

## 6β-Bromopenicillanate로부터 6-(Carboxymethylthio)penicillanic Acid 유도체의 합성

崔元權<sup>†</sup> · 李英行<sup>\*</sup> · 李采浩<sup>\*</sup>

순천향대학교 유전공학과

<sup>\*</sup>원광대학교 화학과

(1991. 4. 18 접수)

## Synthesis of 6-(Carboxymethylthio)penicillanic Acid Derivatives from 6β-Bromopenicillanates

Won-Sik Choi<sup>†</sup>, Young-Haeng Lee<sup>\*</sup>, and Chai-Ho Lee<sup>\*</sup>

Department of Genetic Engineering, Soon Chun Hyang University,  
 Asan Chungnam 337-880, Korea

<sup>\*</sup>Department of Chemistry, Won Kwang University, Iri Chunbuk 570-479, Korea

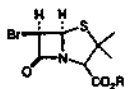
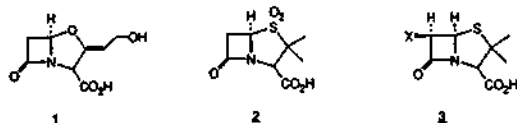
(Received April 18, 1991)

**요약.** 6β-Bromopenicillanic acid(4a)와 p-nitrobenzylbromide, 3-bromophthalide, chloromethylpivalate 및 1-chlorodiethylcarbonate의 반응으로 6β-bromopenicillanate(4b~4e)를 합성하였으며, 6β-bromopenicillanic acid(4a)와 그의 ester(4b~4e)를 thioglycolic acid와 친핵성 치환반응시켜 새로운 β-lactam계 화합물인 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid(5a)와 그의 ester(5b~5e)를 얻었다.

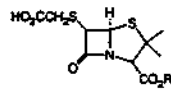
**ABSTRACT.** Reaction of 6β-bromopenicillanic acid(4a) with p-nitrobenzylbromide, 3-bromophthalide, chloromethylpivalate and 1-chlorodiethylcarbonate afforded 6β-bromopenicillanates(4b~4e). New β-lactam compound, 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid(5a) and the other esters(5b~5e) were prepared by nucleophilic substitution reaction of 6β-bromopenicillanic acid(4a) and the other esters(4b~4e) with thioglycolic acid.

### 서론

β-Lactam 항생물질인 penicillin들의 일반적인 구조는 대부분 6-위치에 amide 결합을 가지고 있으므로 생리활성물질(항균제)로 작용하고 있지만, 최근에 와서는 6-위치의 amide 결합 대신 다른 원자나 원자단을 도입시킴으로써 좀 더 광범위한 항균범위를 갖는 새로운 β-lactam 항생물질이나 β-lactamase inhibitor들의 개발이 활발히 진행되고 있다. β-lactamase inhibitor의 대표적인 것으로는 clavulanic acid(1)<sup>2</sup>, sulbactam(penicillanic acid, S,S-oxide)(2)<sup>3</sup>과 6β-halopenicillanic acid(3) 등<sup>4-9</sup>이 있으며 이들은 주로 β-lactamase inhibitor로서 활성이 큰 것으로 알려져 있다.



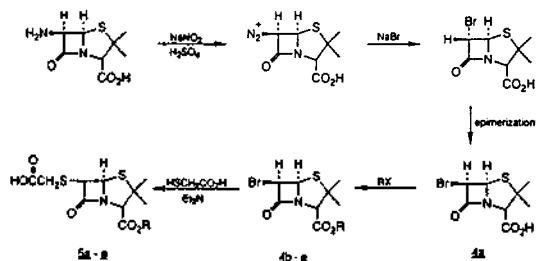
4a: H  
 b: p-nitrobenzyl  
 c: 3-phthalidyl  
 d: pivaloyloxymethyl  
 e: 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl



5a: H  
 b: p-nitrobenzyl  
 c: 3-phthalidyl  
 d: pivaloyloxymethyl  
 e: 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl

그러므로, 본 연구에서는 좋은 β-lactamase inhibitor로 밝혀진 6β-bromopenicillanic acid(4a)를 출발물질로 하여 이들의 ester유도체(4b~4e)들을 제

조한 후, 6 $\beta$ -위치의 브롬 대신 thioglycolic acid가 치환된 새로운  $\beta$ -lactam 화합물인 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid(5a) 및 그의 ester(5b~5e)들의 합성에 관하여 연구하였으며 전체 합성 반응식은 다음과 같다.



## 실 험

### 기기 및 시약

합성물질의 확인을 위해 사용한 적외선 분광광도계는 Perkin-Elmer 1330 Grating Diffraction IR Spectrophotometer를, 핵자기공명 스펙트럼은 Bruker CW 80 NMR Spectrometer를, 원소분석은 MOO-1106 Model Carlo Erba, Italy형을 이용하였다.

합성에 사용한 시약으로 6-aminopenicillanic acid는 Denmark의 Novo사 제품을, 3-bromophthalide, chloromethylpivalate와 1-chlorodiethylcarbonate는 Aldrich제품, p-nitrobenzylbromide는 Tokyo Kasei 제품, silica gel(kiesel gel 60, 70~230 mesh)은 Merck제품을 사용하였으며, 용매들은 필요시 알려진 방법에 따라 정제하여 사용하였고, <sup>1</sup>H-NMR의 내부 표준물질로는 TMS를 사용하였다.

### 합 성

**6 $\beta$ -Bromopenicillanic acid(4a)의 합성.** M. J. Loosemore<sup>4</sup>등의 방법을 이용하여 다음과 같이 실험하였다.

6-aminopenicillanic acid(1.08 g, 5 mmole)와 NaBr(2.57 g, 25 mmole)에 중류수(25 ml)를 가하여 0 $^{\circ}$ C로 조절하면서 진한 황산(2.5 ml)과 methanol(25 ml)을 가한다. 같은 온도에서 NaNO<sub>2</sub>(0.52 g, 7.5 mmole)를 가하고 30분간 저어준 후 5 $^{\circ}$ C에서 15분간 더 반응시키고 chloroform(40 ml)으로 추출하여 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 진공하에서 용매를 제거하면

6 $\alpha$ -bromopenicillanic acid(1.00 g)를 얻는다. 이 용액에 buffer용액(9.03 mole borax 용액을 NaOH 용액으로 pH 9.2로 조절)(10 ml)을 가하여 상온에서 89시간 저어준 후 0 $^{\circ}$ C로 조절하여 10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 용액으로 pH를 2.0으로 맞춘 후 ethyl ether(10 ml)로 추출하여 유기층을 분리하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 진공하에서 용매를 제거하면 노란 오일 생성물(0.74 g, 52.9%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.57(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.59(s, 1H, H-3), 5.37(d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H-6), 5.59(d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H-5) ppm ; IR(neat) :  $\nu$  = 3500~2500(broad), 1780, 1730 cm<sup>-1</sup> ; *R*<sub>T</sub> = 0.82 (ethyl acetate : acetic acid = 1 : 1) ; C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>S : C = 34.29%, H = 3.58%, N = 5.02%(이론치) ; C = 34.27%, H = 3.60%, N = 5.00%.

### p-Nitrobenzyl 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4b)의 합성.

6 $\beta$ -Bromopenicillanic acid(4a)(0.28 g, 1.0 mmole)을 염화메틸렌-물(1 : 1용액)(10 ml)에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub>(0.32 g, 3.0 mmole)를 가하고 이 용액에 tetrabutylammonium bromide(0.32 g, 0.1 mmole)을 가한 후 p-nitrobenzylbromide(0.25 g, 1.15 mmole)을 염화메틸렌(5 ml)에 용해시켜 반응액에 서서히 가한다. 반응온도를 30 $^{\circ}$ C 이하로 유지하면서 2시간 저어준 후 유기층을 분리하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 진공하에서 용매를 제거하면 노란색 오일 생성물을 얻는다. 이 오일 생성물에 ethyl ether(10 ml)를 가하여 녹지 않는 물질을 여과하고 용매를 제거시키면 오일 생성물인 p-nitrobenzyl 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4b)(0.53 g, 82.8%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.35(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45(m, 2H, benzylic H), 4.42(s, 1H, H-3), 4.58(d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-6), 5.30(d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-5), 7.83(q, 4H, aromatic H) ppm ; IR(neat) :  $\nu$  = 1790, 1720, 1590, 1510 cm<sup>-1</sup> ; *R*<sub>T</sub> = 0.89 (ethyl acetate : acetic acid = 1 : 1) ; C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : C = 43.36%, H = 3.66%, N = 6.76%(이론치) ; C = 43.39%, H = 3.64%, N = 6.75%.

### 3-Phthalidyl 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4c)의 합성.

6 $\beta$ -Bromopenicillanic acid(4a)(0.28 g, 1.0 mmole)와 3-bromophthalide(0.24 g, 1.15 mmole)를 사용하여 p-nitrobenzyl 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4b)와 같은

방법으로 실험하면 3-phthalidyl 6β-bromopenicillanate(4c)(0.31 g, 75.0%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=1.62(m, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.30(m, 1H, H-3), 4.52(s, 1H, H-3), 5.23(d, 1H, J=4.6 Hz, H-6), 7.10(d, 1H, J=4.6 Hz, H-5), 7.63(m, 4H, aromatic H) ppm ; IR(neat) : ν=1790~1750(broad), 1610 cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub>=0.89(ethyl acetate : acetic acid=1 : 1) ; C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>5</sub>S : C=46.65%, H=3.40%, N=3.43%(이론치 : C=46.62%, H=3.42%, N=3.40%).

**Pivaloyloxymethyl 6β-bromopenicillanate(4d)의 합성.** 6β-Bromopenicillanic acid(4a)(0.28 g, 1.0 mmole)와 chloromethylpivalate(0.17 g, 1.15 mmole)를 사용하여 p-nitrobenzyl 6β-bromopenicillanate와 같은 방법으로 실험하면 pivaloyloxymethyl 6β-bromopenicillanate(4d)(0.27 g, 69.3%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=1.23(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.67(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.45(s, 1H, H-3), 5.25(d, 1H, J=4.5 Hz, H-6), 5.78(d, 1H, J=4.5 Hz, H-5) ppm ; IR(neat) : ν=1780, 1750 cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub>=0.88(ethyl acetate : acetic acid=1 : 1) ; C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>5</sub>S : C=42.68%, H=5.10%, N=3.57%(이론치 : C=42.65%, H=5.11%, N=3.55%).

**1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl 6β-bromopenicillanate(4e)의 합성.** 6β-Bromopenicillanic acid(4a)(0.28 g, 1.0 mmole)와 1-chlorodiethylcarbonate(0.18 g, 1.15 mmole)를 사용하여 p-nitrobenzyl 6β-bromopenicillanate와 같은 방법으로 실험하면 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl 6β-bromopenicillanate(4e)(0.26 g, 66.5%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ=1.43(m, 1H, 4CH<sub>3</sub>), 3.47(m, 1H, -CH-), 3.90(q, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.37(s, 1H, H-3), 4.63(d, 1H, J=4.7 Hz, H-6), 6.77(d, 1H, J=4.7 Hz, H-5) ppm ; IR(neat) : ν=1800, 1740, 1700 cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub>=0.86(ethyl acetate : acetic acid=1 : 1) ; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>6</sub>S : C=39.45%, H=4.60%, N=3.51%(이론치 : C=39.41%, H=4.58%, N=3.53%).

**6-(Carboxymethylthio)penicillanic acid(5a)의 합성.** 6β-Bromopenicillanic acid(4a)(0.28 g, 1.0 mmole)을 N,N-dimethylacetamide(10 ml)에 용해

시키고 triethylamine(0.11 g, 1.1 mmole)를 가하여 -10°C에서 10분간 저어준 후 KI(0.17 g, 1.0 mmole)를 가하여 30분간 반응시키고 반응온도를 -30°C로 조절한다.

Thioglycolic acid(0.10 g, 1.1 mmole)을 methanol(10 ml)에 용해시키고 triethylamine(0.23 g, 2.3 mmole)을 가하여 0°C에서 10분간 저어주고, 위의 반응액에 가하여 -30°C에서 5시간 반응시킨다. 생성된 triethylamine·HBr 염을 여과하여 제거시키고 여액에 증류수(15 ml)를 가하여 저어주면서 묽은 염산으로 반응액의 pH를 1.0~1.5로 맞춘 뒤 0~5°C에서 20분간 저어주고 ethyl acetate(15 ml)로 추출하여 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 진공하에서 용매를 제거한 후 내용물을 chloroform에 용해시켜 silica gel 판 크로마토그래피를 이용하여 정제하면 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid(5a)(0.11 g, 35.1%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ=1.40(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.01(s, 1H, H-3), 4.82(d, 1H, J=2.0 Hz, H-6), 5.23(d, 1H, J=2.0 Hz, H-5) ppm ; IR(neat) : ν=3500~2700(broad) 1800, 1760~1710 cm<sup>-1</sup> ; C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : C=41.25%, H=4.48%, N=4.82%(이론치 : C=41.23%, H=4.50%, N=4.81%).

**p-Nitrobenzyl penicillanate-6-thioacetic acid(5b)의 합성.** p-Nitrobenzyl 6β-bromopenicillanate(4b)(0.42 g, 1.0 mmole)와 thioglycolic acid(0.10 g, 1.1 mmole)을 사용하여 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid와 같은 방법으로 실험하면 p-nitrobenzyl penicillanate-6-thioacetic acid(5b)(0.18 g, 41.5%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ=1.28(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.42(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.71(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.37(s, 1H, H-3), 4.55(d, 1H, J=2.1 Hz, H-6), 5.18(d, 1H, J=2.1 Hz, H-5), 7.65(q, 4H, aromatic H) ppm ; IR(neat) : ν=3600~2700(broad), 1800, 1760~1700, 1600, 1510 cm<sup>-1</sup> ; C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : C=49.53%, H=4.43%, N=3.38%(이론치 : C=49.51%, H=4.40%, N=3.40%).

**3-Phthalidyl penicillanate-6-thioacetic acid(5c)의 합성.** 3-Phthalidyl 6β-bromopenicillanate(4c)

(0.41 g, 1.0 mmole)와 thioglycolic acid(0.10 g, 1.1 mmole)을 사용하여 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid와 같은 방법으로 실험하면 3-phthalidyl penicillanate-6-thioacetic acid(5c)(0.21 g, 48.8%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta=1.47(\text{s}, 6\text{H}, \text{각 } \text{CH}_3)$ , 3.43(m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.81(s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.45(s, 1H, H-3), 4.62(d, 1H,  $J=2.2$  Hz, H-6), 6.41(d, 1H,  $J=2.2$  Hz, H-5), 7.73(m, 4H, aromatic H) ppm ; IR(neat) : 3650~2700(broad), 1790, 1750~1690(broad), 1590  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}_2$  : C=51.03%, H=4.08%, N=3.29%(이론치 : C=51.06%, H=4.05%, N=3.31%).

**Pivaloyloxymethyl penicillanate-6-thioacetic acid(5d)의 합성.** Pivaloyloxymethyl 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4d)(0.39 g, 1.0 mmole)와 thioglycolic acid(0.10 g, 1.1 mmole)를 사용하여 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid와 같은 방법으로 실험하면 pivaloyloxymethyl penicillanate-6-thioacetic acid(5d)(0.12 g, 28.5%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6)$  :  $\delta=1.27(\text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$ , 1.47(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.62(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.52(m, 4H, 각  $-\text{CH}_2-$ ), 4.47(s, 1H, H-3), 4.70(d, 1H,  $J=2.0$  Hz, H-6), 5.98(d, 1H,  $J=2.0$  Hz, H-5) ppm ; IR(neat) :  $\nu=3600\sim 2700(\text{broad})$ , 1790, 1760~1690(broad)  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}_2$  : C=47.41%, H=5.74%, N=3.42%(이론치 : C=47.39%, H=5.72%, N=3.45%).

**1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl penicillanate-6-thioacetic acid(5e)의 합성.** 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4e)(0.40 g, 1.0 mmole)와 thioglycolic acid(1.10 g, 1.1 mmole)를 사용하여 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid와 같은 방법으로 실험하면 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl penicillanate-6-thioacetic acid(5e)(0.14 g, 33.5%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta=1.53(\text{m}, 12\text{H}, 4\text{CH}_3)$ , 3.40~3.60(m, 4H, 각  $-\text{CH}_2-$ ), 4.00(q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.51(m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ , H-3), 4.91(d, 1H,  $J=2.3$  Hz, H-6), 6.93(d, 1H,  $J=2.3$  Hz, H-5) ppm ; IR(neat) :  $\nu=3600\sim 2750(\text{broad})$ , 1790, 1760~1700(broad)

$\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}_2$  : C=44.25%, H=5.18%, N=3.46%(이론치 : C=44.22%, H=5.20%, N=3.44%).

## 결과 및 고찰

6-위치에 amino기 대신 다른 원자나 원자단을 치환시킨 화합물들의 합성은 6 $\beta$ -amino penicillanic acid를 diazo화 반응시켜 6-diazopenicillanic acid<sup>12-13</sup>를 제조한 후 치환반응에 의해 halogen이나 alkoxy기가 치환된 화합물 등을 얻는다<sup>14-16</sup>.

본 연구에서도 diazopenicillanic acid를 치환반응에 의해 6 $\beta$ -bromopenicillanic acid를 제조하여 p-nitrobenzylbromide, 3-bromophthalide, chloromethylpivalate 및 1-chlorodiethylcarbonate들과 ester화 반응시켜 일반적으로 약리 활성효과가 크다고 알려진 6 $\beta$ -bromopenicillanate(4b~4e)를 합성하였다. 일반적인 ester 합성법인 6 $\beta$ -bromopenicillanic acid와 alkyl halide의 반응은 반응시간이 매우 길고 수득률도 아주 낮거나 반응이 진행되지 않는 경우도 있지만, 본 연구에서는 상이동 촉매인 tetrabutylammonium bromide를 사용하여 반응시킨 결과 짧은 시간에 비교적 높은 수득률(66.6~82.8%)로 ester(4b~4e)를 얻었다. 또한 이들 ester(4b~4e)들은 모두 노란색 오일 생성물로서 0~5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2~3주일 경과하면 분해가 일어나므로 불안정한 화합물임을 알았다.

한편, 6 $\beta$ -bromopenicillanic acid(4a)와 그의 ester(4b~4e)를 thioglycolic acid과 반응시켜 현재까지 보고된 바 없는 6-위치에 황이 치환된  $\beta$ -lactam 화합물인 6-(carboxymethylthio)penicillanic acid(5a)와 그의 ester(5b~5e)들을 합성하였다. 이와 같은 반응은 치환반응 생성물보다  $\beta$ -lactam 고리가 분해되어 일어나는 반응이 우세하게 진행된다는 사실은 이미 보고되었다. 6 $\beta$ -bromopenicillanic acid(4a)를 methanol에서 methoxide와 상온에서 반응시키면  $\beta$ -lactam 고리가 분해되어서 생성된 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazine-3-carboxylic acid를 얻으며  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼 결과  $\delta=1.29(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ , 1.53(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.02(d, 1H, H-3), 5.50(s, 1H, NH) 및 7.66(d, 1H, vinylic H) ppm, IR 스펙트럼은 1735

(C=O)와 1660  $\text{cm}^{-1}$ (conjugate carbonyl) 등을 확인하였다.

본 연구에서는 촉매로 KI와 극성이 큰 용매인 N, N-dimethylacetamide를 사용하여  $-30^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시킨 결과 여러 가지 화합물이 생성된다는 사실을 TLC로 확인하였으며, 이들 혼합물을 관 크로마토 그래피(silica gel, 용매: chloroform)를 이용하여 치환 생성물만을 분리하였다. 한 예로, p-nitrobenzyl penicillanate-6-thioacetic acid의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 보면  $\delta=4.55(\text{d}, 1\text{H}, \text{H}-6)$ ,  $5.18(\text{d}, 1\text{H}, \text{H}-5)$  ppm은  $\beta$ -lactam 고리의 5와 6 위치의 전형적인 수소들의 피이크이며 IR-스펙트럼에서  $1790 \text{ cm}^{-1}$ 은  $\beta$ -lactam의 carbonyl 피이크임을 알 수 있다. 원소 분석 결과 역시 이론치와 실험치가 잘 일치하고 있으므로 치환 생성물들의 합성을 확인하였다. 이들 치환 생성물들 역시 노란 오일 생성물이었으며  $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 에서 장시간 보관하여도 분해되지 않으므로 비교적 안정한 화합물임을 알았다.

이들 치환 생성물(5a~5e)에 대한 H-5와 H-6의 입체 화학적 관계를 고려하고자,  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼의 coupling 상수를 관찰한 결과  $J=2.0\sim 2.3 \text{ Hz}$ 로 작은 값을 가지므로 이들 두 수소는 트랜스 관계로 존재할 것으로 예상되지만 자세한 입체 화학적 연구와 새로운  $\beta$ -lactam계 항생물질로서 항균력이나  $\beta$ -lactam inhibitor로서의 가능성에 관한 연구는 앞으로 계속 진행할 예정이다.

본 연구는 1990년도 문교부 기초과학 육성연구비(BSRI-90-334)의 지원에 의한 것으로 관계 당국에 감사드립니다.

## 인 용 문 헌

1. G. I. Gregory, "Recent Advance in the Chemistry

of  $\beta$ -lactam Antibiotics." Royal Society of Chemistry, London (1982).

2. R. B. Morin, "Chemistry and Biology of  $\beta$ -lactam Antibiotics, Vol. 2." Academic Press, New York, London (1982).
3. R. A. Volkmann, R. D. Carrol, and R. B. Drott, *J. Org. Chem.*, **47**, 3344 (1982).
4. M. J. Loosemore and R. F. Pratt, *J. Org. Chem.*, **43**, 3611 (1978).
5. J. A. Aimetti, E. S. Hamanaka, D. A. Johnson, and M. S. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, 631 (1979).
6. V. Knott-Hunziker and B. S. Orlek, *Biochem. J.* **177**, 365 (1979).
7. B. S. Orlek and P. G. Sammes, *J. C. S. Chem. Comm.*, 962 (1979).
8. E. G. Mata, E. L. Setti, and O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **55**, 3674 (1990).
9. E. L. Setti and O. A. Mascaretti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2059 (1988).
10. E. G. Mata and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3905 (1989).
11. J. C. Sheehan, E. Chacko, Y. S. Lo, D. R. Ponzi, and E. Sato, *J. Org. Chem.*, **43**, 4856 (1978).
12. M. M. Campbell, R. G. Marcus, and S. J. Ray, *Tetrahedron Lett.*, 1441 (1979).
13. S. A. Matlin and L. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 10 (1981).
14. J. C. Sheehan, J.C. Thomas, and Y. S. Lo, *J. Org. Chem.*, **42**, 2224 (1977).
15. J. G. Peter, D. I. John, and J. T. Eric, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2757 (1982).
16. B. S. Orlek and P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 232 (1980).
17. I. Mcmillan and R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc. (c)*, 2533 (1968).