkyl/phenyl-2-bromoesters **105** بوجود الإنديوم أدى إلى تخليق 2-azetidinones **106**(المخطط 31). ان تكوين 2-azetidinone في الموضع الجديد للنيتروجين (C-4) ذو انتقائية فراغية. يتم تكوين مركز فراغي إضافي في C-3، وبالتالي يتم الحصول على مزيج من 2-azetidinones متبادلة في C-3، حيث يُفترض أن الناتج الذي يتم التحكم فيه حركيًا هو الأيزومير الرئيسي.




**المخطط 31**

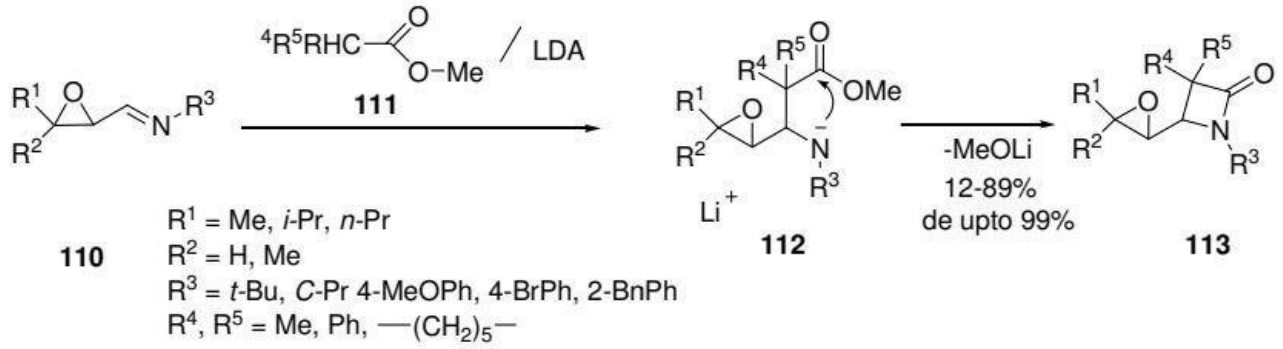
تم الاشارة الى طريقة مباشرة لتحضير بيتا-لاكتام **109** بنسب معتدلة إلى جيدة ونسب انتقائية فراغية تتراوح بين 22:78 إلى 54:46 (cis:trans) باستخدام مشتقات ETSA **108** [50] هذه المشتقات الأخيرة تتفاعل مع أملاح (2-hydroxyphenyl)aldimines -N- **107** في خليط THF-EtCN (المخطط 32).

تتمتع هذه الطريقة بميزة على استخدام سلائف الكيتين مثل acyl chlorides أو α-diazocarbonyls لأن مجموعة الهيدروكسيل في الأيمينات لا تحتاج إلى حماية.




**المخطط 32**

ان تفاعل الأيمينات المعوضة عند النيتروجين **110** للاوكسيرينات مع اينولات إسترات الليثيوم المتكونه انياً من تفاعل α-disubstituted esters **111** و LDA ادت الى تحضير انتقائي للبيتا-لاكتامات **113** (بنسبة تصل إلى 99٪) من خلال التحليق للمركب الوسطي **112** (المخطط 33) [51].



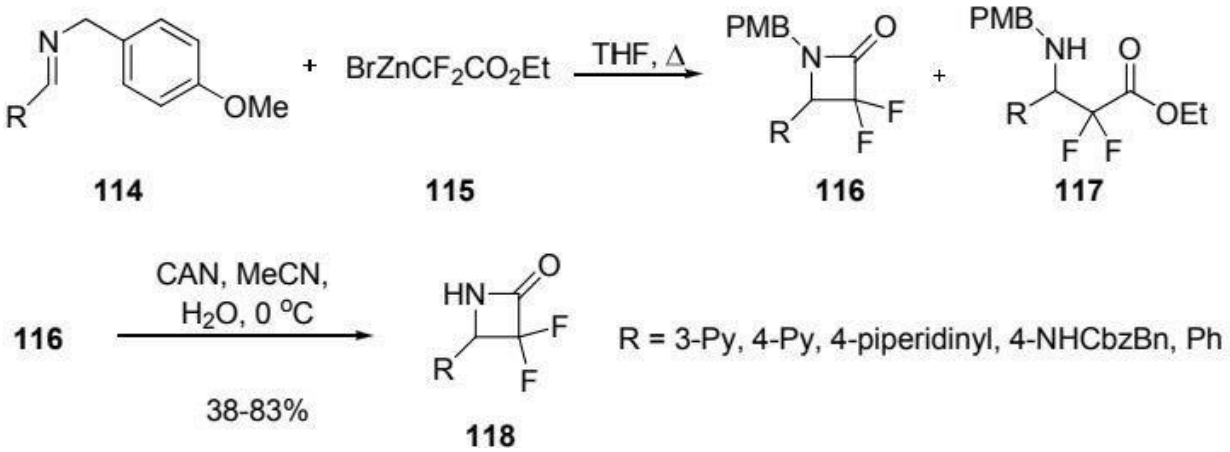

**المخطط 33**

عند استخدام الإسترات المعوضة في الموقع α كسلائف سابقة للإنولات، حدثت تفاعلات جانبية غير متوقعة مع فقدان الانتقائية diastereoselectivity. يعزى ذلك إلى وجود البروتون الحامضي الإضافي بجوار مجموعة الكاربونيل. أعطى الإيمين (3S،S2) الناتج (2S,3S,4'R) 2-azetidinone.

تم تطوير طريقة بثلاث خطوات لتحضير مجموعة متنوعة من β- lactams **118** بنسب معتدلة إلى جيدة عن طريق التفاعلات بين كاشف Reformatsky المشتق من ethyl bromodifluoroacetate **115**

والألديمينات المناسبة **114** [52]. تعتبر 3,3-difluoro-2-azetidinones **116**, النواتج الرئيسية أو الوحيدة المعزولة باستثناء في حالة الإيمين الحاوي على مجموعة benzyloxy carbamate .

في الحالة الأخيرة، تم الحصول على بيتا-لاكتام وβ-amino ester **118** بنسبة 1:1 بحصيلة جيدة بسبب وجود كاربامات أولية تعيق خطوة الدوران. يؤدي إزالة الحماية عن ذرة النيتروجين في 2-azetidinones **116** باستخدام نترات الأمونيوم السيريك (CAN) إلى تكوين 2-azetidinones **118** ذات NH حر (المخطط 34).



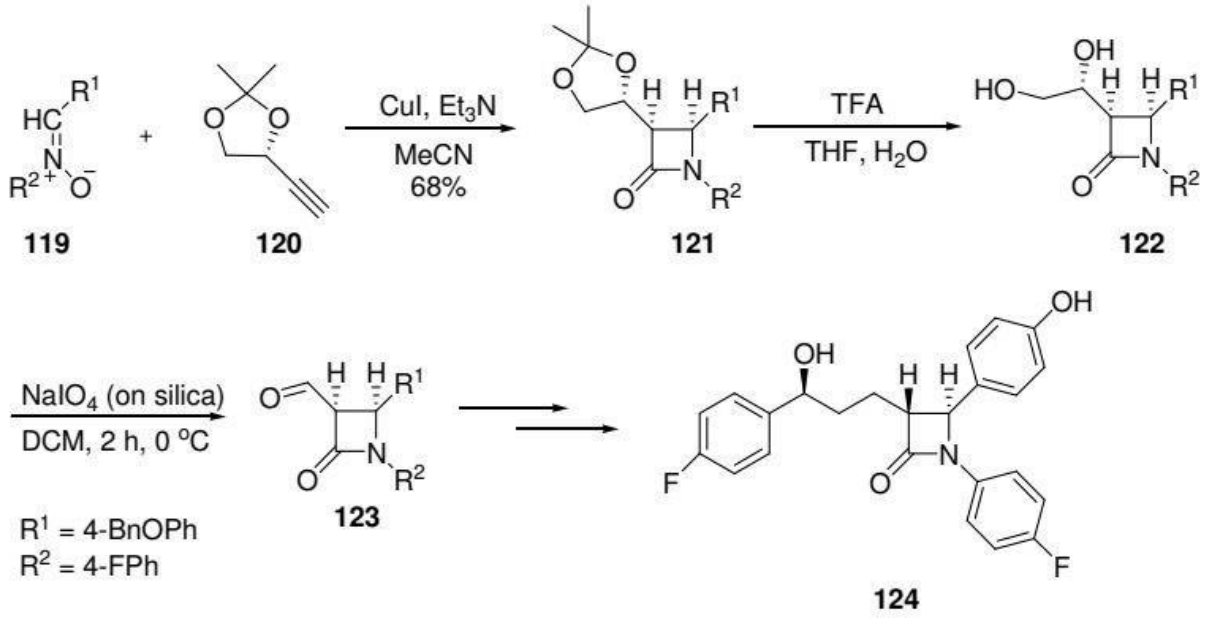

**المخطط 34**

## 3.2. الاضافة الحلقية الألكاين-النترون

تعتبر الاضافة الحلقية الألكاين-النترون، المعروفة بشكل شائع باسم تفاعل Kinugase، أداة قوية لتخليق أنواع متنوعة من البيتا-لاكتام.

التحضير الرسمي لمثبط الكوليسترول الفعال إيزيتيميب **124**، استند على تفاعل تكاثف/إعادة ترتيب Kinugase المحفز ب Cu(I) [53]. ابتدا التحضير بتفاعل الألكاين الطرفي **120**، المشتق من أسيتونيد L-glyceraldehyde، مع C,N-diarylnitrone **119** المناسب لتكوين 2-azetidinones **121** (المخطط 35).

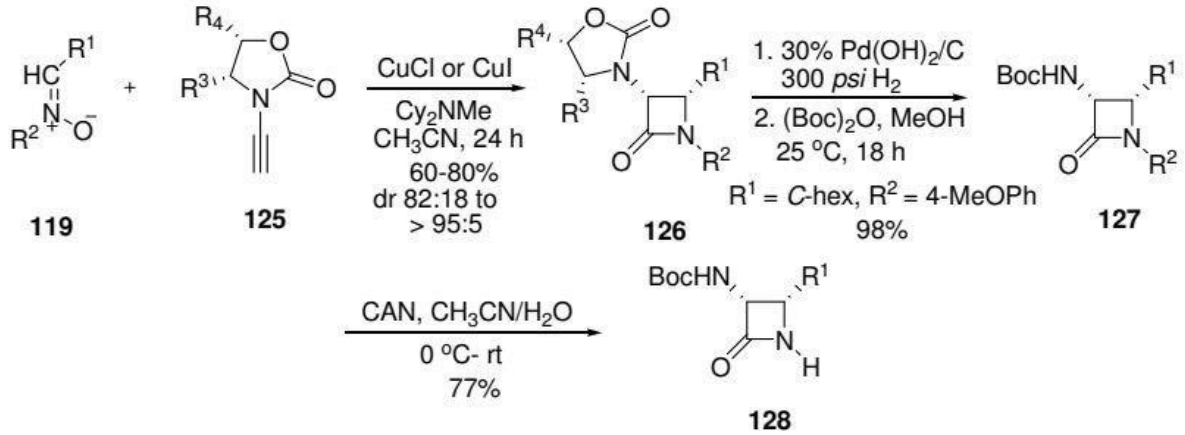
تم الحصول على الاستنويد **121** بانتقائية كبيرة فراغيا، ثم فتح حلقة acetonide لتكوين 2-azetidinone آخر **122**. أدى تفكيك glycolic في 2-azetidinone **122** إلى تشكيل azetidinone carboxaldehyde **123** الذي تم تحويله إلى إيزيتيميب [54] .




**المخطط 35**

تم تنفيذ تفاعل Kinugase بكفاءة باستخدام ynamides [55]. تسبب تفاعل النيترونات **119** مع 3-ethynyloxazolidin-2-ones **125** في تحضير مركبات كيرالية 3-amino-2-azetidinones **126** بانتقائية جزيئية عالية (نسبة 82:18 إلى ≤ 95:5) (المخطط 36).

تم توضيح تطبيق هذه المنهجية من خلال التفكك الاختزالي وحماية Boc التالية في **126** مما أدى إلى تكوين 3-amino-2-azetidinone **127**. تم إزالة الحماية عن N-1 من 2-azetidinone **127** باستخدام CAN لتشكيل $NH_2$-azetidinone **128**.

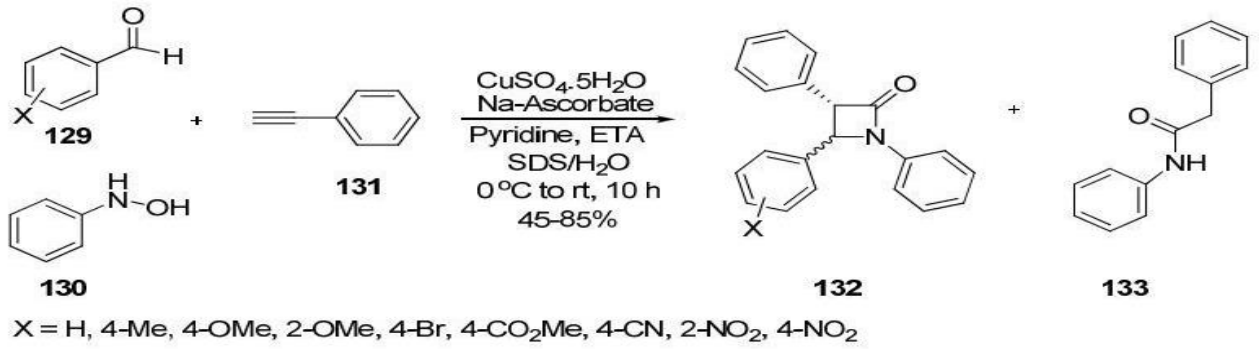



$R^1$ = 4-BrPh, 1-naphthyl, styryl, 2-furyl, 2-thienyl, Ph, *C*-hex
$R^2$ = Ph, 4-MeOPh, 4-ClPh, 4-COEt
$R^3$ =Ph, *i*-Pr, $CHPh_2$, Bn
$R^4$ = Ph, H, Me

**المخطط 36**

لقد أشار Pezacki وزملاؤه الى تطبيق تفاعل Kinugase "على الماء"في تخليق 2-azetidinones بواسطة تفاعل Kinugase متعدد المكونات المحفز بواسطة Cu(I) في الماء [56]. تم اجراء هذا التفاعل لسلسلة diarylnitrones المتكونة انياً مع phenylacetylene **131** في وجود كبريتات النحاس في وسط مائي مما أسفر عن تكوين 2-azetidinones **132** في نطاق 45-85٪ مع اميد كناتج ثانوي **133** (المخطط 37).

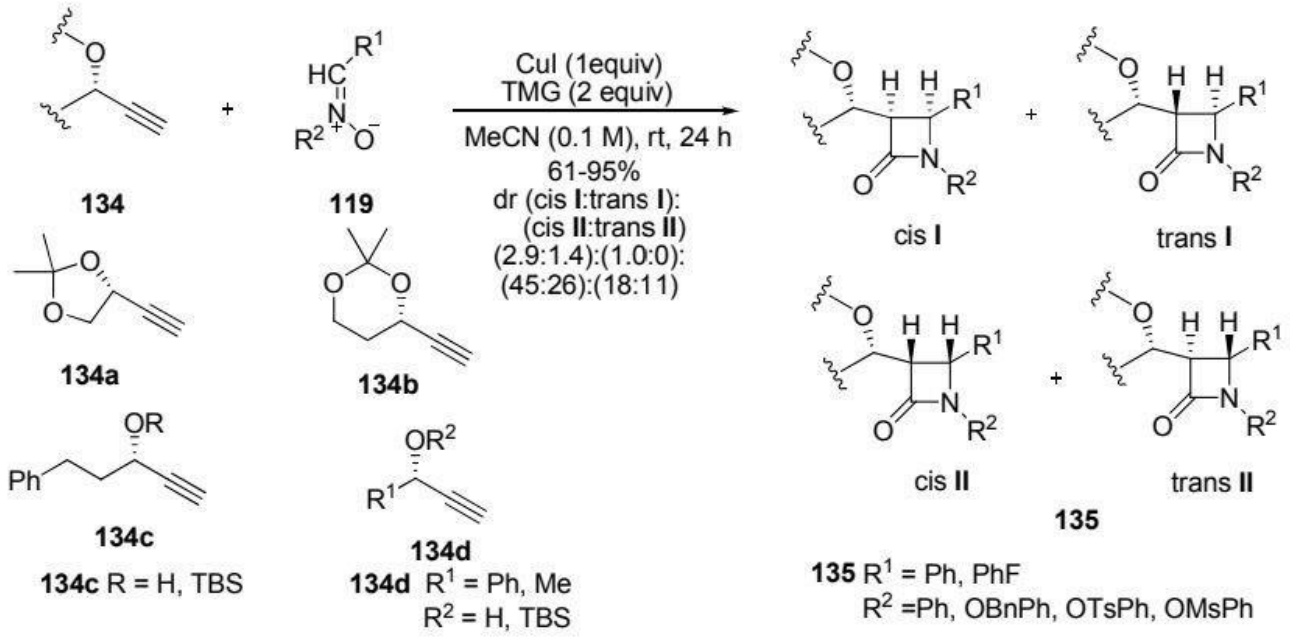
وفقًا للآلية المقترحة، يقوم Na-ascorbate باختزال Cu(II) إلى Cu(I) مما يسمح بتوليد Cu(I) phenylacetylide انياً. يتفاعل هذا المركب الوسطي مع نيترونات تم توليدها انياً من benzaldehydes ممعوضة **129** و N-phenylhydroxyl **130** من خلال إضافة حلقية [2+3] لتكون حلقة isoxazoline. ان برتنة isoxazoline وإعادة ترتيب oxaziridine الناتج إلى تكوين خليط من 2-azetidinones سيس وترانس. تم الحصول على مردود أعلى لبيتا-لاكتام عند استخدام تعويضات ساحبة للإلكترونات.




**المخطط 37**

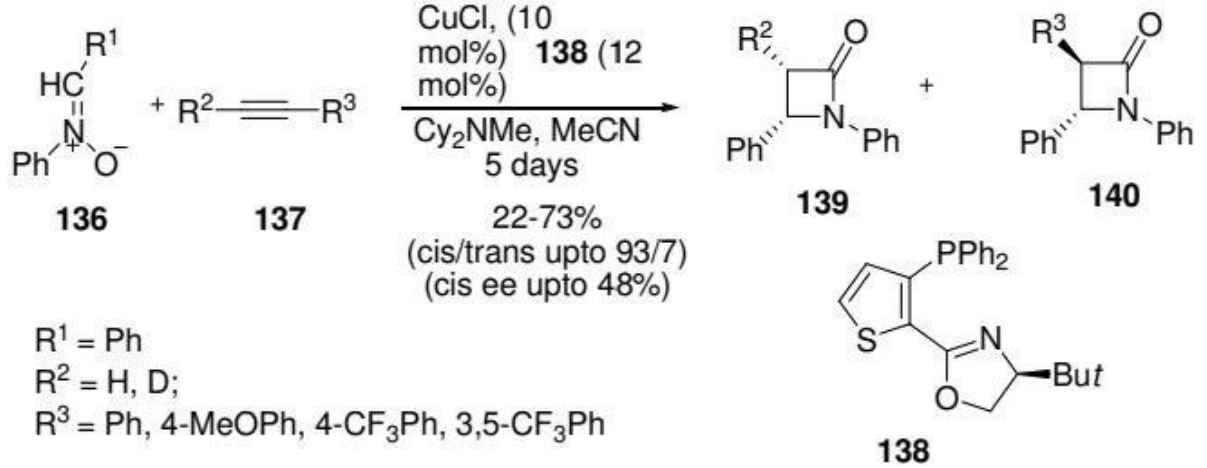
معاملة الكحولات والأثيرات البروبارجيلية الكيرالية **134** مع النيترونات الثنائية الاروماتية **119** تؤدي في الغالب إلى cis بيتا-لاكتامات **135** (المخطط 38) [57].

أن الاكسدة/ الايزومرة للناتج cis بمعاملتها بـ PCC ادت لتكوين الايزومير trans . للمرة الأولى، تم استخدام الكحولات البروبارجيلية الكيرالية غير المحمية في تفاعل Kinugase




**المخطط 38**

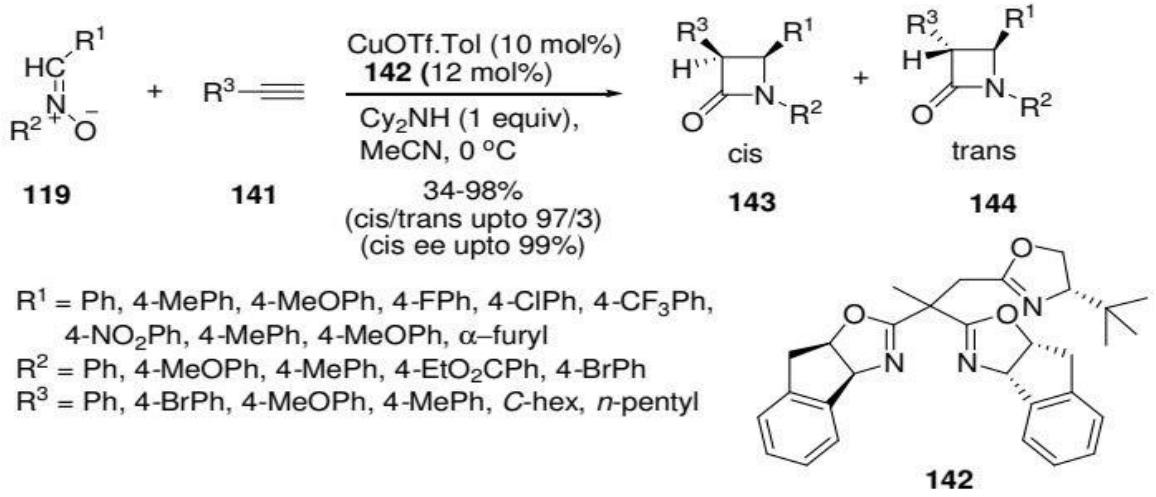
تم تنفيذ النسخة غير المتماثلة لهذا التفاعل باستخدام النيترونات **136** والألكاينات الطرفية **137** بوجود معقد النحاس 3]-2-tert-butyl-4,5--(S)-4-[(diphenylphosphino)thiohen-2-yl dihydrooxazole **138** كمحفز لإنتاج 2-azetidinones **139** و **140** بانتقائية diastereoselectivity جيدة (المخطط 39) [58].




**المخطط 39**

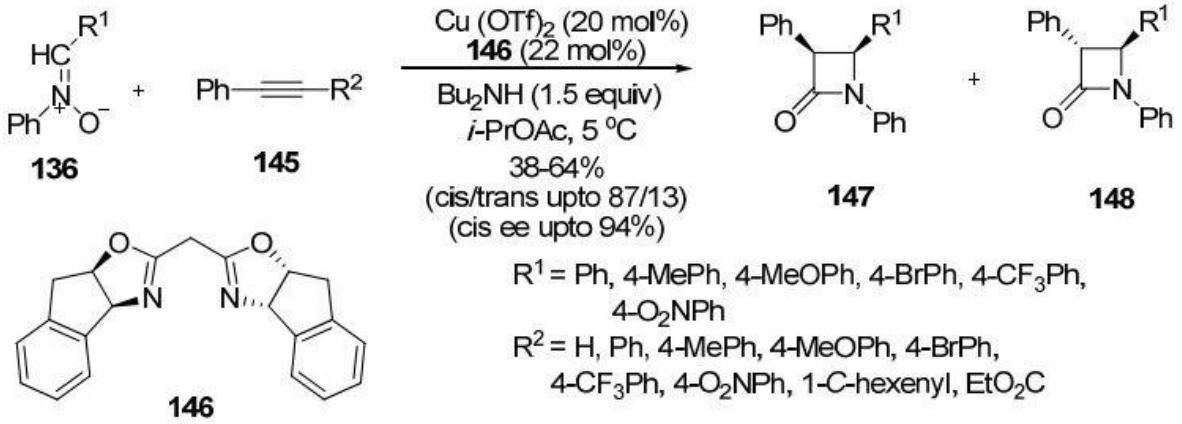
تعتمد اختيارية diastereoselectivity للنواتج على طبيعة الألكاينات. معظم الألكاينات تعطي نواتج cis باستثناء 3,5-trifluoromethylacetylene الذي يعطي نواتج trans . وقد أشار Chen وزملاؤه مؤخرًا عن معقد كيميائي جديد فعال يحتوي على Cu(I) من نوع كيرال تريس (oxazoline) **142**

كعامل مساعد لتفاعل Kinugase للألكاينات الطرفية **141** مع نيترونات C-aryl **119** لتنتج 2-azetidinones **143** و **144** بطريقة انتقائية (المخطط 40) [59].




**المخطط 40**

تم الاشارة الى تفاعل Kinugase عالي الانتقائية بين نيترونات **136** مع الألكاينات الطرفية **145** في وجود bis-oxazoline **146** $Cu(OTf)_2$ / و dibutylamine لإنتاج 2-azetidinones **147** و **148** (مخطط 41) [60].



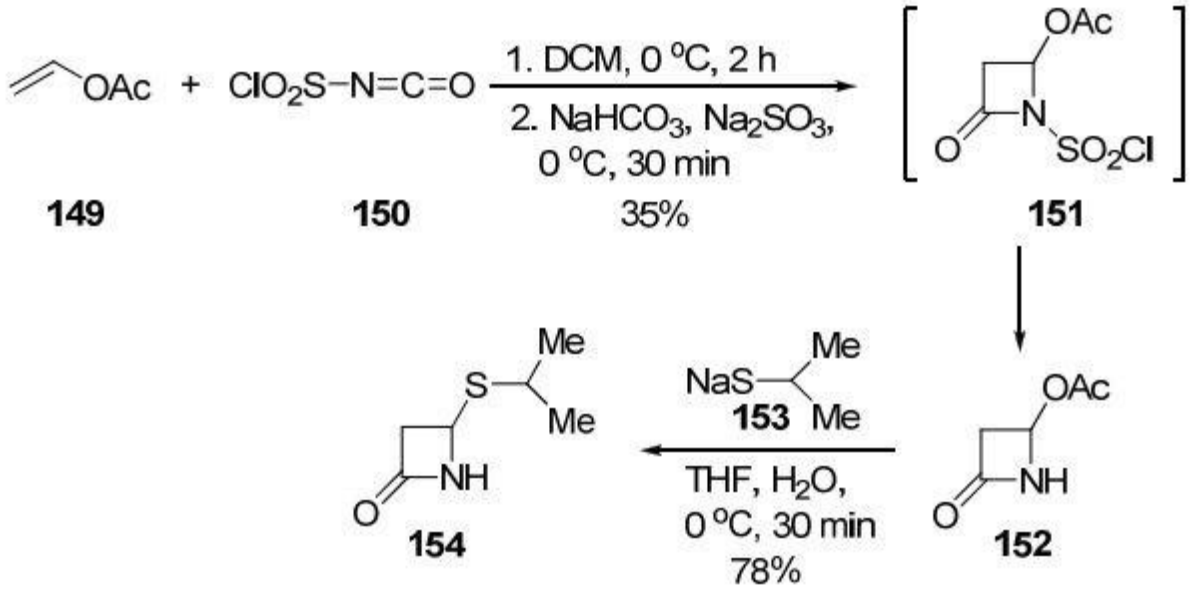

**المخطط 41**

تم توسيع نطاق الاضافة الحلقية للألكاين-النيترون بواسطة Sierra وزملاؤه الذين استخدموا الألكاينات التي تحتوي على ferrocene و ruthecene لتخليق 2-azetidinones الحاوية على المعادن [61].

## 4.2. الاضافة الحلقية للألكين-الأيزوسيانات:-

تم استخدام الاضافة الحلقية ل vinyl acetate **149** و chlorosulfonyl isocyanate **150** مؤخرًا من قبل Lee في تخليق 3-isopropylthio-2-azetidione **154** (المخطط 42) [62].

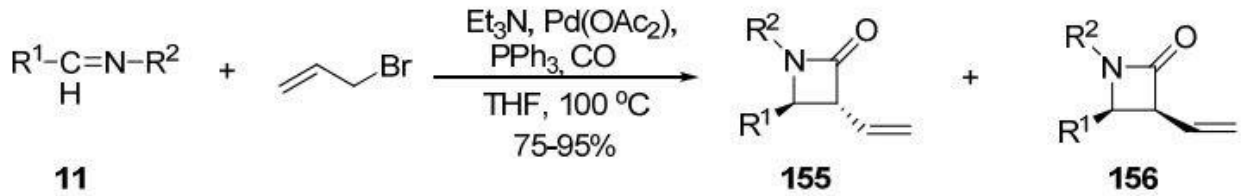
بعد إزالة مجموعة chlorosulfonyl باختزال 2-azetidinones **151** انياً، تم thioalkylated الناتجة من 2-azetidinones **152** باستخدام sodium isopropylthiolate **153** لتعطي -2-azetidinones **154**.




**المخطط 42**

## 5.2. تفاعل توري لهاليدات الأليل مع الإيمينات:-

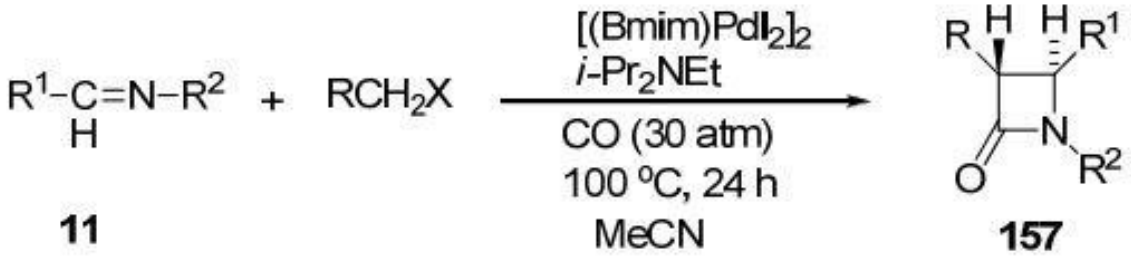
تتفاعل الإيمينات مع بروميد الأليل عن طريق الاضافة الحلقية [2+2] تحت ضغط احادي أوكسيد الكربون في وجود $Et_3N$, $Pd(OA)_2$ و $Ph_3P$ [63]. الإمينات المتعاقبة مع مجموعة الكربونيل تنتج cis-2-azetidinones في حين تنتج الإمينات غير المتعاقبة مع مجموعة الكربونيل trans-2-azetidinones [65،64]. تم تحضير 2-azetidinones **155** و **156** بانتقائية عالية diastereoselectivity عن طريق تفاعل الاضافة الحلقية الكاربونيلية [2+2] بالبالاديوم لبروميد الأليل مع الايمينات **11** للـ benzaldehyde والكثير من الألدهيدات الاروماتية (المخطط 43) [66].




$R^1$ = Ph, 2,4-dimethylthiazole, 2-methylbenzothiazole, 4-MePy, 2-MePy, 3-MePy
$R^2$ = *t*-Bu, *n*-Bu, *i*-Pr, Et

**المخطط 43**

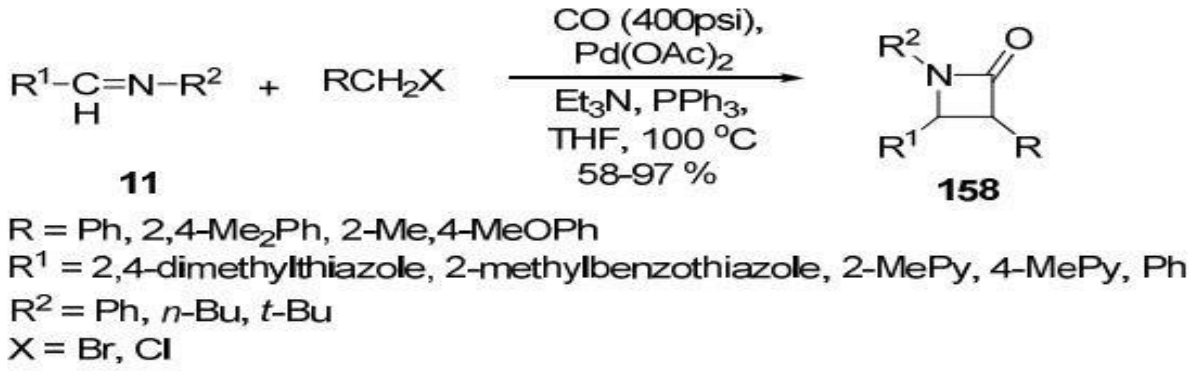
الاضافة الحلقية [2+2] الكاربونيلي ل benzyl halides وphosphates مع الإيمينات **11** في وجود محفز $[PdI_2(Bmim)]_2$, أدت الى تكوين 2-azetidinones **157** بطريقة انتقائية جدا (نسبة الترانس / سيس تصل إلى > 5/95) بحصيلة تصل إلى 96٪ (المخطط 44) [67].




X= Cl, Br, $OP(O)(OEt)_2$
R = Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-MePh, 2-MeOPh, 4-MeOPh, 1-Naphthyl
$R^1$ = Ph, 4-ClPh 4-BrPh, 4-MePh, 2-MeOPh, 2,3-$MeO_2$Ph, 4-$Me_2$NPh, 1-Naphthyl, (*E*)-PhCH=CH
$R^2$ = Bn, Ph, *n*-Pr, $CH_2CO_2Me$

**المخطط 44**

تم تحضير 3,4-Diaryl-2-azetidinones **158** بانتقائية عالية عبر الاضافة الحلقية الكاربونيلية بواسطة البالاديوم [2+2] لهاليدات البنزيل مع N-benzylideneamines والكثير من N-heteroarylideneamines **11** الأخرى (المخطط 45) [68].



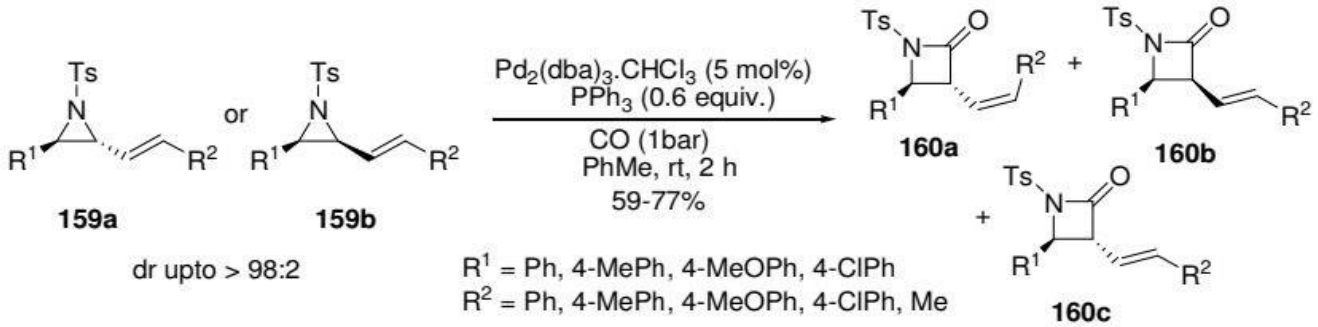

**المخطط 45**

ظهر أن التعويض على ذرة النيتروجين للإيمينات يؤثر على الانتقائية. أدت مجاميع الفينايل و N-butyl إلى التحليق لتكوين الناتج trans isomer. وعلى العكس، فيما تفضل المجموعة الكبيرة tert-butyl التحليق الى الناتج بصورة cis isomer .

## 6.2. توسيع حلقات Aziridine :-

تم الاشارة الى توسيع حلقة vinyl aziridines **159** المحفزة بالبلاديوم لإنتاج 2-azetidinones **160** (المخطط 46) [69] .

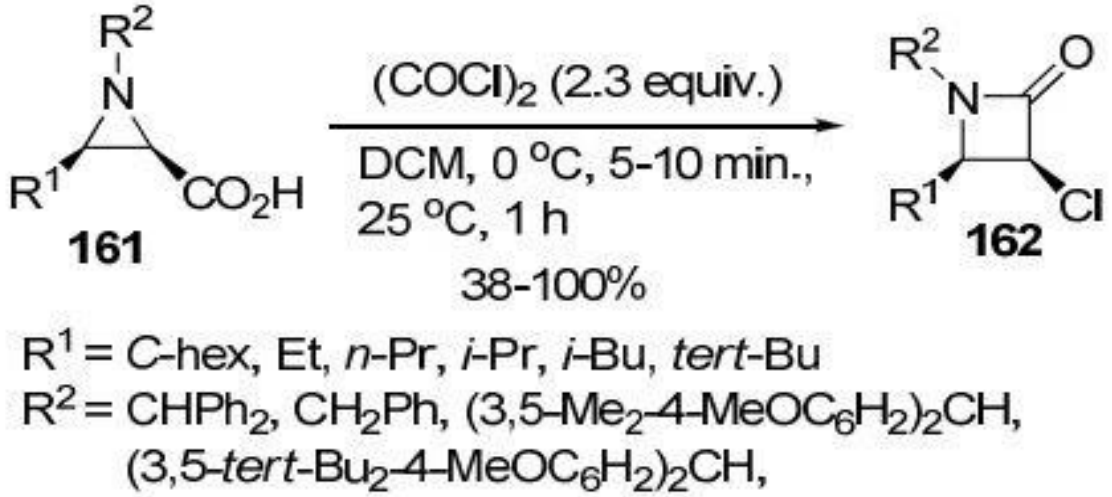
ان الايزومر 2-azetidinones **160c** يعتبر الايزومر السائد (dr 76-100٪) عند استخدام cinamyl aziridines كمادة متفاعلة. كان من الممكن عكس انتقائية التفاعل إلى الازومر cis diastereoselectivity **160b** في ضغط عالي من احادي أوكسيد الكربون ، وتركيز منخفض من البالاديوم ودرجة حرارة منخفضة. تحللت vinyl aziridine تحت ظروف التفاعل القياسية ولكن أعطت trans 2-azetidinone **160a** في ضغط 50 بار من احادي أوكسيد الكربون. شمل التفاعل قيام Pd (0) بايزومرة vinyl aziridines متبوعًا بالكربونة وإغلاق الحلقة.




**المخطط 46**

قام Wulff وزملاؤه بنشر دراستهم حول تفاعل حامض aziridine-2-carboxylic **161** مع oxaly chloride تحت ظروف مختلفة [70]. لاحظت هذه المجموعة تكون حصري لمركبات 2-azetidinones **162** في حالة احتواء الازريدين على مجموعة الكيل على موضع C-3 (المخطط 47).

أن تفاعلات cis-2-aziridines أدت إلى تكوين cis-2-azetidinones، اما trans-2-aziridines ادت إلى تكوين trans-2-azetidinones ؛ وبالتالي فإن التفاعل هو متخصص فراغيا.

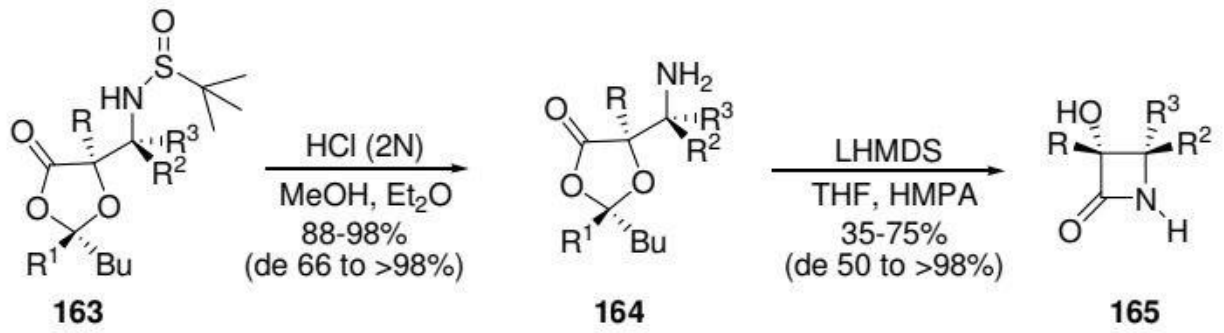



**المخطط 47**

## 7.2. التحليق عن طريق تكوين اصرة $N_1$-$C_2$ :-

ان المركب 1'-aminoalkyldioxolan-4-ones **164**، الذي تم الحصول عليه عن طريق إزالة مجموعة الحماية السلفينيلية بفعل الحامض من 1'-N-sulfinylaminoalkyl-dioxolan-4-ones **163**، يمكن ان يحصل له تحليق مما يؤدي إلى انتاج 3-hydroxy-2-azetidinones كيرالية **165** بحصيلة وانتقائية جيدة (المخطط 48)[71].

ان عملية التحليق تحدث بفعل القاعدة على dioxolan-4-ones غير المحمية **164** عن طريق هجوم نيوكليفي على الكاربون الكربونيلي يليه فتح حلقة dioxolane ومن ثم تحلل مائي للاستر الناتج للحصول على النواتج النهائية.

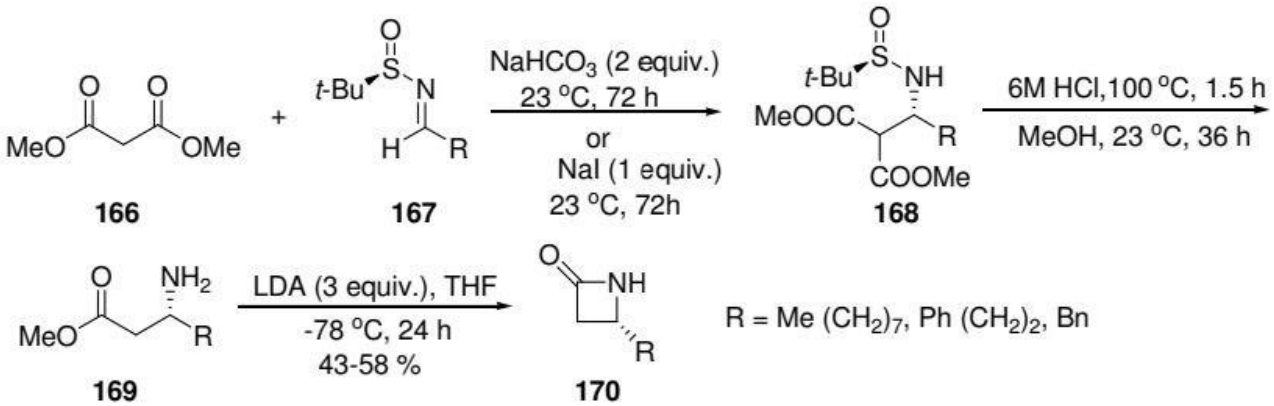



R = Me, Ph; $R^1$ = Me, H; $R^2$ = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Oct; $R^3$ = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Oct

**المخطط 48**

في المثال التالي، تم تحليق البيتا-أمينو إستر **169** في وجود LDA لتنتج 2-azetidinones **170** المقابلة بنقاوة عالية (مخطط 49)[72].

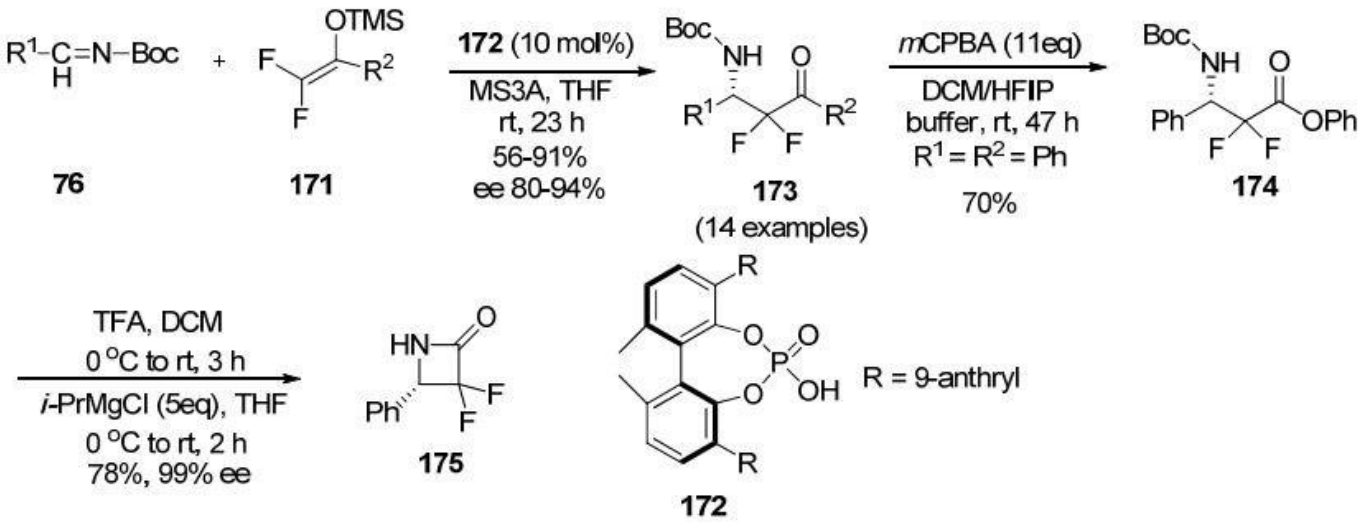
اذ تم الحصول على البيتا-أمينو إسترات بواسطة تفاعل مانخ Mannich مباشر ل dimethyl malonate **166** مع N-(tert-butyl)sulfinylimines **167** تحت ظروف خالية من المذيبات باستخدام $NaHCO_3$ أو NaI كمحفزات قاعدية ومن ثم إزالة مجموعة N-tert-butylsulfinyl من النواتج **168**.




**المخطط 49**

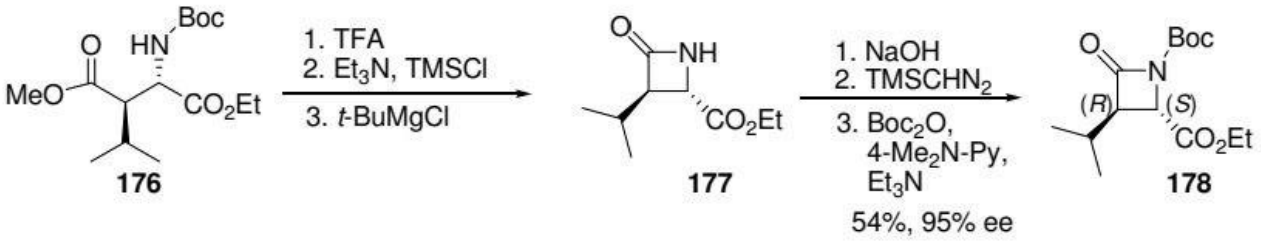
قام kashikura وزملاؤه بتطوير تفاعل مانخ بين إلديمين **76** مع difluoroenolsilyl ether **171** باستخدام حامض phosphoric **172** المشتق من biphenol الكايرال (المخطط 50)[73]. ناتج تفاعل مانخ هو الكيتون α-gem-difluoro-β-amino **173**، تم اكسدتة الى الإستر **174** المقابل دون فقدان الانتقائية نتيجة المعاملة بـ m-CPBA في DCM/HFIP (hexafluoroisopropanol) في وجود

محلول الفوسفات المائي.ازالة مجموعة الحماية و تحرير مجموعة الأمين في هذا الإستر والتحليق المحفز بالقاعدة انتج 3,3-difluoro-4-phenyl-azetidin-2-one **175** (المخطط 50) .



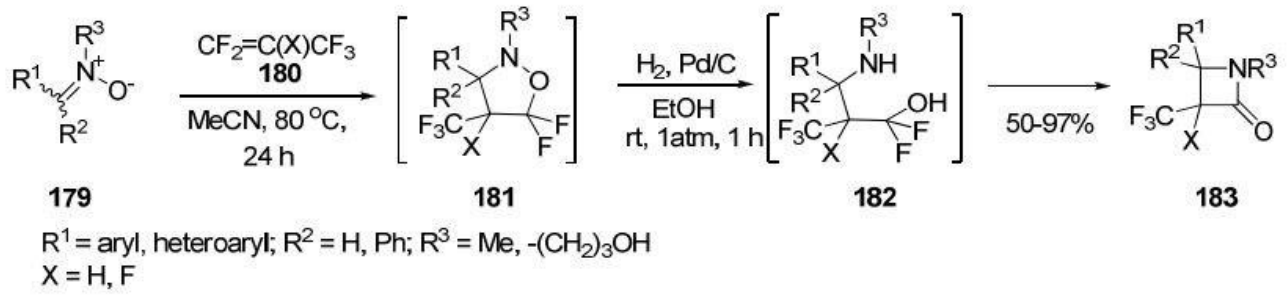

**المخطط 50**

ذكر Melchiorre وزملاؤه تفاعل تحليق لمشتق حامض الأسبارتيك **176** مؤدياً إلى تخليق انتقائي ل -2 azetidinones (المخطط 51)[74] ان حماية مجموعة الامين في 2-azetidinone **177** بمجموعة Boc انتج (3R,4S)-N-Boc-2-azetidinone **178**.




**المخطط 51**

ان تفاعل تحليق بيتا-أمينو الكحول **182** يحدث انياً نتيجة الاختزال الهيدروجيني للisoxazolidines المتفلور **181**، مؤديا لتكوين α-trifluoromethyl-2-azetidinones **183** بنسب مرتفعة (مخطط 52) [75]. لقد تم تحضير isoxazlidines **181** عن طريق الاضافة الحلقية 1,3-dipolar بين النترون **179** مع الألكينات المفلورة **180**.

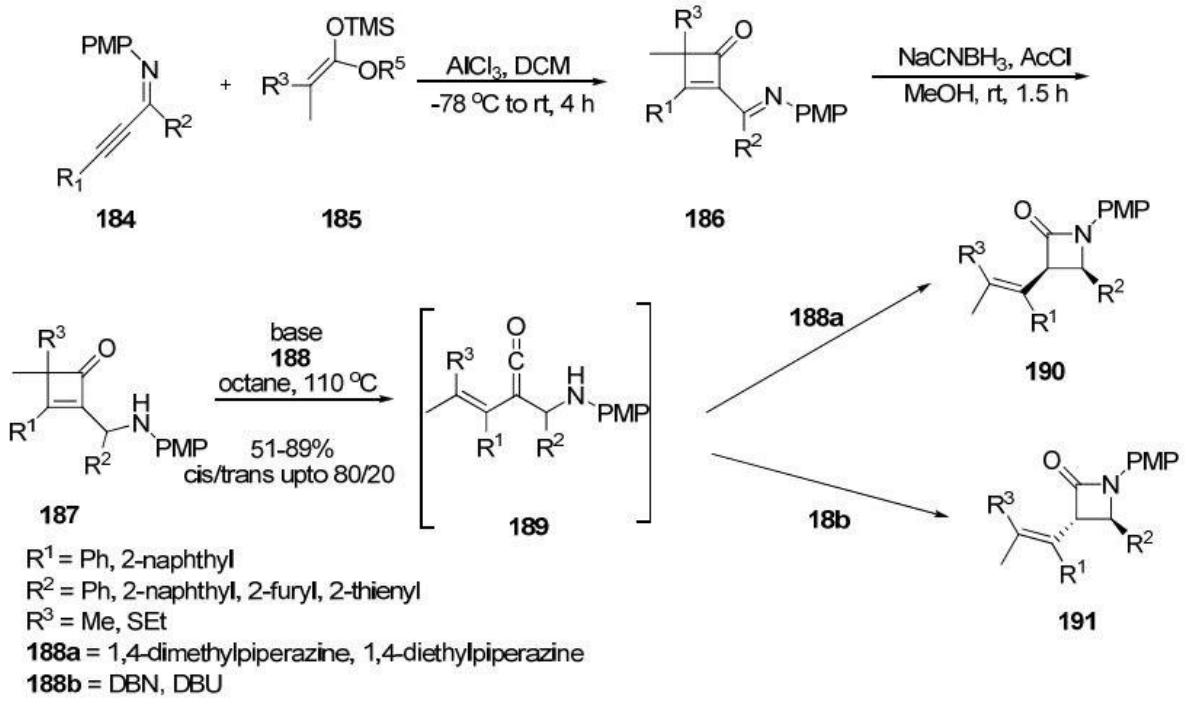



**المخطط 52**

تم تطوير منهجية ممتازة لتحضير البيتا-لاكتامات cis وtrans بشكل انتقائي فراغيا بواسطة اندماج α- aminoketenes **189** [76]. يبدأ التحضير من إضافة alkynyl imines **184** إلى ketene silyl acetals **185** لتشكيل iminocyclobutenones **186** (المخطط 53).

يؤدي الاختزال الانتقائي لاصرة الازوميثان في iminocyclobutenones **186** بواسطة $NaBH_3CN$ إلى الحصول على aminocyclobutenones **187** الذي يعيد ترتيبها إلى α- aminoketenes **189** في وجود قواعد الأمين **188**. تتحلق الكيتينات بواسطة الهجوم النيوكليوفيلي الضمني للمجموعة الأمينية الى الكربون الكربونيلي مؤديا إلى تكوين البيتا-لاكتامات **190** و **191** بشكل cis أو trans على التوالي، اعتمادًا على طبيعة القاعدة المستخدمة.

أستخدام القواعد piperazines **188a** أدى إلى تكوين البيتا-لاكتامات cis **190** بينما في وجود قواعد أقوى مثل DBN و DBU **188b**، تتحول بيتا-لاكتامات الcis إلى بيتا-لاكتامات trans الأكثر استقرارًا **191** (المخطط 53).

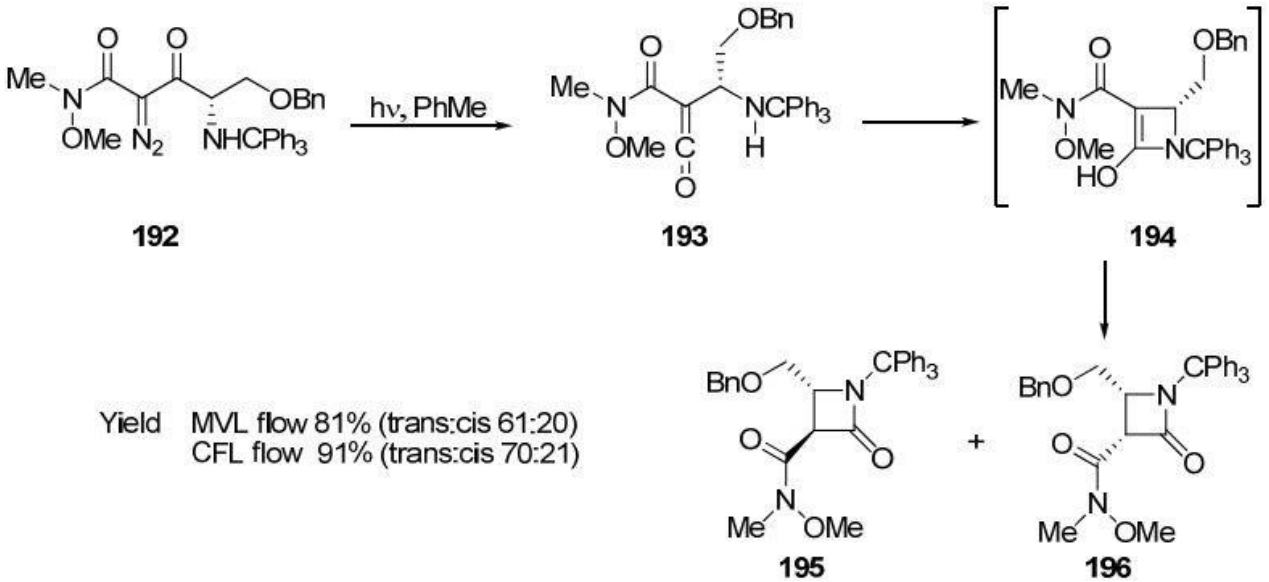



**المخطط 53**

تم الاشارة الى منهجية أخرى تعتمد على تحليق α-aminoketenes باستخدام α-diazo-N-methoxy-N-methyl (Weinreb)-β-keto amide ، الذي يحتوي على مجموعة أمينية في موضع مناسب، كسلائف للكيتين [77].

تم ملاحظة تكوين 2-azetidinones **195** و **196** بنقاوة فراغيا عند التفكك الضوئي لـ α-diazo-N-methoxy-N-methyl (Weinreb) β-ketoamide **192** (المخطط 54).

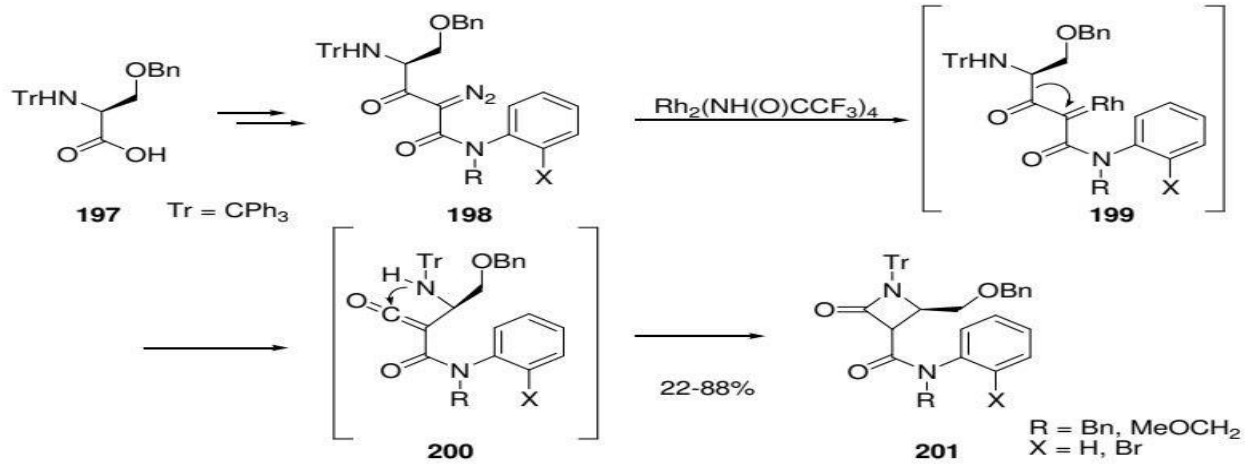
استخدمت المصابيح MVL (Medium pressure mercury vapor lamp) و CFL (continuous flow lamp) في التفكك الضوئي, والنوع الأخير قدم بديلاً آمنًا وصديقًا للبيئة لظروف التفكك الضوئي القياسية. تتضمن الآلية تحليق الكيتين **193** المتكون انياً لتنتج 2-hydroxyazetine **194**.




**المخطط 54**

ان تحلل α-diazo β-ketoamides **198** ، المشتقة من Tr-Ser (OBn)-OH **197**، تحت التحفيز الضوئي أو التحفيز بالروديوم أدى إلى تكوين المركب الوسطي للكيتين **200** عن طريق إعادة ترتيب Wolff للكاربينويد الروديوم **199** (في حالة التحفيز بالروديوم) (المخطط 55) [78].

يخضع الكيتين للهجوم الضمني من قبل الأمين المحمي بالـtrityl لتوفير مركبات البيتا-لاكتام المحمية بالـtrityl **102**.

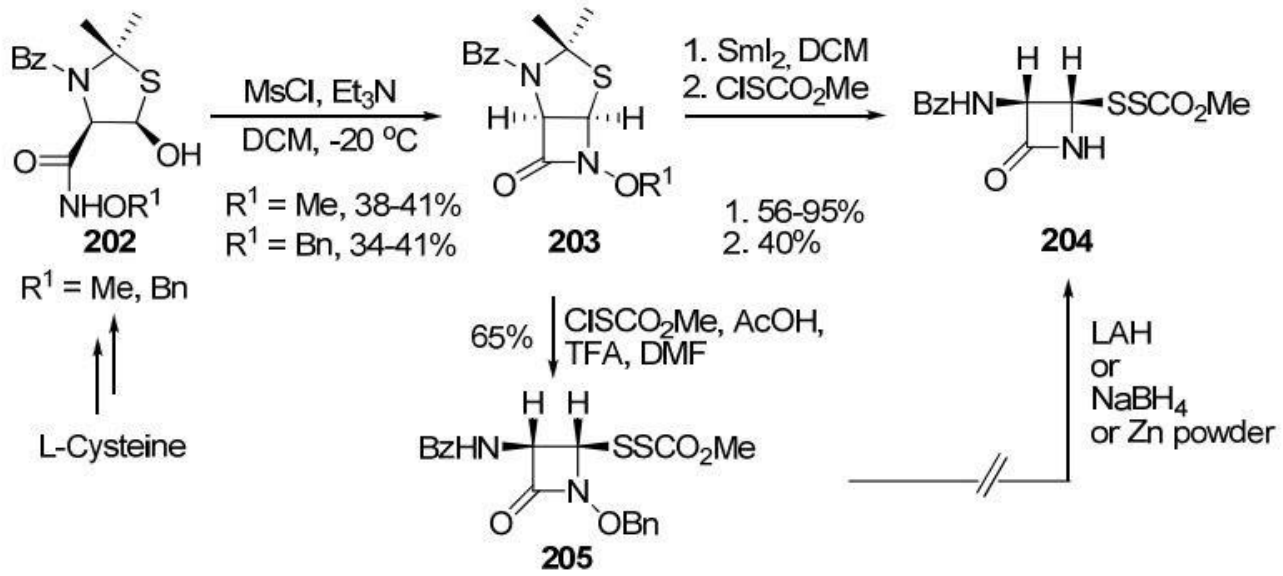



**المخطط 55**

## 8.2. التحليق بواسطة تكوين اصرة $N_1$-$C_4$:-

يتم تحليق الاسترات المشتقة من L-Cysteine **202** إلى 2-azetidinones الحاوية على thiazolidine **203** باستخدام methyl sulfonyl chloride [79]. ان كسر حلقة thiazlidine باستخدام methoxycarbonylsulfenyl chloride في الحصول على البيتا-لاكتام الأحادي الحلقة **205** بنسبة 65٪ (المخطط 56).

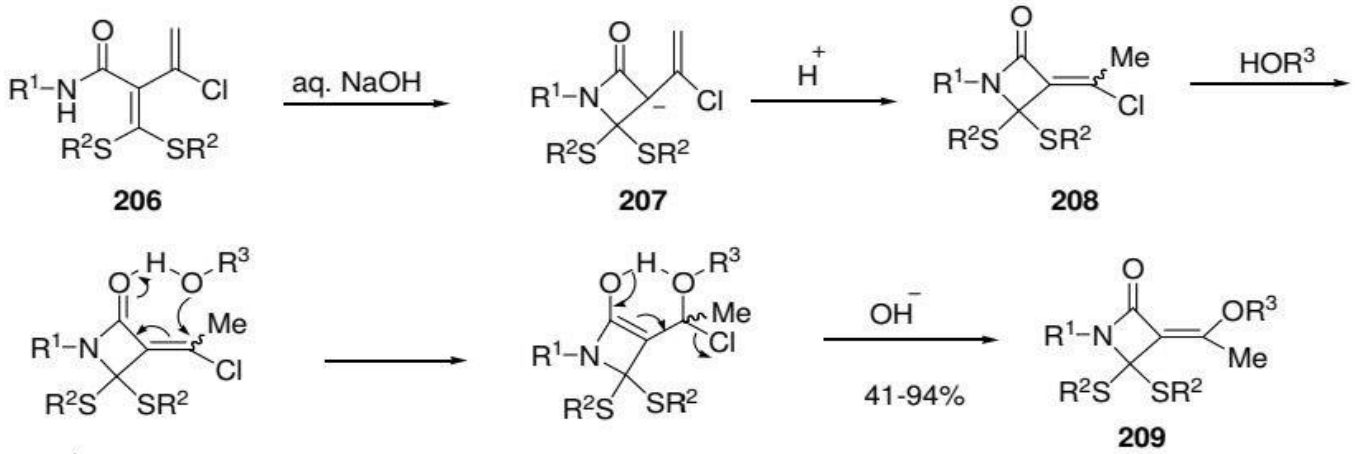
باتت محاولات إزالة الحماية عن النيتروجين في البيتا-لاكتام **205** باستخدام LAH، $NaBH_4$ ، ومسحوق Zn، وما إلى ذلك بالفشل بسبب تكسير اصرة $N_1$-$C_4$ لحلقة البيتا-لاكتام. في النهاية، تم الوصول الى البيتا-لاكتام **204** بعد إزالة الحماية أولاً عن النيتروجين في البيتا-لاكتام **203** المدمج بالـthiazolidine ، ومن ثم كسر حلقة thiazolidine فيه.




**المخطط 56**

إضافة مايكل aza-Michael الضمني المحفزة بهيدروكسيد الصوديوم للاسيتال **206** ومن ثم تفاعل استبدال نيوكليوفيلي للفينيل أنتجت azetidinones **209** [80]. تؤدي إضافة مايكل aza-Michael الضمني لذرة النتروجين إلى كربون بيتا غير المشبع للاسيتال **206** تحت ظروف قاعدية، الى توليد مركبات وسطية كربانيونية **207**، التي تتم برتنتها في وسط كحولي مائي لتكوين النواتج الوسطية **208** (مخطط 57).

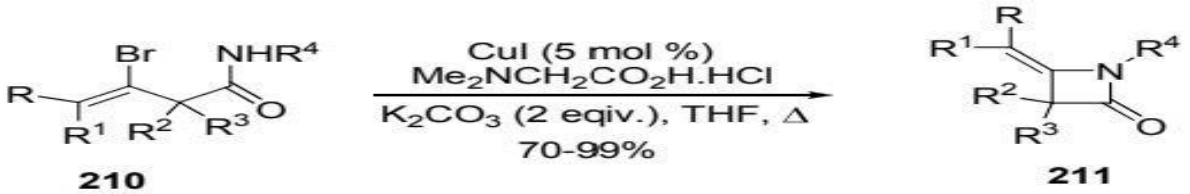
أخيرًا، يؤدي استبدال الكلوريد في المركبات **208** بأيون الألكوكسيد عبر تفاعل الاستبدال الفينيلي النوكليوفيلي إلى تكوين 2-azetidinones **209** بنسب تتراوح بين 41-94٪. في معظم الحالات تم الحصول على الأيزومر (E) فقط. نجحت عملية التحليق في الإيثانول والميثانول ولكن لم تنجح في tert-butanol على الأرجح بسبب تأثير الاعاقة الفراغية والنوكليوفيلية المنخفضة لأيون tert-butoxide.




$R^1$ = Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-ClPh, 2,4-$Me_2$Ph, Me
$R^2$ = Me, Et
$R^3$ = Et, Me, *i*-Pr, *t*-Bu

**المخطط 57**

نشر Zhao و Li عن طريقة فعالة للغاية في تخليق 4-alkylidene-2-azetidinones **211** عبر اقتران C-N ضمني المحفز بالنحاس ل 3-bromo-but-3-enamides **210** (المخطط 58) [81].

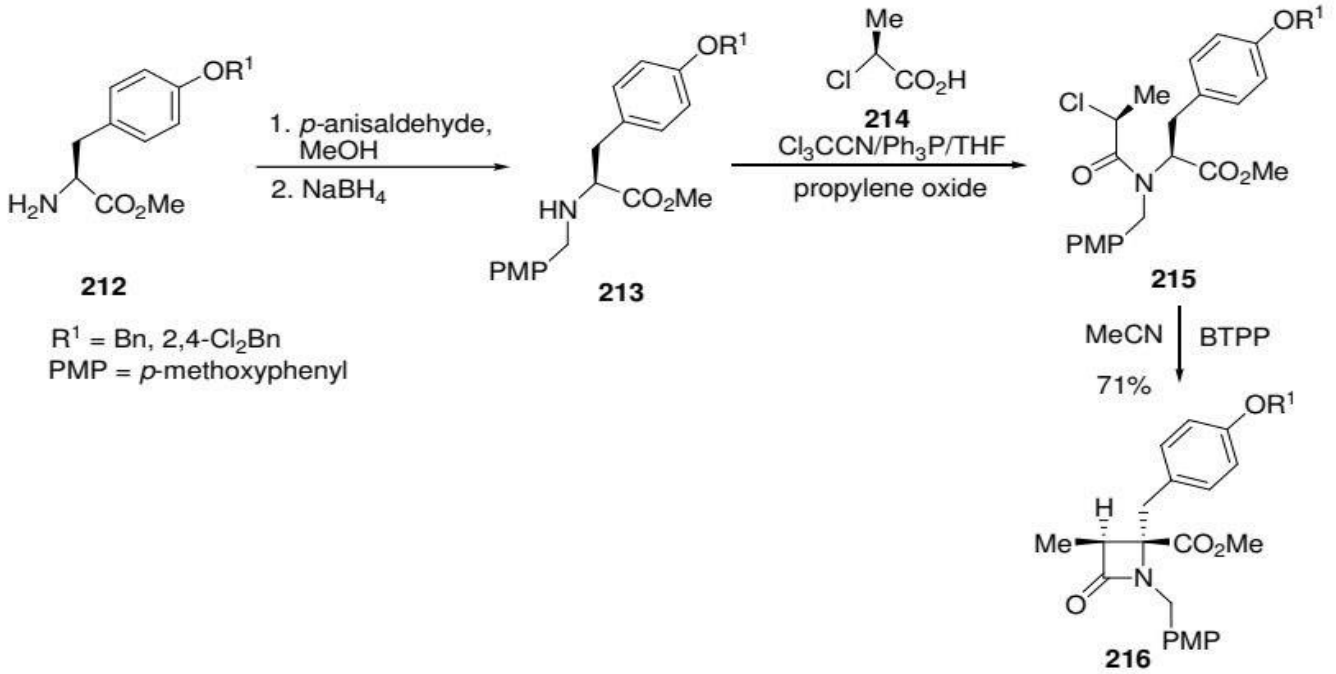



R = H, Me
$R^1$ = $R^3$ = H, $C_6H_{13}$, Me
$R^2$ = H, Me, Bn
$R^4$ = Ph, 4-$CO_2$MePh, 4-MePh, 4-MeOPh, $C_{12}H_{25}$, C-hex, Bn

**المخطط 58**

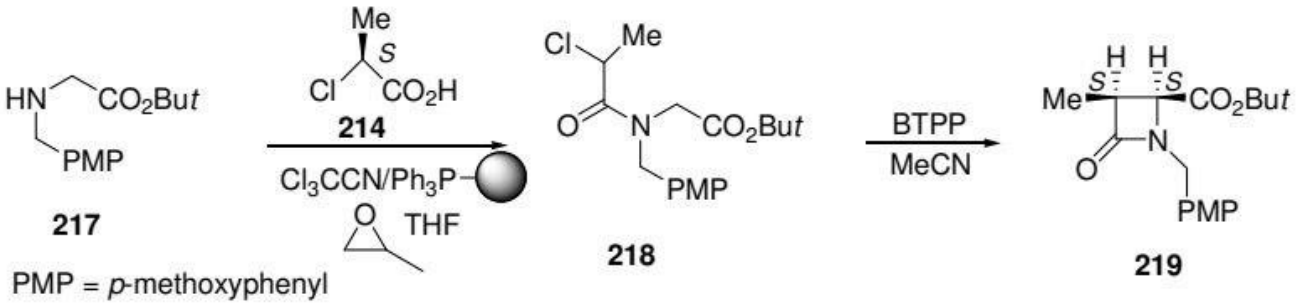
## 9.2. التحليق بتكوين الاصرة $C_3$-$C_4$.

ان اسيلة الاسترات ألفا-أمين **213**، الناتجة من Tyr(Bz)-OMe و H-Tyr(2,6-ClBz)-OMe **212**, تتم عبر تكوين الإيمين واختزال الإيمين، مع حامض (S)-2-chloropropanoic **214** للحصول على chloropropanamides **215** (المخطط 59) [82]. الناتج **215** تتكون حلقيا بوجود tert-(butylimino)tris(pyrrolidino)phosphorane (BTPP) للحصول على 2-azetidinones **216**.



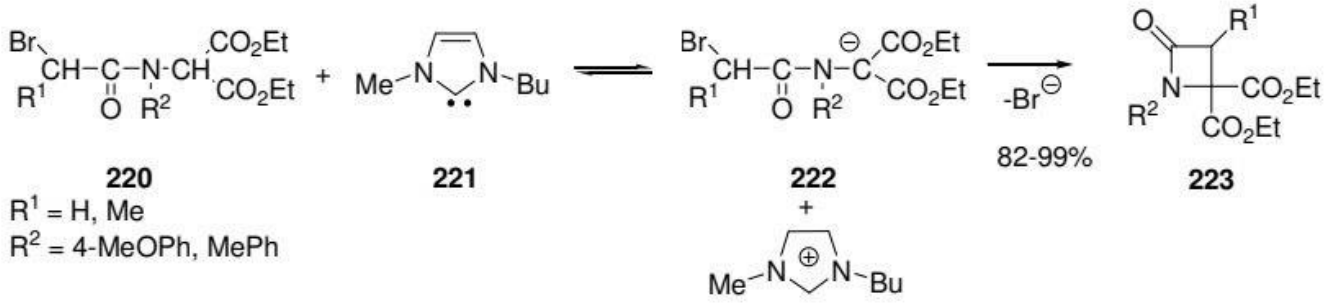

**المخطط 59**

امكن تحضير الاستر **218** ، من تفاعل (S)-2-chloropropanoic acid **214** مع الامينو استر **217**, ثم تم تحليق الاستر **218** باستخدام (BTPP) للحصول على 2-azetidinones **219** ( المخطط 60) [83].




**المخطط 60**

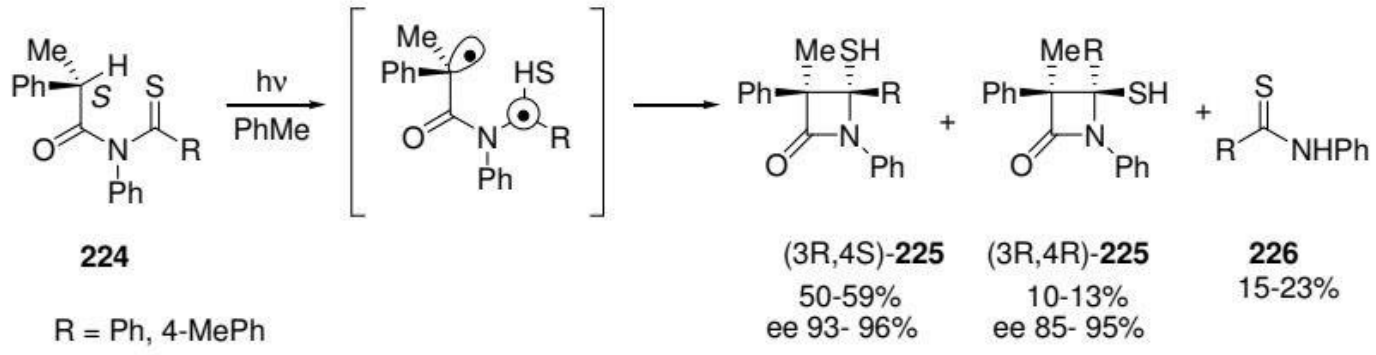
تم نشر طريقة كهروكيميائية ممتازة لتخليق 2-azetidinones عن طريق الاستبدال النيوكليوفيلي كتفاعل رئيسي [84]. أُستخدم imidazolium carbine **221** الذي تم توليده كهروكيميائيًا لانتاج الكاربانيونات **222** ابتداءا من α-bromoamides **220**. يؤدي استبدال البروميد بالكربانيون في المركب الوسطي **222** إلى الحصول على 2-azetidinones **223** (المخطط 61).




**المخطط 61**

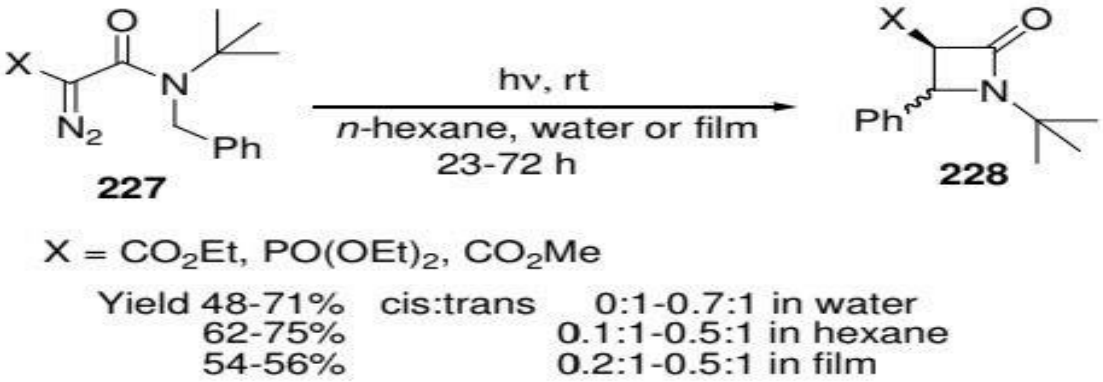
أفاد ساكاموتو وزملاؤه بتكوين 4-mercapto-2-azetidinones **225** فعاله بصريًا عن طريق تكوين اصرةة $C_3 – C_4$ عبر انتزاع الهيدروجين γ ضمني فوتوكيميائيًا للـ thioimides **224** [85] .

عند تعريض الثيوإميدات النشطة بصريًا في محلول التولوين لضوء مرشح بيركس من مصباح زئبق عالي الضغط بقوة W-500 بوجود غاز الآرجون، تم تكوين ايزومرين ل 4-mercapto-2-azetidinones بالإضافة إلى benzthioanilide **226** (المخطط 62).




**المخطط 62**

تم الإشارة الى تفاعل ضوئي المحفز لإسترات أميد في الهكسان وفي اوساط غير تقليدية مثل الماء أو شريحه مع ضوء فوق البنفسجي من مصباح زئبقي عالي الضغط [86]. التفكك الضوئي لإسترات أميد **227** في الهكسان اوفي الماء او شريحه انتج البيتا-لاكتام-3-كربوكسيلات المقابلة أو 3-فوسفونات **228** (المخطط 63) بنسب معقولة وفي بعض الحالات بانتقائية جيدة مع عدم الحاجة إلى استخدام محفز معدني. كان التفاعل في الماء بطيئًا نسبيًا واستغرق 48-72 ساعة بينما حدث في حوالي 24 ساعة في الهكسان.

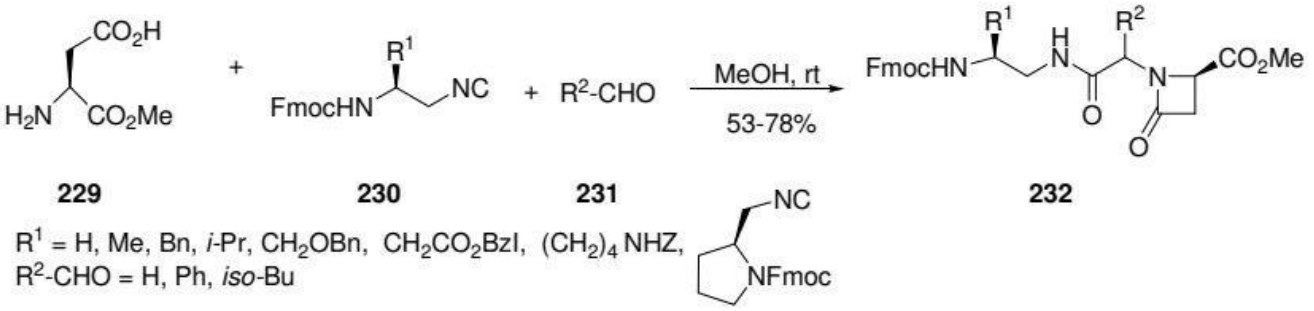



**المخطط 63**

## 10.2. تفاعلات متعددة المكونات:-

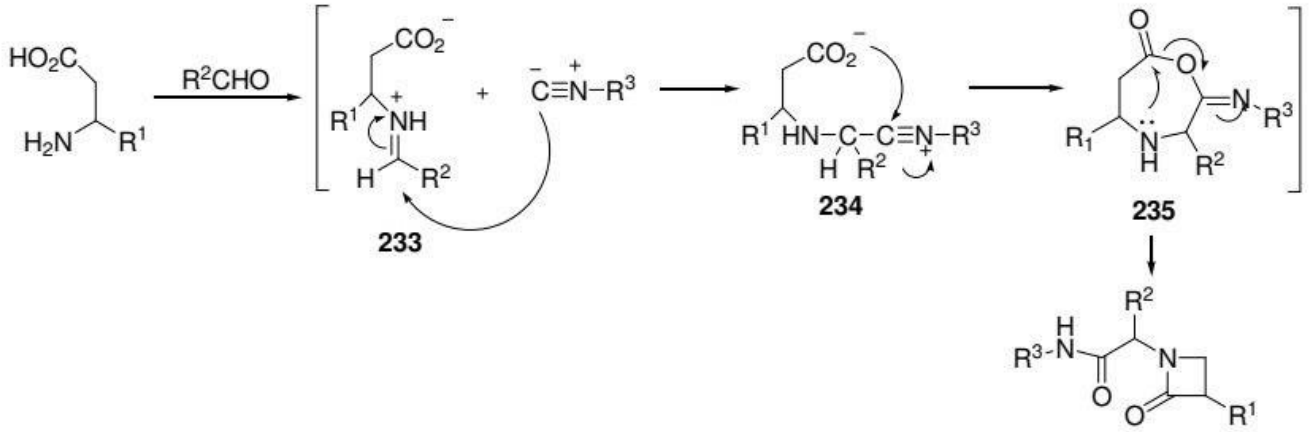
ان تصميم طرق تتضمن أكثر من مركبين، يُشار إليها بتسمية تفاعلات متعددة المكونات (MCRs)، لتحضير جزيئات معقدة أصبحت مجالًا هامًا للبحث في الكيمياء العضوية والطبية والتركيبية [87-89]. تقلل هذه الاستراتيجيات من عدد خطوات التفاعل، وبالتالي تجنب العديد من الإجراءات المعقدة للتنقية وتوفر كل من المذيبات والمواد الكيميائية.

لقد تم استخدام تفاعلات Ugi متعددة المكونات (MCRs) لبناء مجموعة متنوعة من 2-azetidinones ابتداءا من البيتا-أحماض الأمينية والألدهيدات و isonitriles من قبل Vishwanatha وزملاؤه [90]. لقد استخدم هذا الفريق استر حامض L-aspartic **229**، و isonitriles **230**، والألدهيدات **231** في تفاعلات Ugi متعددة المكونات للحصول على بيتا-لاكتامات معوضة **232** (المخطط 64).



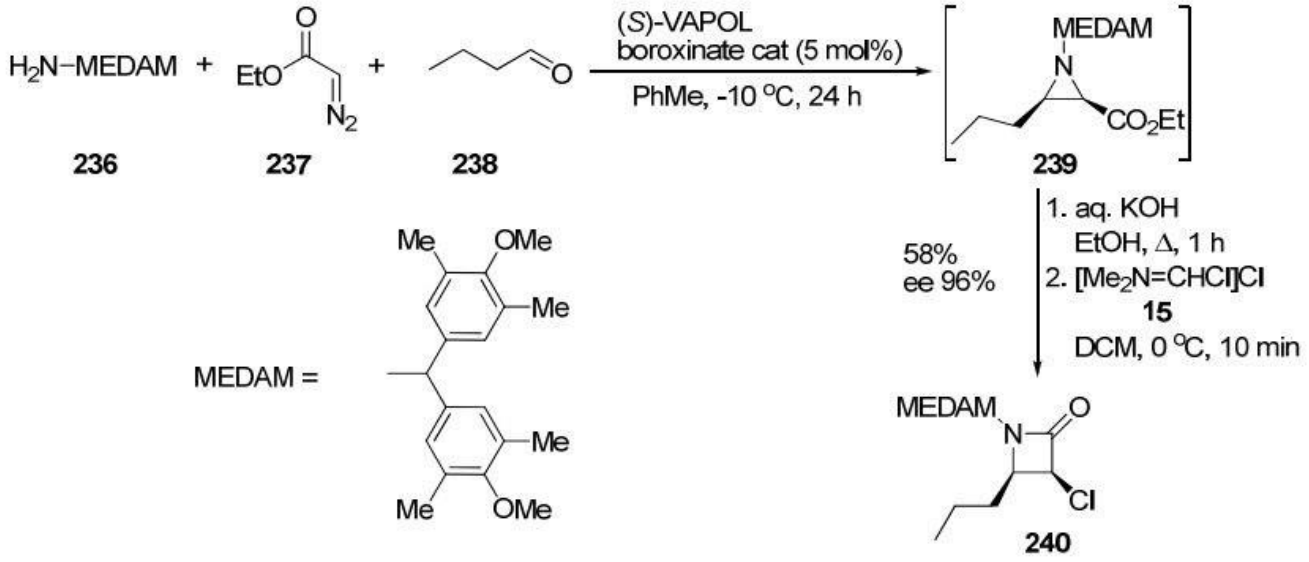

**المخطط 64**

يعتقد أن التفاعل يحدث عن طريق الإضافة النيوكليوفيلية للـisonitriles على الإيمينات المبرتنة **233**، تليها تحليق للمركبات الوسيطة الناتجة **234** لتكوين oxazepinones **235** (المخطط 65), ثم اعاد ترتيب لحلقة oxazepinones مما يؤدي إلى تكوين نواتج البيتا-لاكتام [90].




**المخطط 65**

وقد قام Wulff وزملاؤه بتطوير منهجيتهم لتخليق متعدد المكونات للـ aziridines من الألدهيدات والأمينات و diazoacetate ليتحول اخيرا الى 2-azetidinone [91،70]. ان تفاعل ethyl diazoacetate **237** مع butyraldehyde **238** والأمين **236** تلية معاملة aziridine الناتج **239** بقاعدة وكاشف vilsmeier أدى إلى تكوين 2-azetidinone **240** (المخطط 66).


H2N−MEDAM
EtO
N2
236
237
238
(S)-VAPOL
boroxinate cat (5 mol%)
PhMe, -10 °C, 24 h
MEDAM
N
CO2Et
239
58%
ee 96%
1. aq. KOH
EtOH, Δ, 1 h
2. [Me2N=CHCl]Cl
15
DCM, 0 °C, 10 min
MEDAM
N
O
Cl
240
MEDAM =
Me
OMe
Me
Me
Me
OMe

**المخطط 66**

# المصادر

**1**. Staudinger, H. Liebigs Annal. chem. 1907, 356, 51.

**2**. Xu, J. Arkivoc 2009, ix, 21.

**3**. Tuba, R. Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 5976.

**4**. Singh, G. S. Curr. Org. Synth. 2005, 2, 377.

**5**. Bose, A. K.; Banik, B. K.; Manhas, M. S. Tetrahedron Lett.1995, 36, 213.

**6**. Laborde, M. A.; Mata, E. G. Mini-Rev. Med. Chem. 2006, 6,109.

**7**. Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. Eur. J.Med. Chem. 2010, 45, 846.

**8.** Marques-Lopez, E.; Martin-Zamora, E.; Diez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. Eur. J .Org. Chem. 2008, 17, 2960.

**9**. Islami, M. R.; Allen, A. D.; Vukovic, S.; Tidwell, T. T. Org. Lett. 2011, 13, 494.

**10**. Zarei, M.; Mohamadzadeh, M. Tetrahedron 2011, 67, 5832.

**11.** Bari, S. S.; Bhalla, A.; Nagpal, Y.; Mehta, S. K.; Bhasin, K. K. J. Organometall. Chem .2010, 695, 1979.

**12**. Bhalla, A.;Venugopalan, P.; Bhasin, K. K.; Bari, S. S. Tetrahedron 2007, 63, 3195.

**13.** Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E.; Khalifeh, R.; Sharghi, H.; Sahraei, M.; Sinou, V.; Latour, C ;.Brunel, J. M. Tetrahedron 2012, 68, 4740.

**14**. Wang, Z.; Chen, N.; Xu, J. Tetrahedron 2011, 67, 9690.

**15**. Tato, F.; Reboul, V.; Metzner, P. J. Org. Chem. 2008, 73, 7837.

**16.**Venkateshwarlu, J.; Ramakanth, P.; Meshram, J. S.; Chopde, H. N.; Malladi, L. J .Heterocycl. Chem. 2013, 50, E160.

**17**. Cariou, C. C. A.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. J. Org. Chem.2008,3,7837

**18**. D'hooghe, M.; Brabandt, W. V.; Dekeukeleire, S.; Dejaegher,Y.; De Kimpe, N. Chem .Eur. J. 2008, 6336.2008, 3, 9762.

**19**. Coantic, S.; Mouysset, D.; Mignani, S.; Tabart, M.; Stella, L. Tetrahedron 2007, 63, 3205.

**20**. Yang, Y-Y.; Shou, W-G.; Hong, D.; Wang, Y-G. J. Org. Chem. 2008, 73, 3574.

**21**. Petrik, V.; Roschenthaler, G. V.; Cahard, D. Tetrahedron 2011, 67, 3254.

**22.** Shaikh, A. L.; Kale, A.S.; Shaikh, M. A.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S .Tetrahedron 2007, 63, 3380.

**23.** Zarei, M. J. Chem. Res. 2012, 118 .

**24.** Zarei, M.; Jarrahpour, A. Synlett 2011, 2572 .

**25**. Zarei, M.; Karimi-Jaberi, Z.; Movahedi, A. Synth. Commun. 2013, 43, 728.

**26**. Jarrahpour, A.; Zarei, M. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1568.

**27**. Zarei, M. J. Chem. Res. 2013, 25.

**28**. Zarei, M. Tetrahedron 2013, 69, 6620.

**29**. Bandopadhyay, D.; Cruz, J.; Banik, B. K. Tetrahedron 2012, 68, 10686.

**30**. Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3611.

**31.** Delpiccolo, C. M. L.; Testero, S. A.; Leyes, F. N.; Boggian, D. B.; Camacho, C. M.; Mata ,E. G. Tetrahedron 2012, 68, 10780.

**32.** Zhang, Z.; Liu,Y.; Ling, L.; Li, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. J .Am. Chem. Soc. 2011, 133, 4330

**33.** Duguet, N.; Donaldson, A.; Leckie, S. M.; Kallstrom, E. A.; Campbell, C. D.; Shapland, P ;.Brown, T. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 601.

**34.** Duguet, N.; Donaldson, A.; Leckie, S. M.; Douglas, J. Shapland, P.; Brown, T. B.; Slawin ,A. M. Z.; Smith, A. D.; Churchil, G. Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 582.

**35.** Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. Org. Biomol. Chem. 2008, 6 ,1108.

**36**. Zhang, Y-R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P-L.; Ye, S. Org. Lett. 2008, 10, 277.

**37**. Abraham, C. J.; Paull, D. H.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. Synlett 2009, 1651.

**38**. D'hooghe, M.; Dejaegher, Y.; De Kimpe, N. Tetrahedron 2008, 64, 4575.

**39.** Singh, P.; Sachdeva, S.; Raj, R.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Nasser, S.; Vivas, L.; Gut, J ;.Rosenthal, P. J.; Feng, T.-S.; Chibale, K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4561.

**40**. Singh, G. S.; Pandeya, S. N. J. Chem. Engg. Data 1987, 32, 278.

**41**. Qi, H.; Yang, Z.; Xu, J. Synthesis 2011, 723.

**42**. Kirmse, W. Eur. J. Org. Chem. 2002, 2193.

**43.** Singh, G. S.; Al-Kahraman, Y. M. S. A.; Mpadi, D.; Yasinzai, M. Bioorg. Med. Chem. Lett .2012, 22, 5704.

**44.** Singh, G. S.; Al-Kahraman, Y. M. S. A.; Mpadi, D.; Yasinzai, M. J. Heterocycl. Chem .

2013, in press.

**45**. Singh, G. S.; Mbukwa, E.; Pheko, T. Arkivoc 2007, ix, 80.

**46.** Boyer, N.; Gloanec, P.; Nanteuil, G. D.; Jubault, P.; Quirion, J-C. Tetrahedron 2007, 63 ,12352.

**47.** Tarui, A.; Ozaki, D.; Nakajima, N.; Yokota, Y.; Sokeirik, Y. S.; Sato, K.; Omote, M ;.Kumadaki, I.; Ando, A. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 3839.

**48**. Soengas, R. G.; Segade, Y.; Jimenez, C.; Rodriguez, J. Tetrahedron 2011, 67, 2617.

**49.** Tarui, A.; Kawashima, N.; Sato, K.; Omote, M.; Miwa, Y.; Minami, H.; Ando, A .Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2000.

**50**. Gembus, V.; Poisson, T.; Oudeyer, S.; Marsais, F.; Levacher, V. Synlett 2009, 2437.

**51**. Michel, K.; Frohlich, R.; Wurthwein, E-U. Eur. J. Org. Chem. 2009, 5653.

**52.** Boyer, N.; Gloanec, P.; Nanteuil, G. D.; Jubault, P.; Quirion, J. C. Eur. J. Org. Chem. 2008, 4277.

**53.** Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Mames, A.; Panfil, I.; Soluch, M.; Furman, B ;.Chmielewski, M. J. Org. Chem. 2011, 76, 6931.

**54**. Wu, G.; Wong, Y.; Chen, X.; Ding, Z. J. Org. Chem. 1999, 64, 3714.

**55.** Zhang, X.; Hsung, R. P.; Li, H.; Zhang, Y.; Johnson, W. L.; Figueroa, R. Org. Lett. 2008 ,10, 3477.

**56**. McKay, C. S.; Kennedy, D. C.; Pezacki, J. P. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1893.

**57.** Michalak, M.; Stodulski, M.; Stecko, S.; Woznica, M.; Staszewska-Krajewska, O.; Kalicki ,P.; Furman, B.; Frelek, J.; Chmielewski, M. Tetrahedron 2012, 68, 10806.

**58**. Coyne, A. G.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P. J. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 199.

**59**. Chen, J-H.; Liao, S-H.; Sun, X-L.; Shen, Q.; Tang, Y. Tetrahedron 2012, 68, 5042.

**60**. Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 4969.

**61**. Baeza, B.; Casarrubios, L.; Sierra, M. A. Chem. Eur. J. 2013, 19, 11536.

**62**. Lee, S. H. Bull. Korean Chem. Soc. 2013, 34, 121.

**63**. Troisi, L.; Ronzini, L.; Granito, C.; Vitis, L. D.; Pindinelli, E. Tetrahedron 2006, 62, 1564.

**64**. Torii, S.; Okumoto, H.; Sadakane, M.; Hai, A.;Tanaka, H. Tetrahedron Lett. 1993, 34 ,6553.

**65**. Tanaka, H.; Hai, A.; Sadakane, M.; Okumoto, H.; Torii, S. J. Org. Chem. 1994, 59, 3040.

**66**. Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E. Tetrahedron 2008, 64, 11632.

**67**. Xie, P.; Qian, B.; Huang, H.; Xia, C. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 1613.

**68**. Troisi, L.; Pindinelli, E.; Strusi, V.; Trinchera, P. Tetrahedron: Asymmetry 2009, 20, 368.

**69.** Fontana, F.; Tron, G. C.; Barbero, N.; Ferrini, S.; Thomas, S. P.; Aggarwal, V. K. Chem .Commun. 2010, 267.

**70**. Huang, L.; Zhao, W.; Staples, R. J.; Wulff, W. D. Chem. Sci. 2013, 4, 622.

**71.** Guerrini, A.; Varchi, G.; Samori, C.; Daniele, R.; Arturo, B. Tetrahedron Lett. 2007, 48 , 5081.

**72**. Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. Helvetica Chim. Acta 2012, **95**, 1790.

**73**. Kashikura, W.; Mori, K.; Akiyama, T. Org. Lett. 2011, 13, 1860.

**74.** Gianelli, C.; Sambri, L.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. Angew. Chem. Int. Ed .2008, 47, 8700.

**75**. Jakowiecki, J.; Loska, R.; Makosza, M. J. Org. Chem. 2008, 73, 5436.

**76**. Hachiya, I.; Yoshitomi, T.; Yamaguchi, Y.; Shimizu, M. Org. Lett. 2009,11, 3266.

**77.** Vaske, Y. S. M.; Mahoney, M. E.; Konopelski, J. P.; Rogow, D. L.; McDonald, W. J. J .Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11379.

**78.** Gerstenberger, B. S.; Lin, J. Z.; Mimieux, Y. S.; Brown, L. E.; Oliver, A. G.; Konopelski ,J. P. Org. Lett. 2008, 10, 369.

**79**. Lu, X.; Long, T. E. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 5051.

**80.** Yang, Y.; Xiang, D.; Zhao, X.; Liang, Y.; Huang, J.; Dong, D. Tetrahedron 2008, 64 ,4959.

**81**. Zhao, Q.; Li, C. Org. Lett. 2008, 10, 4037.

**82.** Perez-Faginas, P.; Aranda, M. T.; Garcia-Lopez, M. T.; Francesch, A.; Cuevas, C ;.Gonzalez-Muniz, R. Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 5108.

**83.** Perez-Faginas, P.; Alkorta, I.; Garcıa-Lopez, M. T.; Gonzalez-Muniz, R. Tetrahedron Lett .2008, 49, 215.

**84.** Sotgiu, G.; Chiarotto, I.; Feroci, M.; Orsini, M.; Rossi, L.; Inesi, A. Electrochim. Acta 2008, 53, 7852.

**85**. Sakamoto, M.; Kawanishi, H.; Mino, T.; Fujita, T. Chem. Commun. 2008, 2132.

**86.** Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Veiros, L. F.; Afonso, C. A. M. J. Org. Chem. 2008, 73 ,5926.

**87**. Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chem. Rev. 2012, 112, 3083.

**88**. Liu, H.; Dou, G.; Shi, D. J. Comb. Chem. 2010, 12, 633.

**89.** Litvinov, Y. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopaqlov, A. M. J. Comb .Chem. 2009, 11, 914.

**90**. Vishwanatha, T. M.; Narendra, N.; Sureshbabu, V. V. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 5620.

**91**. Gupta, A. K.; Mukherjee, M.; Wulff, W. D. Org. Lett. 2011, 13, 5866.