

Penems 와 Carbapenems 의 합성에 관한 연구(제 7 보) 4-mercapto-3-phenylacetamidoazetid-2-one 유도체의 (알킬티오)티오키아르보닐화 과정 중 β -lactam 고리가 절단되어 생성된 화합물들

王漢哲 · 李潤榮[†] · 具洋膜* · 丁圭鉉**

서울대학교 자연과학대학 화학과

*서울대학교 약학대학 약학과

**인하대학교 이과대학 화학과

(1989. 4. 25 접수)

Synthetic Studies on Penems and Carbapenems(VII). Compounds Derived by Cleavage of the β -Lactam Ring during (Alkylthio)thiocarbonylation of a 4-Mercapto-3-phenylacetamidoazetid-2-one Derivative.

Han Cheol Wang, Youn Young Lee[†], Yang Mo Goo*, and Kyoo-hyun Chung**

Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

*Department of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

**Department of Chemistry, Inha University, Incheon 402-751, Korea

(Received April 25, 1989)

요약. 트리에틸아민 존재하에서 (3*R*, 4*R*)-1-(1-벤질옥시카르보닐-2-메틸-1-프로펜일)-4-메르캅토-3-페닐아세트아미도아제티딘-2-온(8)에 이황화 탄소와 할로젠화 알킬을 반응시켰을 때 β -락탐 고리가 절단된 (*Z*)- 및 (*E*)-1-알킬티오-5-벤질옥시카르보닐-6-메틸-2-페닐아세트아미도-4-아자-1,5-헵타디엔-3-온(13-16) 또는 2-벤질-4-(3-벤질옥시카르보닐-4-메틸-1-옥소-2-아자-3-펜텐일)티아졸(17)이 생성되었다.

ABSTRACT. When (3*R*, 4*R*)-1-(1-benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercapto-3-phenylacetamidoazetid-2-one(8) was reacted with carbon disulfide and alkyl halides in the presence of triethylamine, the β -lactam ring was cleaved to give (*Z*)- and (*E*)-1-alkylthio-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one (13-16) or 2-benzyl-4-(3-benzyloxycarbonyl-4-methyl-1-oxo-2-aza-3-pentenyl)thiazole(17).

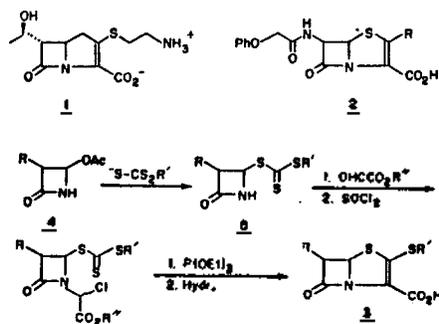
서 론

Carbapenem 항생제인 thienamycin(1)이 발견되고¹ Woodward 등이 penem(2)에 관한 연구를 보고한² 이후에 penem과 carbapenem 합성에 관한 많은 연구들이 이루어져 왔다³.

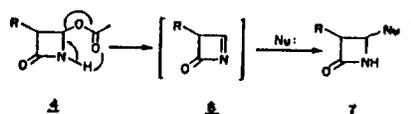
최근에는 thienamycin과 비슷한 항균효력을 지니면서 thienamycin보다 화학적, 생물학적 안정

도가 큰 1-thiathienamycin 유도체(3)가 합성되었다⁴. 이 화합물은 4-acetoxyazetid-2-one(4)의 아세톡시기를 trithiocarbonate로 치환하여 4-(alkylthio)thiocarbonylthioazetid-2-one(5)을 만든 다음, 글리옥실화, 염소화, Wittig형 고리화 과정을 거쳐서 합성되었다.

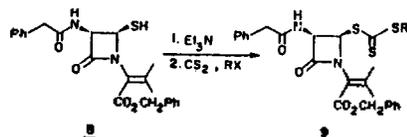
4-acetoxyazetid-2-one(4)의 치환반응은 먼저 4에서 초산이 제거되어 고리형 imine(6) 중간



Scheme 1



Scheme 2



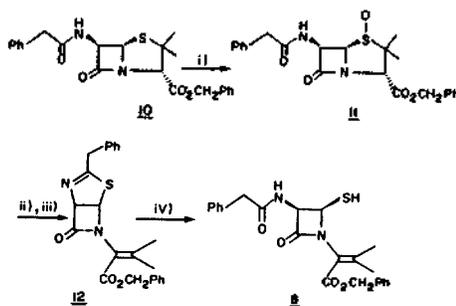
Scheme 3

체가 형성되고 여기에 친핵체가 첨가되어 치환생성물(7)이 얻어지는 메카니즘에 따라 일어난다고 알려져 있다⁵. 그러므로 4를 trithiocarbonate로 치환하여 5를 만들 때 2개의 이성질체가 생성된다.

우리는 C-4 위치의 입체화학이 고정된 4-(alkylthio)thiocarbonylthioazetidin-2-one(9)을 얻기 위하여 4-mercaptoazetidin-2-one(8)을 (알킬티오)티오카르보닐화하는 방법을 모색하였다. 그러나 이 과정에서 β -lactam 고리가 절단되어 다른 생성물이 얻어졌으며, 본 논문에서 이에 관한 보고를 하고자 한다.

결과 및 고찰

(3*R*,4*R*)-1-(1-benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercapto-3-phenylacetamidoazetidin-2-one(8)은 benzyl 6-phenylacetamidopenicillanate(10)로부터 합성하였으며, 유사한 다른 화합물의 합성에서 이미 알려진 방법을 사용하여 합성하였다. 10을 NaIO₄로 산화하여 pen-



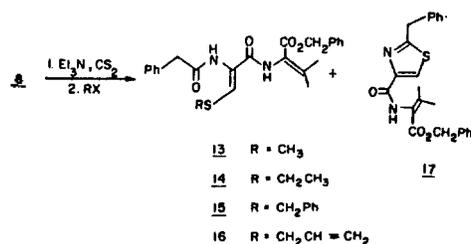
i) NaIO₄, Dioxane, R.T., ii) P(OMe)₃, Benzene, 4
iii) Et₃N, CH₂Cl₂, R.T., iv) 30% HClO₄

Scheme 4

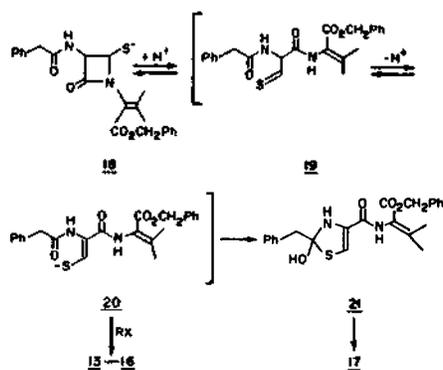
icillanate sulfoxide(11)를 얻고⁶ 이것을 trimethylphosphite와 triethylamine으로 처리하면 azetidinothiazoline(12)이 생성된다⁷. 12를 30% HClO₄로 가수분해하면 8이 얻어진다⁸.

우리는 8을 염기로 처리하여 thiolate를 만든 다음 CS₂와 alkyl halide를 반응시켜 (알킬티오)-티오카르보닐화 함으로써 9를 합성하고자 하였다. 그러나 8을 triethylamine으로 처리한 다음 CS₂와 alkyl halide를 차례로 반응시킨 결과 원하는 화합물 9는 전혀 생성되지 않았으며 β -lactam 고리가 절단되면서 예상외의 생성물들이 얻어졌다. Alkyl halide로서 methyl, ethyl, benzyl 및 allyl halide를 사용하였을 때에는 (Z)- 및 (E)-1-alkylthio-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(13~16)이 70~80%의 수득률로 생성되었다. (Z)- 및 (E)-이성질체의 생성비율은 alkyl기의 종류에 따라 3:1 내지 1:1이었다. 반면에 alkyl halide로서 *n*-butyl 및 isopropyl halide를 사용하였을 때에는 2-benzyl-4(3-benzyloxycarbonyl-4-methyl-1-oxo-2-aza-3-pentenyl)thiazole(17)이 60~75%의 수득률로 생성되었다.

이러한 현상은 8을 triethylamine으로 처리하면 thiolate 음이온 18이 생성되고 18의 β -lactam 고리가 절단되면서 엔올화 과정을 거쳐서 enthiolate 음이온 중간체 20이 생성되어 이 음이온이 alkyl halide와의 치환반응과 phenylacetamido기의 카르보닐 탄소에 대한 친핵성 반응이 결합되어 일어나기 때문이라고 생각된다. 반응성



Scheme 5



Scheme 6

이 큰 alkyl halide 가 존재할 때에는 이에 대한 치환반응이 우세하여 화합물 13~16 을 형성하며, 반응성이 작은 alkyl halide 가 존재할 때에는 분자내 친핵성 반응에 의한 고리화로 17 이 형성되리라 생각된다.

화합물 13~16 에서 (Z)- 및 (E)- 이성질체는 화합물 14 의 ¹H NMR 과 ¹³C NMR 데이터를 토대로 하여 확인하였다. 두 이성질체는 tlc 에서 전개하였을 때 각각 R_f=0.6 및 0.3 에서 나타나는 데 ¹H NMR 의 D₂O 교환측정실험으로부터 NH 양성자 피이크가 R_f=0.6 인 이성질체는 8.22 및 8.42 ppm 에서, R_f=0.3 인 이성질체는 6.72 및 7.30 ppm 에서 나타남을 확인하였다. NOE 측정에서 R_f=0.6 인 이성질체에서는 C=CH 양성자(8.08 ppm)에 irradiation 하였을 때 8.42 ppm 의 피이크의 세기가 증가한 반면에 8.22 ppm 피이크는 세기의 변화가 없었다. R_f=0.3 인 이성질체에서는 C=CH 양성자(7.60 ppm)에 irradiation 하였을 때 6.72 및 7.30 ppm 의 어느 양성자에서도 세기의 변화가 없었다. 이러한 사실로부터 R_f=0.6 인 이성질체가 C=CH 양성자와 phenylacetamido

기가 시스 위치에 놓인 (E)- 이성질체이며, 따라서 R_f=0.3 인 이성질체가 (Z)- 이성질체를 확인하였다. (Z)- 이성질체의 ¹³C NMR 에서 3개의 카르보닐 탄소는 각각 170.522, 165.004, 161.845 ppm 에서 나타나며 C-2, C-5 및 C-6 탄소는 각각 143.903, 124.209 및 124.282 ppm 에서 나타난다. C-1 탄소는 136.597 ppm 에서 나타난다. 또한 3개의 메틸 탄소는 각각 22.087, 21.230 및 15.538 ppm 에서 나타나며 APT(Attached Proton Test) 스펙트럼에서는 22.089, 21.230, 15.538, 136.597 ppm 의 피이크들이 down peak 로 나타난다. 여기에서 136.597 ppm 의 피이크가 C-1 피이크임을 확인하였다. (E)- 이성질체의 ¹³C NMR 스펙트럼에서 다른 탄소들의 피이크는 (Z)- 이성질체와 비슷한 위치에서 관찰되나 C-1 탄소가 페닐 탄소와 겹쳐서 나타나는 것이 특징이다. 화합물 13, 15, 16 의 ¹H NMR 스펙트럼에서도 R_f 값이 큰 이성질체는 14-(E) 이성질체와 마찬가지로 NH 피이크와 C-1 양성자 피이크가 낮은 자장에서 나타나며, R_f 값이 작은 이성질체들은 14-(Z) 와 비슷한 화학적 이동을 나타내고 있다. 따라서 13, 15, 16 에서도 R_f 값이 큰 이성질체를 (E)- 이성질체로, R_f 값이 작은 이성질체를 (Z)- 이성질체로 추정하였다.

실 험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735-B IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼은 Varian EM-360 및 VXR-200S NMR 분광계를 사용하여 얻었으며, ¹³C NMR 스펙트럼은 Jeol JNM-FX 100 및 VXR-200S NMR 분광계를 사용하여 얻었다. TMS 를 내부표준물질로서 사용하였으며, 화학적 이동은 δ(ppm) 단위로 나타내었다. 질량스펙트럼은 Jeol JMS-DX 300 질량분석계를 사용하여 얻었다. 녹는점은 Electrothermal 사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였다.

TLC 는 0.2 mm Silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck) 판을 사용하여 전개하였으며, 판크로마토그래피는 Silica gel 60(70~230 mesh ASTM, E. Merck) 을 사용하여 전개하였다. 용매는 1급시약을 재증류하

여 사용하였으며, 그림의 시약은 Aldrich 사 제품을 사용하였다.

Benzyl 6-phenylacetamidopenicillanate S-oxide(11). benzyl 6-phenylacetamidopenicillanate(10) (20.0 g, 47 mmol)을 acetonitrile (700 ml)에 녹인 다음 여기에 sodium phosphate buffer (pH=6.8, 100 ml)와 0.25 N NaIO₄ (300 ml, 1.5 eq.)를 차례로 가하고 실온에서 3일간 저어준다. 유리거르개로 고체를 걸러낸 다음 진공증발기로 acetonitrile을 제거한다. 남은 수용액을 클로로포름 (3×300 ml)으로 추출하고 유기층을 증류수 (2×200 ml)로 씻은 다음 무수 황산 나트륨으로 수분을 제거한다. 유기 용매를 제거하고 남은 고체를 클로로포름-석유 에테르로 재결정하면 흰색 결정이 얻어진다. 수득률, 17.8 g (86%) : mp 159.5 °C ; ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (s, 3H, β-CH₃), 1.72 (s, 3H, α-CH₃), 3.58 (s, 2H, CO₂CH₂), 4.62 (s, 1H, H-3), 4.95 (d, 1H, J=5.0 Hz, H-5), 5.32 (s, 2H, COCH₂), 5.98 (q, 1H, J=10.0 Hz, H-6), 7.01 (d, 1H, J=10.0 Hz, NH), 7.19 (s, 5H, Ph), 7.35 (s, 5H, Ph) ; IR (KBr) 3380 (NH), 1765 (β-lactam C=O), 1600 (C=C) cm⁻¹.

(1R,5R)-3-benzyl-6-(benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-thia-2,6-diazabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-7-one(12). 화합물 11 (7.3 g, 17 mmol), 톨루엔 (300 ml) 및 trimethyl phosphite (4.6 ml)의 혼합물을 Dean-Stark trap 장치하에서 20시간 동안 환류시킨다. 반응혼합물을 실온까지 식힌 다음 증류수 (3×500 ml)로 씻는다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하면 갈색의 액체가 남는다. 이 액체를 CH₂Cl₂ (200 ml)에 녹이고 triethylamine (5.0 ml)을 가한 다음 실온에서 24시간 동안 저어준다. 반응혼합물을 증류수 (3×100 ml)로 씻는다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하면 갈색의 액체가 얻어진다. 수득률, 5.3 g (75%) : ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 2H, CH₂), 5.19 (s, 2H, CO₂CH₂), 5.72 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-5), 5.85 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-1), 7.16 (s,

5H, Ph), 7.24 (s, 5H, Ph) ; IR (neat) 3040 (Ar C-H), 1780 (β-lactam C=O), 1720 (ester C=O), 1620 (C=C) cm⁻¹.

(3R,4R)-1-(1-benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercapto-3-phenylacetamidoazetid-2-one(8). 화합물 12 (4.0 g, 10 mmol), 아세톤 (110 ml) 및 CH₂Cl₂ (110 ml)의 혼합물에 30% 과염소산 수용액 (22 ml)을 저어주면서 소량씩 가한다. 실온에서 2.5시간 동안 저어준 다음 증류수 (300 ml)를 가하여 묽힌다. 이 혼합물을 CH₂Cl₂ (3×100 ml)로 추출하고 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 유기용매를 제거하면 무색의 액체가 얻어진다. 수득률, 3.6 g (87%) : ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 1H, 3H), 3.77 (s, 2H, COCH₂), 4.48 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-4), 5.01 (s, 2H, CO₂CH₂), 5.18 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-3), 7.02 (br s, 1H, NH), 7.30 (s, 10H, 2Ph) ; IR (CHCl₃) 3300 (NH), 2260 (SH), 1780 (β-lactam C=O), 1740 (ester C=O), 1650 (C=C) cm⁻¹.

(E)- 및 (Z)-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-1-methylthio-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(13)의 생성. 화합물 8 (2.0 g, 4.7 mmol)을 CH₂Cl₂ (20 ml)에 녹인 다음 CS₂ (1.01 g, 13.0 mmol)과 triethylamine (0.47 g, 4.7 mmol)을 가하고 실온에서 30분간 저어준다. 여기에 methyl iodide (0.68 g, 4.8 mmol)를 가하고 2시간 동안 저어준다. 반응혼합물을 CH₂Cl₂ (100 ml)로 묽힌 다음 5% 염산 수용액으로 중화하고 증류수로 두 번 씻어 준다. 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 수분을 제거하고 용매를 날려 보내면 갈색 액체가 남는다. 이것을 CH₂Cl₂-EtOAc (5 : 1)을 전개용매로 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하면 R_f=0.5 인 13-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 0.4 g (19%) : mp 170 °C ; ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H, SCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.68 (s, 2H, COCH₂), 5.17 (s, 2H, CO₂CH₂), 7.40 (s, 10H, 2Ph), 8.01 (s, 1H, C=CH), 8.21 (br s, 2H, 2NH) ; IR (CHCl₃) 3300 (NH), 1730 (C=O), 1640 (C=C) cm⁻¹ ; MS m/e (상대세기) 391 (M⁺

-SCH₃, 15.0), 283(M⁺-2CH₂Ph, 16.0), 234(12.7), 91(100).

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 R_f=0.3 인 13-(Z)가 흰 고체로 얻어진다. 수득물, 1.1g(53%) : mp 129°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.78(s, 3H, SCH₃), 2.03(s, 3H, CH₃), 2.29(s, 3H, CH₃), 3.71(s, 2H, COCH₃), 5.25(s, 2H, CO₂CH₂), 6.93(br s, 1H, NH), 7.18(s, 11H, 2Ph 및 NH), 7.70(s, 1H, C=CH) ; IR(CHCl₃) 3220(NH), 1730(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹; MS m/e(상대세기) 391(M⁺-SCH₃, 10.6), 283(M⁺-2CH₂Ph, 12.5), 234(14.0), 114(25.1), 91.0(100).

(E)- 및 (Z)-5-benzyloxycarbonyl-1-ethylthio-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(14)의 생성. 화합물 8(2.0g, 4.7 mmol), CS₂(1.01g, 13.0 mmol), triethylamine(0.47g, 4.7 mmol) 및 ethyl iodide(1.09g, 6.99 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. CH₂Cl₂-EtOAc(5:1)를 전개용매로 사용하여 반응생성물(갈색 액체)을 관크로마토그래피로 분리하면 R_f=0.6 인 14-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득물, 0.5g(23%) : mp 155°C ; ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.26(t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃), 1.84(s, 3H, CH₃), 2.19(s, 3H, CH₃), 2.81(q, 2H, J=7.0 Hz, CH₂), 3.62(s, 2H, COCH₂), 5.17(s, 2H, CO₂CH₂), 7.30(s, 10H, 2Ph), 8.08(s, 1H, C=CH), 8.22(s, 1H, D₂O 교환가능, NH), 8.42(s, 1H, D₂O 교환가능, 8.08 ppm에서 쪼이면 세기가 증가함, NH) ; ¹³C NMR(25 MHz, CDCl₃) δ 15.0, 21.6, 22.8, 30.2, 44.8, 66.7, 120.6, 125.8, 127.5, 128.1(3C), 128.6(2C), 129.5(2C), 129.9(3C), 134.8, 136.0, 145.9, 162.2, 164.1, 169.8 ; IR(KBr) 3320(NH), 1730(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹.

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 R_f=0.3 인 14-(Z)가 흰 고체로 분리된다. 수득물, 1.1g(52%) : mp 132°C ; ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.25(t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃), 1.79(s, 3H, CH₃), 2.16(s, 3H, CH₃), 2.76(q, 2H, J=7.0 Hz, CH₂), 3.61(s, 2H, COCH₂), 5.

19(s, 2H, CO₂CH₂), 6.72(br s, 1H, NH), 7.30(s, 11H, 2Ph 및 NH), 7.60(s, 1H, C=CH) ; ¹³C NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 15.538, 21.230, 22.089, 28.175, 43.230, 66.641, 121.282, 124.209, 127.223, 128.038, 128.184(2C), 128.387(3C), 128.810, 129.436(2C), 134.488, 135.769, 136.599, 140.908, 161.845, 165.004, 170.522 ; IR(KBr) 3200(NH), 1750(C=C), 1650(C=O) cm⁻¹ ; HRMS m/e(상대세기) 452(M⁺, 20), 434(8), 391(M⁺-SCH₂CH₃, 55), 361(15), 283(M⁺-2CH₂Ph, 46), 248(46), 114(50), 91(PhCH₂, 100).

(E)- 및 (Z)-5-benzyloxycarbonyl-1-benzylthio-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(15)의 생성. 화합물 8(500 mg, 1.18 mmol), CS₂(126.3 mg, 1.58 mmol), triethylamine(120 mg, 1.18 mmol) 및 benzyl chloride(220 mg, 1.75 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. CH₂Cl₂-EtOAc(4:1)를 전개용매로 사용하여 반응생성물(갈색 액체)을 관크로마토그래피로 분리하면 R_f=0.5 인 15-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득물, 190 mg(30%) : mp 130°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.78(s, 3H, CH₃), 2.19(s, 3H, CH₃), 3.70(s, 2H, COCH₂), 4.01(s, 2H, CH₂), 5.08(s, 2H, CO₂CH₂), 7.30(s, 15H, 3Ph), 8.08(s, 1H, C=CH), 8.23(s, 1H, NH), 8.36(s, 1H, NH) ; IR(KBr) 3360(NH), 1700(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹ ; MS m/e(상대세기) 423(M⁺-CH₂-Ph, 4.2), 391(M⁺-SCH₂Ph, 8.6), 310(3.6), 283(M⁺-2CH₂-Ph, 8.8), 91(100).

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 R_f=0.3 인 15-(Z)가 흰 고체로 얻어진다. 수득물, 180 mg(30%) : mp 134°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.79(s, 3H, CH₃), 2.09(s, 3H, CH₃), 3.70(s, 2H, COCH₂), 4.10(s, 2H, CH₂), 5.19(s, 2H, CO₂CH₂), 6.93(s, 1H, NH), 7.30(s, 16H, 3Ph 및 NH), 7.67(s, 1H, C=CH) ; IR(KBr) 3320(NH), 1730(C=O), 1670, 1640(C=C) cm⁻¹.

(E)- 및 (Z)-1-allylthio-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-

heptadien-3-one(16)의 생성. 화합물 8(500 mg, 1.18 mmol), CS₂(126.3 mg, 1.58 mmol), triethylamine(120 mg, 1.18 mmol) 및 allyl bromide(210 mg, 1.73 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. CH₂Cl₂-EtOAc(5:1)을 전개 용매로 사용하여 반응생성물(갈색 액체)을 관크로마토그래피로 분리하면 R_f=0.6인 16-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 200 mg(36%) : mp 169°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.91(s, 3H, CH₃), 2.08(s, 3H, CH₃), 3.41(d, 2H, J=8.0 Hz, C=C-CH₂), 3.61(s, 2H, COCH₂), 5.02~5.29(m, 2H, allyl C=CH₂), 5.48~6.07(m, 1H, allyl C=CH), 7.38(s, 10H, 2Ph), 8.01(s, 1H, C=CH), 8.20(s, 1H, NH), 8.31(s, 1H, NH) ; IR(CHCl₃) 3320(NH), 1740(ester C=O), 1720(amide C=O), 1650(C=C)cm⁻¹.

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 R_f=0.3인 16-(Z)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 180 mg(32%) : mp 157°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.79(s, 3H, CH₃), 2.08(s, 3H, CH₃), 3.44(d, 2H, J=8.0 Hz, C=C-CH₂), 3.79(s, 2H, COCH₂), 5.18(s, 2H, CO₂CH₂), 5.01~5.29(m, 2H, allyl C=CH₂), 5.49~6.10(m, 1H, allyl C=CH), 6.90(br s, 1H, NH), 7.19(s, 11H, 2Ph 및 NH), 7.60(s, 1H, C=CH) ; IR(CHCl₃) 3320(NH), 1740(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹ ; MS m/e(상대세기) 447(12.6), 391(M⁺-SCH₂CH=CH₂, 8.5), 283(8.2), 194(14.2), 91(100).

2-benzyl-4-(3-benzoyloxycarbonyl-4-methyl-1-oxo-2-aza-3-pentenyl)thiazole(17)의 생성. 화합물 8(500 mg, 1.18 mmol), CS₂(126.3 mg, 1.58 mmol), triethylamine(120 mg, 1.18 mmol) 및 n-butyl bromide(255 mg, 1.86 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. 반응마무리 후 용매를 제거하면 17이 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 286 mg(60%) : ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.89(s, 3H, CH₃), 2.21(s, 3H, CH₃), 4.20(s, 2H, N=C-CH₂-Ph), 5.11(s, 2H, CO₂CH₂), 7.12(s, 10H, 2Ph), 7.90(s, 1H, C=CH), 8.48(s, 1H, NH).

화합물 8(1.0 g, 2.36 mmol), CS₂(252.6 mg, 3.

16 mmol), triethylamine(240 mg, 2.36 mmol) 및 isopropyl bromide(435 mg, 3.54 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시키면 17이 75%의 수득률로 생성된다.

본 연구는 한국과학재단의 목적기초연구비에 의해 이루어졌으며 동 재단에 감사의 뜻을 포함한다. 또한 NMR 측정에 도움을 주신 서울대학교 화학과 이조용 교수와 정정용군, 그리고 렉키화학 연구소에도 감사의 뜻을 포함한다.

인용문헌

- (a) G. Albers-Schonberg, B. M. Arison, O. D. Hensens, J. Hirshfied, K. Hoogsteen, E. A. Kaczka, R. E. Rhodes, J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. Walton, L. J. Ruswinkel, R. B. Morin, and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6491 (1978); (b) J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegeham, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, and J. Birnbaum, *J. Antibiot.*, **32**, 1 (1979); (c) U. S. Patent., 3,950,357 (April 13, 1976).
- I. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengrass, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8214 (1978).
- (a) F. Dininno, E. V. Linek, and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2210 (1979); (b) P. C. Cherry, C. E. Newall, and N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 663 (1979).
- (a) T. Hayashi, A. Yoshida, N. Takeda, S. Oida, S. Sugawara, and E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3158 (1981); (b) S. Oida, A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, T. Nishimura, and E. Ohki, *J. Antibiot.*, **33**, 107 (1980); (c) M. Lang, K. Prasad, J. Gosteli, and R. B. Woodward, *Helv. Chim. Acta.*, **63**, 1093 (1980).
- Y. M. Goo, "Antibiotics, Research, and Development of Penicillins, and Cephalosporins", (1983), Seoul National University Press, Seoul, Korea, p.27.
- A. W. Chow, N. M. Hall, and J. R. E. Hoover, *J. Org. Chem.*, **27**, 1381 (1962).
- S. Yamamoto, S. Kamata, N. Haga, Y. Hashimoto, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3089 (1981).
- J. E. Baldwin, and M. A. Christie, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 239 (1978).