약학회지 제37권 제2호 158~162(1993)
Yakhak Hoeji Vol. 37, No. 2

베타 락탐계 항생제의 합성 및 항균력

홍석기 · 남재우 · 이경태 · 신관석#
강원대학교 약학대학

(Received February 13, 1993)

Synthesis of β-Lactam Antibiotics and Their Antibacterial Activity

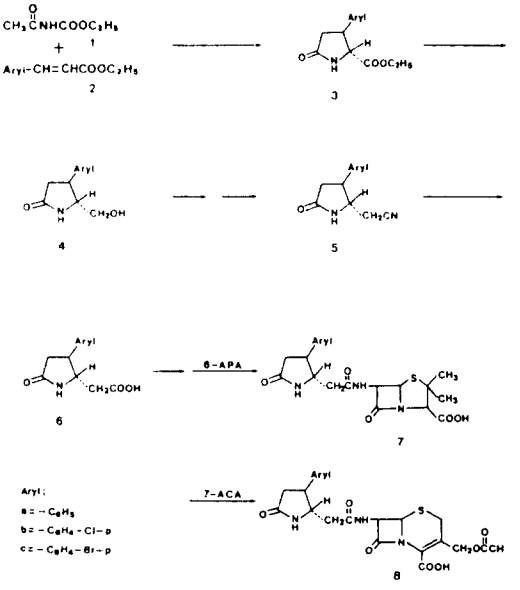
Seog Ki Hong, Jae Woo Nam, Kyung Tae Lee and Kwan Seog Sin#
College of Pharmacy, Kangweon National University, Chuncheon 200-701, Korea

Abstract—6β-(trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidopenicillanic acid(7a~7c) and 7β-(trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidocephalosporanic acid(8a~8c) were synthesized and tested *in vitro* antibacterial activity. Of these new penicillins exhibited good antibacterial activity against Gram-positive bacteria whereas none of the compounds possessed the activity against Gram-negative bacteria at the concentration tested.

Keywords □ 6β-(trans-3-Phenyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidopenicillanic acid, 6β-[trans-3-(p-Chlorophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidopenicillanic acid, 6β-[trans-3-(p-Bromophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidopenicillanic acid, 7β-(trans-3-Phenyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidocephalosporanic acid, 7β-[trans-3-(Bromophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidocephalosporanic acid, antibacterial activity

새로운 베타-락탐계 항생제를 합성하기 위해서 6-aminopenicillanic acid(6-APA)의 6번 위치의 amino기 또는 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 7번 위치의 amino기에 여러가지 치환체를 도입시킨 베타-락탐계 항생제[1-6]가 많이 보고되었다.

본 저자들은 pyrrolidine 고리를 갖고 있는 화합물들이 항균효과, 항염증효과 등 여러가지 약리활성이 있다고 보고[7-10]에 따라 pyrrolidine 고리에 aryl기를 도입시키면 지용성이 증가되어 항균력도 증가되리라 사료되어 trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid (6a-6c)를 합성[11,12]하여 Vilsmer reagent[13,14]로 acyl chloride를 만든 후, 6-APA 및 7-ACA를 Hexamethyldisilazane(HMDS)으로 Trimethylsilylation하여 이를 acyl chloride와 반응시켜 새로운 베타-락탐계 항생제인 6β-(trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidopenicillanic acid(7a~7c) 및 7β-(trans-3-Aryl-5-



Scheme 1.

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Antibacterial activity of synthetic compounds and commercial antibiotics.

Strains	Compounds, MIC(μg/ml)							
	7a	7b	7c	8a	8b	8c	Amp	Cef
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.31	0.63	0.63	5	5	5	0.63	2.5
Staphylococcus aureus ATCC 6538	0.08	0.16	0.16	10	10	10	0.16	10
Pseudomonas aeruginosa ATCC 25619	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>10	10
Escherichia coli KCTC 1039	>40	>40	>40	>40	>40	>40	0.63	>0.08
Salmonella typhimurium HI. 12	>40	>40	>40	>40	>40	>40	0.63	0.31
Alcaligenes faecalis HI. 5	>40	>40	>40	>40	>40	>40	5	10

Amp: ampicillin Cef: cefotaxime

oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidocephalosporanic acid(8a~8c)를 합성했다(Scheme I).

이 화합물들을 Gram-양성균(Bacillus subtilis ATCC 6633, Staphylococcus aureus ATCC 6538), Gram-음성균(Pseudomonas aeruginosa ATCC 25619, Escherichia coli KCTC 1039, Salmonella typhimurium HL 12, Alcaligenes faecalis HL 5)에 대한 항균효과를 검정했다(Table I).

실험방법

기기 및 시약—융점측정은 Fisher-Johns 융점측정기를 사용했으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin Elmer 783 spectrometer로, ^{1}H-NMR-스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Bruker AM-300와 Varian Gemini-200으로 얻었다. 반응에 사용한 시약은 주로 Aldrich사와 Sigma사의 제품을 사용했으며, 용매류는 일반적인 방법으로 정제하여 사용했다.

trans-3-Aryl-2-Hydroxymethyl-5-pyrrolidone(4)의 합성—25 mmol trans-2-ethoxycarbonyl-3-aryl-5-pyrrolidone(3)를 400 ml 무수 에타놀에 용해시킨 다음 빙욕하에서 소량의 Borax와 2.84g(75 mmol) sodium borohydride를 가한 후 상온에서 24시간 교반했다. 감압하에서 용매를 제거한 후 chloroform/물로 추출했다. chloroform층을 물로 pH 4가 될 때까지 여러번 세척했다. 물층에 진한 염산을 가하여 pH 2로 한 후 chloroform으로 추출했다. chloroform층을 합친 다음 무수 망초로 수분을 제거했다. 감압하에서 용매를 제거한 다음 ethylacetate/petroleum ether로 재결정했다.

trans-2-hydroxymethyl-3-phenyl-5-pyrrolidone(4a)—80%, mp 86~87℃ (ethylacetate/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3410, 3300, 1680, ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ=ppm): 2.67(m, 2H); 3.30(q, J=8.8 Hz, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.77(m, 2H); 4.38(t, J=5.5, 1H, OH); 7.31 (m, 5H, aromat.); 7.59(s, 1H, NH)

trans-2-hydroxymethyl-3-(p-chlorophenyl)-5-pyrrolidone(4b)—87%, mp 134~135℃ (ethylacetate/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3400, 3220, 1680, ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ=ppm): 2.58(m, 2H); 3.29(q, J=8.8 Hz, 1H); 3.47(m, 1H); 3.63(m, 2H); 4.63(t, J=5.5, 1H, OH); 7.31(m, 4H, aromat.); 7.59(s, 1H, NH)

trans-2-hydroxymethyl-3-(p-chlorophenyl)-5-pyrrolidone(4c)—86%, mp 145~146℃ (ethylacetate/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3400, 3220, 1680, ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ=ppm): 2.58(m, 2H); 3.29(q, J=8.8 Hz, 1H); 3.47(m, 1H); 3.63(m, 2H); 4.63(t, J=5.5, 1H, OH); 7.31(m, 4H, aromat.); 7.59(s, 1H, NH)

trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-methyl p-toluenesulfonate의 합성—10 mmol trans-3-aryl-2-hydroxymethyl-5-pyrrolidene(4)를 40 ml pyridine에 용해시킨 후 5℃ ~20℃ 을 유지하면서 5시간 동안 교반했다. 이 용액을 5℃ 로 냉각한 다음 19% HCl을 가하여 pH 1로 하고 chloroform으로 추출했다. chloroform층을 물로 세척한 다음 무수 망초로 수분을 제거하고 감압하에서 용매를 제거한 후 chloroform/petroleum ether로 재결정했다.

trans-3-phenyl-5-oxo-pyrrolidine-2-methyl p-toluenesulfonate—75.4%, mp 139~141℃ (chloroform/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3170, 1693, 1355 and 1177(-SO_2-O-), ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ=ppm): 2.45(s, 3 H); 2.63(m, 2H); 3.22(m, 1H); 3.89(m, 1H); 4.05(m, 2H); 6.11(s, 1H); 7.18~7.76(m, 9H, aromat.).

trans-3-(p-chloroophenyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-methyl p-toluenesulfonate－76%, IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1700, 1370 and 1180(-SO_2-O-), ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ=ppm): 2.45(s, 3H); 2.83(m, 2H); 3.28(m, 1H); 3.89(m, 1H); 4.08(m, 2H); 6.27(s, 1H); 7.18～7.81(m, 8H, aromat.).

trans-3-(p-bromophenyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-methyl p-toluenesulfonate－78%, IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1700, 1370 and 1190(-SO_2-O-), ^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ=ppm): 2.45(s, 3H); 2.60(m, 2H); 3.24(m, 1H); 3.78(m, 1H); 4.04(m, 2H); 7.06(s, 1H); 7.05～7.75(m, 8H, aromat.).

trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetonitrile(5)의 합성－10 mmol trans-3-aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-methyl p-toluenesulfonate를 80 m*l* acetonitrile에 용해시켰다. 여기에 11.2 g(200 mmol) KCN을 40 m*l* 물, 130 m*l* acetonitrile에 녹인 용액을 가하고 60℃ 수욕에서 6시간 교반했다. 감압하에 용매를 제거한 후 chloroform/물로 추출했다. Chloroform층을 물로 세척한 다음 무수망초로 수분을 제거했다. 감압하에서 용매를 제거한 다음 Chloroform/petroleum ether로 재결정했다.

trans-3-Phenyl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetonitrile(5a)－83.4%, mp 103～104℃ (chloroform/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 2250, 1673, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ=ppm): 2.75(m, 4H); 3.32(m, 1H); 3.91(m, 1H); 7.27(s, 5H, aromat.); 7.67(bs. 1H).

trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid(6)의 합성－10 mmol trans-3-aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetonitrile(5)과 1.12g(20 mmol) KOH를 18 m*l* dioxane, 9 m*l* ethanol 및 10 m*l* 물에 용해시킨 후 교반하면서 10시간 환류시켰다. 여기에 25 m*l* 물을 가하고 계속해서 24시간 환류시켰다. 반응혼합물을 감압하에서 증발, 농축하여 유기용매인 dioxane과 ethanol를 제거한 후 여과했다. 물층을 chloroform으로 세척한 후 2 N-H_2SO_4로 pH 2로 했을 때 흰색 침전이 생성했다. 다량의 chloroform으로 추출하고 chloroform층을 무수 망초로 수분을 제거한 후 감압하에서 용매를 제거한 다음 ethanol로 재결정했다.

trans-3-Phenyl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid(6a)－72%. mp 173～174℃ (ethanol), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1710, 1630, ^{1}H-NMR(CF_3COOD, δ=ppm): 2.99 (m, 2H); 3.10(m, 2H); 3.46(m, 1H); 4.38(m, 1H); 7.39 (m, 5H, aromat.).

trans-3-(p-Chlorophenyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid(6b)－85.6%. mp 186～187℃ (ethanol), IR (KBr, cm^{-1}): 3200, 1730, 1660, ^{1}H-NMR(CF_3COOD, δ=ppm): 2.90(m, 2H); 3.10(m, 2H); 3.44(m, 1H); 4.30(m, 1H); 7.28(d, 2H, aromat.); 7.38(d, 2H, aromat.).

trans-3-(p-Bromophenyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid(6c)－67.8%. mp 185～187℃ (ethanol), IR (KBr, cm^{-1}): 3200, 1740, 1660, ^{1}H-NMR(CF_3COOD, δ=ppm): 2.91(m, 2H); 3.11(m, 2H); 3.45(m, 1H); 4.33(m, 1H); 7.24(d, 2H, aromat.); 7.54(d, 2H, aromat.).

6β-(trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidopenicillanic acid(7)의 합성－20 m*l*무수 벤젠에 1 mmol trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid(6)와 0.21g(1 mmol) PCl_5를 넣고 30～40℃를 유지하면서 2시간 교반했다. 반응액을 감압하에 증발농축하고 10m*l* 무수 벤젠으로 3회 세척한 후 이것을 15 m*l* CH_2Cl_2에 현탁시켰다(용액A). 따로 2.16g(1 mmol) 6-APA을 20 m*l* CH_2Cl_2에 현탁시키고 1.64g(1 mmol) HMDS을 무수 조건하에서 5～8시간 환류시켜 얻은 용액을 0～5℃로 냉각 후 0.14 m*l*(2 mmol) triethylamine가하고 HCl/CH_2Cl_2 용액으로 pH 6～7로 조정했다. 이 용액에 5～10℃에서 교반하면서 용액을 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후 실온에서 2～3시간 더 교반하고 50 m*l* 얼음물을 가했다. 유기층을 분리하여 무수 망초로 수분을 제거한 후 감압하에서 증발농축했다. CH_2Cl_2/petroleum ether로 재결정했다.

6β-(trans-3-Phenyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidopenicillanic acid(7a)－55%, mp 135～137℃ (CH_2Cl_2/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1780(β-lactam-C=O), 1730 (acid-C=O), 1670(amide-C=O), ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ=ppm): 1.47(s, 3H, C_3-methyl); 1.60(s, 3H, C_3-methyl); 2.31 and 2.66(m, 2H, 4'-H); 2.49(m, 2H, CH_2C=O); 3.25(m, 1H, 3'-H); 3.79(m, 1H, 2'-H); 4.24(s, 1H, 2-H); 5.41(m, 2H, 5-H and 6-H); 7.30(m, 5H, aromat.); 7.56(d, 1H, N_1-H); 7.71(s, 1H, NH).

6β-[trans-3-(p-Chlorophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidopenicillanic acid(7b)－53%, mp 130～

132℃ (CH_2Cl_2/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1780(β-lactam-C=O), 1730 (acid-C=O), 1680(amide-C=O), ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ=ppm): 1.47(s, 3H, C_3-methyl); 1.60(s, 3H, C_3-methyl); 2.31 and 2.69(m, 2H, 4'-H); 2.50(m, 2H, CH_2C=O); 3.30(m, 1H, 3'-H); 3.77(m, 1H, 2'-H); 4.22(s, 1H, 2-H); 5.40(m, 2H, 5-H and 6-H); 7.34(m, 4H, aromat.); 7.61(d, 1H, N_1-H); 7.74(s, 1H, NH).

6β-[trans-3-(p-Bromophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidopenicillanic acid(7c)−61%, mp 127~128℃ (CH_2Cl_2/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1780(β-lactam-C=O), 1730 (acid-C=O), 1680(amide-C=O), ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ=ppm): 1.48(s, 3H, C_3-methyl); 1.60(s, 3H, C_3-methyl); 2.34 and 2.72(m, 2H, 4'-H); 2.53(m, 2H, CH_2C=O); 3.30(m, 1H, 3'-H); 3.83(m, 1H, 2'-H); 4.27(s, 1H, 2-H); 5.38(m, 2H, 5-H and 6-H); 7.39(m, 4H, aromat.); 7.61(d, 1H, N_1-H); 7.75(s, 1H, NH).

7β-(tras-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidocephalosporanic acid(8)의 합성−20 ml 무수 벤젠에 1 mmol trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidine-2-acetic acid(6)와 0.21g(1 mmol) PCl_5를 넣고 30~40℃를 유지하면서 2시간 교반했다. 반응액을 감압하에 증발농축하고 10 ml 무수 벤젠으로 3회 세척한 후 이것을 15 ml CH_2Cl_2에 현탁시켰다(용액A). 따로 2.72g(1 mmol) 7-ACA을 20 ml CH_2Cl_2에 현탁시키고 1.64g(1 mmol) HMDS을 무수 조건하에서 5~8시간 환류시켜 얻은 용액을 0~5℃로 냉각 후 0.14 ml(2 mmol) triethylamine 가하고 triethylamine HCl/CH_2Cl_2용액으로 pH 6~7로 조정했다. 이 용액에 5~10℃에서 교반하면서 용액을 천천히 적가했다. 적가가 끝난 후 실온에서 2~3시간 더 교반하고 50 ml 얼음물을 가했다. 유기층을 분리하여 무수 망초로 수분을 제거한 후 감압하에서 증발농축했다. CH_2Cl_2/petroleum ether로 재결정했다.

7β-(trans-3-Phenyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidocephalosporanic acid(8a)−58%, mp 125~127℃ (CH_2Cl_2/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1780 (β-lactam-C=O), 1740(acid-C=O), 1680(amide-C=O), ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ=ppm): 2.03(s, 3H, $OCOCH_3$); 2.32 and 2.69(m, 2H, 4'-H); 2.50(m, 2H, CH_2C=O); 3.26(m, 1H, 3'-H); 3.54(q, 2H, 4-H); 3.79 (m, 1H, 2'-H); 4.63(m, 1H, 6-H); 5.07(m, 1H, 7-H); 5.42(m, 2H, CH_2OCO); 7.29(m, 5H, aromat.); 7.59(d, 1H, N_1-H); 7.71(s, 1H, NH)

7β-[trans-3-(p-Chlorophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidocephalosporanic acid(8b)−59%, mp 121~122℃ (CH_2Cl_2/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1780(β-lactam-C=O), 1740(acid-C=O), 1670 (amide-C=O), ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ=ppm): 2.05(s, 3H, $OCOCH_3$); 2.35 and 2.72(m, 2H, 4'-H); 2.55(m, 2H, CH_2C=O); 3.31(m, 1H, 3'-H); 3.60(q, 2H, 4-H); 3.84(m, 1H, 2'-H); 4.53(m, 1H, 6-H); 5.11(m, 1H, 7-H); 5.52(m, 2H, CH_2OCO); 7.35(m, 4H, aromat.); 7.61(d, 1H, N_1-H); 7.74(s, 1H, NH)

7β-[trans-3-(p-Bromophenyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]acetamidocephalosporanic acid(8c)−58%, mp 118~120℃ (CH_2Cl_2/petroleum ether), IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1780(β-lactam-C=O), 1740(acid-C=O), 1670 (amide-C=O), ^{1}H-NMR(DMSO-d_6, δ=ppm): 2.05(s, 3H, $OCOCH_3$); 2.36 and 2.70(m, 2H, 4'-H); 2.56(m, 2H, CH_2C=O); 3.30(m, 1H, 3'-H); 3.51(q, 2H, 4-H); 3.76(m, 1H, 2'-H); 4.70(m, 1H, 6-H); 5.04(m, 1H, 7-H); 5.57(m, 2H, CH_2OCO); 7.38(m, 4H, aromat.); 7.61(d, 1H, N_1-H); 7.75(s, 1H, NH)

항균효과검정−MIC 측정은 Mueller-Hinton agar (Difco Co.)를 이용하여 평판희석법(agar dilution method)에 의해 측정하였다. DMSO에 녹인 각각의 시료 0.5 ml를 2단계 희석법으로 10차례 증류수로 희석하여 영양천배지 9.5 ml와 섞었을때 최종배지의 화합물(7a, 7b, 7c, 8a, 8b, 8c) 및 대조물질(ampicillin, cefotaxime)의 농도가 각각 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0.08 μg/ml이 되도록 제조하였다. 각각의 시험균주들은 검정 plate에 접종하고 37℃에서 18시간 배양한 후 육안으로 관찰하여 시험균의 성장을 억제한 가장 낮은 농도를 MIC로 결정하였다.

결과 및 고찰

6β-(trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidopenicillanic acid(7a, 7b, 7c) 및 7β-(trans-3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl)acetamidocephalosporanic acid(8a, 8b, 8c)를 합성하여 *in vitro*에서 항균효과를 검정하였으며 대조항생제로서 ampicillin 및 cefataxime을

사용하여 비교분석하였다.

항균작용 검정결과 화합물 7a는 Bacillus subtilis ATCC 6633 및 Staphylococcus aureus ATCC 6538에는 ampicillin 보다 강한 항균력을 나타냈으며 화합물 7b 및 7c는 amicillin과 비슷한 항균력을 나타냈다. 그러나 Gram-음성균에 대하여는 나타내지 않았다.

감사의 말씀

이 논문은 1992년 강원대학교 기성회 학술연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) Richmond, M. H.: β-Lactam Antibiotics, The background to their use as therapeutic agents, Hoechst Aktiengesellschaft 1981, Frankfurt, p. 50 (1981).
2) Grayson, M.: *Anitibiotis, Chemotherapeutiics, and antibacterial Agents for Disease Control,* John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, p. 90 (1982).
3) Spencer, J. L., Flynn, E. H., Roeske, R. W., Siu, F. Y. and Clauvette, R. R.: Chemistry of Cephalosporin and some homologs, *J. Med. Chem.,* **9**, 746 (1966).
4) Neu, H. C. and Winsnell, E. B.: *In vitro* evaluation of cephacetrile, A new celphalosporin antibiotic, *J. Antibiot.,* **25**, 400 (1972).
5) Sham, P. M., Troche, G. and Still, W.: *In vitro* activity of HR 756, A new cephalosporin compounds, *J. Antibiot.,* **31**, 1170 (1978).
6) Ochia, M., Aki, O., Morimoto, A., Okada, T. and Shita, Y. M.: New cephalosporin derivatives with high antibactarial activity, *Chem. Pharm. Bull.,* **25**, 3115 (1977).
7) Lednicer, D. and Mitscher, L. A.: *The Organic chemistry of drug synthesis,* Vol. 3, p. 129 (1984).
8) Wyvratt, M. J., Tristram, E. W., Ikeler, T. J., Lohr, N. S., Joshua, H., Springer, J. P., Arison, B. H. and Patchett, A. A.: Reductive amination of ethyl-2-oxo-4-phenylbutanoate with L-alanyl-L-proline, synthesis of Enalapril maleate, *J. Org. Chem.,* **49**, 2816 (1984).
9) Patchett, A. A., Harris, E. E., Wyvratt, M. J. and Tristram, E. W.: Carboxyamlkyl dipeptide derivatives and pharmaceutical composition containg them, *Eur. Pat. Appl.,* **12**, 12, 401 (1981).
10) Ondetti, M. A. and Krspcho, J.: Mercaptoacyl derivatives of substituted prolines, *U. S. Patent,* **4**, 316, 906 (1982).
11) Pachaly, P.: Die Darstellung von threo- und erythro-3-Arylglutaminsaeuren. *Arch. Pharm.,* **305**, 176 (1972).
12) Pachaly. P., Daskalakis, S. and Sin, K. S.: trans-3-Aryl-2-hydroxymethylpyrrolidone-5 als synthone fuer azaanaloge pharmaka. *Arch. Pharm.,* **317**, 588 (1984).
13) Takaya, T., Takasugi, H., Masugi, T., Chiba, T., Kochi, H., Takano, T. and Nakano, H.: Structure-activity relationships of sodium 7β-[(z)-2-(2-amino-4-thiazol-yl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-cepem-4-carboxylate(ceftizoxime) and its related compounds, *Chem. Soc. Japan,* **5**, 785 (1981).
14) Park, J. S., Kim, K. Y. and Ryu, E. K.: Synthesis and antibacterial activity of 7β-[2-(substituted Benzylthio)alkanamido]cephalosporins, *Yakhak Hoeji,* **32**, 222 (1988).