

페니실린으로부터 유도된 4-Mercaptoazetidin-2-one의 반응성 연구

丁圭鉉* · 金亨泰 · 許洪逸
인하대학교 이과대학 화학과
(1993. 11. 30 접수)

A Study on the Reactivities of a Penicillin-derived 4-Mercaptoazetidin-2-one

Kyoo-Hyun Chung*, Hyung Tae Kim, and Hong-II Heo
Department of Chemistry, Inha University, Incheon 402-751, Korea
(Received November 30, 1993)

요 약. Penicillin으로부터 유도된 4-mercaptoazetidin-2-one(2a)은 염기조건에서 불안정하지만 Et₃N이나 pyridine 염기하에서 acetyl chloride, methyl chloroformate, ethyl iodoacetate, diethyl azodicarboxylate 등의 친전자체와 반응하여 sulfur에 acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonylmethyl, diethoxycarbonylhydrazino 원자단이 부착된 화합물이 된다. 반면 thiol의 methylation은 methyl iodide와의 반응으로 얻을 수 없고 diazomethane을 사용해야 한다. 또한 화합물 2a의 이성질체인 화합물 3a의 반응성도 화합물 2a와 거의 비슷하다.

ABSTRACT. The penicillin-derived 4-mercaptoazetidin-2-one(2a) was unstable in basic media, but it reacted with electrophiles such as acetyl chloride, methyl chloroformate, ethyl iodoacetate, diethyl azodicarboxylate in the presence of triethylamine or pyridine to give the products such as S-acetyl, S-methoxycarbonyl, S-ethoxycarbonylmethyl, and S-diethoxycarbonylhydrazino compounds. However S-methylation could not be done with methyl iodide, but with diazomethane. The reactivity of isomer 3a toward electrophiles was almost the same as that of compound 2a.

서 론

페니실린으로부터 유도된 4-mercaptoazetidin-2-one(2a)은 페니실린의 생합성 과정에서 중간체로 제안된 화합물이다. THF-H₂O 용매에서 thiazolin 1에 AgBF₄를 가하면 thiazolin 고리의 가수분해가 일어나면서 silver mercaptide로 전환되며 이 은 화합물에 유화수소를 첨가하면 mercaptan 2a가 생성된다². 또한 thiazolin 1을 산조건하에서 가수분해하면 직접 mercaptan 2a를 얻을 수 있다^{3,4}. 일반적으로 mercaptan은 산화가 잘 일어나 disulfide 화합물로 변환되기 쉬운데 thiazolin 1의 가수분해 반응에서도 가해준 산과 에스테르 종류에 따라 mercaptan 2a의 수율이 다른 것으로 보고가 되어 있다^{3,4}.

Thiazoline 1과 같이 benzyl ester 경우 HCl을

사용하여 가수분해할 때 고체상태의 mercaptan 2a로 전환되나³ methyl, *p*-nitrobenzyl과 diphenylmethyl ester로부터는 액체 상태의 mercaptan 화합물이 얻어지는데 이 경우 대체로 HCl보다 HClO₄를 사용할 때 수율이 높다⁴. 또한 mercaptan 2a는 thiazolin 1의 반응중에서 중간체로 형성되어 반응에 참여하는 경우도 있다⁵. Mercaptan 2a는 1M HCl-MeOH(1:3)에서 환류하면 thiazole 5로 변하며 열(140°C)을 가해도 화합물 5로 변한다³. 이와 같이 격렬한 조건에서 thiazole 5로 변하는 것과 대조적으로 페니실린 생합성의 중간체로 제안된 mercaptan은 pH 7에서 반감기가 수분에 불과한 매우 불안정한 물질로 확인되었다⁶. 따라서 ester기 뿐만 아니라 acy기에 따라 mercaptan의 안정성이 다른 것을 예측할 수 있다.

Mercaptan 2a를 이용한 고리화 반응도 본 연구 실과 다른 연구실에서 수행하였다. Mercaptan 2a에 *t*-BuOCl나 NBS 등을 가하면 halomethyl penam을 얻을 수 있고⁷ AIBN 존재하에서 빛을 쬐이거나⁸ 금속화합물과 반응하면⁹ thienyl 라디칼을 경유하여 cepham을 얻을 수 있다.

캐니실린으로부터 유도된 mercaptan과 친전자성 시약과의 반응도 일부 알려져 있다. Mercaptan 2a는 염기 존재하에서 acetyl chloride³, alkyl chloroformate¹⁰와 반응하여 thioester나 thiocarbamate로 쉽게 전환되며, mercaptan 3a도 acyl halide와 α -halo-ketone 혹은 α -haloester와 반응한다¹¹. 그러나 mercaptan 3a와 methyl iodide의 반응에서 methyl sulfide 3e는 거의 생성되지 않으며¹², thiazole 5나 methyl sulfide 6이 주생성물이었다¹³. 한편 N에 side chain이 없는 mercaptan 4의 친핵성 반응도 있다. Acetyl chloride, dimethyl acetylenedicarboxylate, methyl bromoacetate와는 적당한 수율을 나타내지만 methyl iodide나 ethyl bromide와는 수율이 극히 저조하거나 반응하지 않는다¹⁴.

이와 같이 mercaptan에 따라 친핵성 반응성이 차이가 있음을 알 수 있다. 본 연구에서 몇가지 친전자성 시약을 사용하여 잘 알려지지 않은 mercaptan 2a의 친핵성 반응성을 연구하고 좀더 알려진 mercaptan 3a의 반응성과 비교 연구한다. 또한 penicillin에서 cephalosporin으로 전환하는 과정에 쓰일 수 있는 중간체를¹⁵ mercaptan 2a나 3a로부터 합성할 수 있는지 알아보려고 한다.

결과 및 고찰

Thiazolin 1과 같이 아민 보호기에 phenoxyacetyl기, 카복시산 보호기에 benzyl기가 치환된 경우 가수분해 반응에서 mercaptan 2a가 고체로 얻어지나 다른 보호기로 치환된 경우 고체로 얻어지지 않아 순수하게 얻기가 용이하지 않았다. 따라서 phenoxyacetyl 및 benzyl 에스테르 화합물을 연구 대상으로 삼았으며 다른 acyl기나 에스테르와의 반응성 차이는 조사하지 않았다.

우선 mercaptan 2a의 안정도를 조사하면 다음과 같다. CDCl₃ 용매에서 NMR spectra를 관찰하면 2.1

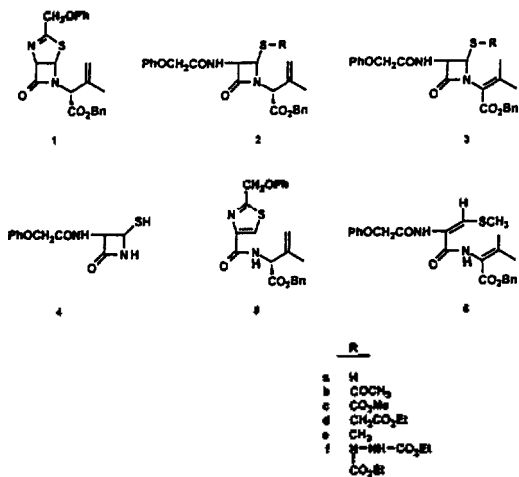
ppm peak(-SH)가 서서히 작아지는데 dimer로 전환되는지 분명치 않다. 냉장고 속에서도 오래 보관하면 다른 물질로 변한다. 약산 조건에서는 thiazole 5로 일부 전환되며 염기 조건에서는 확인하기 힘든 여러 화합물로 전환되어, 산이나 염기 조건에서 β -lactam 고리가 깨지는 것을 알 수 있었다.

Mercaptan 2a 반응은 mercaptan 4 경우와 비슷하게 Et₃N 염기 존재하에서 acetyl chloride, methyl chloroformate와 ethyl iodoacetate 친전자체와 적당한 수율로 진행하였으나, methyl iodide와는 진행하지 않았고 β -lactam 고리가 파괴된 화합물 6이 일부 관찰되었다.

Methylation을 시도하기 위해 mercaptan 2a에 diazomethane을 첨가하였다. TLC에서 새로운 spot가 관찰되었으며 NMR에서 1.89와 1.93 ppm의 methyl peak가 나타났으며 IR에서 1760 cm⁻¹ 부근의 peak도 남아 있었다. 이 화합물에 Et₃N을 가하여 side chain의 이중 결합의 자리 옮김 반응을 시도하니 1.84, 2.01, 2.26 ppm의 3가지 methyl peak가 관찰되었다. 만일 고리가 파괴된 화합물 6이 생성 되었으면 NMR에서 5.17 ppm의 benzyl proton만 나타나고 5.5 ppm 부근의 splitting pattern은 나타나지 않을 것이며 IR에서도 1760 cm⁻¹보다 아래인 1730 cm⁻¹ 부근의 C=O stretching이 관찰될 것이다. 따라서 diazomethane과의 반응에서는 S-methylation이 일어나며 이중 결합이 반응에 참여하지 않은 화합물 2e를 생성한다고 결론지을 수 있다. 또한 이 반응에서 이중 결합의 전이도 관찰되지 않았다. 한편 이중 결합과 C=S 이중 결합이 동시에 존재하는 화합물 경우 diazoethane을 가하면 C=S 결합(thione)과 1,3-dipolar cycloaddition을 일으킨 후 N₂가 빠져 thiirane을 형성한다고 알려져 있다¹⁶.

또한 mercaptan 2a에 diethyl azodicarboxylate를 가하여 화합물 2f를 높은 수율로 얻을 수 있었다. Methyl ester 경우 thiazolin 화합물에 diethyl azodicarboxylate와 산을 가하면 가수분해가 진행되면서 바로 생성되며, 이 hydrazinothio 화합물에 염기나 *t*-BuOCl를 가하면 cepham이나 cephem을 형성할 수 있다고 알려져 있다¹⁷.

Mercaptan 화합물이 아닌 경우(R≠H) 화합물 2에 Et₃N를 가하면 이중 결합이 전이한 화합물 3을 얻을



수 있다고 알려져 있다¹⁰. 이 반응을 시도하니 화합물 2와 3의 TLC가 같아 반응의 진척도를 정확히 알 수 없었으나 대개 실온에서 2시간 안에 반응이 종결되었다. 또한 이 화합물들(3)은 mercaptan 3a에 적합한 친전자성 시약을 가해도 합성할 수 있을 것으로 생각되었다.

Mercaptan 3a는 전술한 바와 같이 mercaptan 2a에 Et_3N 를 가하여 만들 수 없고 thiazolin 1에 Et_3N 를 가하여 이중 결합을 전이시킨 화합물을 HClO_4 산 존재하에서 가수분해하여 준비하였으며¹¹ 여러 조건을 시도하였으나 고체 상태로는 얻을 수가 없었다. 예상대로 mercaptan 3a도 Et_3N 염기 존재하에서 acetyl chloride, methyl chloroformate, ethyl iodoacetate, diethyl azodicarboxylate와 반응하여 sulfide 3b, 3c, 3d, 3f로 전환되며, methyl sulfide 3e는 sulfide 2e와 마찬가지로 methyl iodide를 이용하여 만들 수 없었고 diazomethane을 가하여 합성할 수 있었다. 반면 phenyl isothiocyanate와 mercaptan 2a나 3a의 반응에서는 여러 생성물이 관찰되었으며 대부분 β -lactam 고리가 파괴된 화합물로 구조를 확인하기 힘들었다.

이상으로 mercaptan 2a도 3a와 마찬가지로 일부 친전자성 시약과 고리 파괴 없이 반응할 수 있었다. 이 반응 생성물과 비슷한 화합물의 N의 side chain을 변형하여 penicillin이나 cephalosporin 유도체를 합성한 예가 있다^{10,15}. 본 연구실에서는 더 많은 친전자성 시약과 반응할 수 있는 조건을 연구중이다.

실 험

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 Varian EM 360L(60 MHz) NMR 분광계와 Bruker AC 250(250 MHz) 분광계를 사용하여 얻었으며, FT-IR 스펙트럼은 Nicolet MX-IE IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. NMR에서의 내부 표준물질은 TMS를 사용하였으며, 화학적 이동은 ppm 단위로 나타내었다. 녹는점은 Yamato사의 MODEL MP-21 측정 장치를 사용하였고, 보정하지 않았다. TLC는 0.2 mm Silica gel 60 F-254(E. Merck)판을 사용하여 전개하였으며, 관크로마토그래피는 Silica gel(70~230 mesh ASTM, E. Merck)을 사용하여 전개하였다. 용매는 1급 시약을 재증류하여 사용하였으며 증류수는 1차 증류한 것을 사용하였고, 그 밖의 시약은 Aldrich사 제품을 사용하였다. 화합물 1, 2a, 2b, 3a, 3b는 기존의 문헌을 참조하였다⁸.

(3R,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-methoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (2c)의 합성. 4-Mercaptoazetidin-2-one(2a)(100 mg, 0.23 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 ml)에 녹인 후 pyridine(0.04 ml, 0.45 mmol) 및 methyl chloroformate(0.03 ml, 0.34 mmol)을 넣고 실온에서 1시간 동안 저어준다. 반응물을 CH_2Cl_2 (10 ml)로 묽힌 후 5% 염산 수용액으로 중화하고 증류수를 씻은 다음 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 유기 용매를 제거하면 80 mg(71%)의 무색 액체가 얻어진다. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 1.86(s, 3H, CH_3), 3.65(s, 3H, OCH_3), 4.45(s, 2H, CH_2CO), 4.76~5.55(m, 6H, CH_2 , CO_2CH_2 , H-4, H), 5.75(d, 1H, H-3), 6.70~7.62(m, 11H, 2Ph, NH).

(3R,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-ethoxycarbonyl-methylthio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (2d)의 합성. 4-Mercaptoazetidin-2-one(2a)(100 mg, 0.23 mmol)을 건조한 CH_2Cl_2 (10 ml)에 녹인 후 -10°C 하에서 pyridine(0.02 ml, 0.25 mmol)를 넣은 다음, ethyl iodoacetate(0.03 ml, 0.25 mmol)를 넣고 1시간 동안 저어준다. 반응물을 CH_2Cl_2 (10 ml)로 묽힌 후 5% 염산 수용액으로 중화하고 증류수와 brine으로 씻은 다음 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 제거하고 EtOAc-n-Hexane (2:3)의 전개 용매를 사

용하여 판크로마토그래피로 분리하면 $R_f=0.3$ 인 흰색 고체가 105 mg(88%) 얻어진다. mp. 143~145°C; $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 1.37(t, 3H, CH_3), 1.74(s, 3H, CH_3), 3.47(s, 2H, S- CH_3), 4.15(q, 2H, OCH_2), 4.55(s, 2H, CH_2CO), 4.90~5.35(m, 7H), 6.76~7.43(m, 10H, 2Ph), 7.92(m, 1H, NH); IR(KBr) 3400, 1780, 1730 cm^{-1} .

(3R,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-methylthio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (2e)의 합성. 4-Mercaptoazetidin-2-one(2a)(100 mg, 0.23 mmol)을 CH_2Cl_2 -ether에 녹인 후 ether에 녹아 있는 diazomethane을 가한다. 30분간 저어준 후 남아 있는 diazomethane을 제거하기 위하여 acetic acid를 넣는다. 감압하에서 용매를 제거하면 미색의 액체를 얻는다. EtOAc-Hexane(2:3)의 전개 용매를 사용하여 판크로마토그래피로 분리하면 $R_f=0.3$ 인 액체가 72 mg(71%) 얻어진다. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1.89(s, 3H, CH_3), 1.93(s, 3H, SCH_3), 4.55(s, 2H, CH_2CO), 4.91~5.30(m, 5H), 5.55(m, 1H, H-3), 6.90~7.35(m, 10H, 2Ph), 7.55(d, 1H, NH); IR(neat) 3330, 2920, 1760, 1720, 1680 cm^{-1} .

(3R,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-diethoxycarbonylhydrazinothio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (2f)의 합성. 4-Mercaptoazetidin-2-one(2a)(100 mg, 0.23 mmol)을 CH_2Cl_2 에 녹인 후 -10°C 하에서 diethyl azodicarboxylate (0.038 ml, 0.24 mmol)를 넣고 2시간 동안 저어준다. CH_2Cl_2 로 풀린 후 5% 염산 수용액으로 중화하고 증류수와 brine으로 씻은 다음 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 감압하에서 용매를 제거하면 113 mg(85%)의 흰색 고체를 얻는다. EtOAc-Hexane으로 재결정하였다. mp. 144~146°C; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1.21(t, 6H, 2 CH_3), 1.91(s, 3H, CH_3), 4.12(q, 4H, 2 CH_2), 4.55(s, 2H, CH_2CO), 4.92~5.58(m, 7H), 6.91~7.43(m, 11H, 2Ph, NH); IR(KBr) 3300, 1770, 1740, 1730 cm^{-1} .

(3R,4R)-1-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercapto-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (3a)의 합성. Thiazoline 1(200 mg, 0.45 mmol)을 CH_2Cl_2 에 녹인 후 triethylamine(0.06 ml, 0.45 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 동안 저어준다.

반응물을 5% 염산 수용액으로 중화시키고 증류수로 씻은 다음 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 감압하에서 용매를 제거하면 연노랑의 액체 화합물을 200 mg을 얻는다. 이 화합물과 아세톤(5.5 ml) 및 CH_2Cl_2 (5.5 ml)의 혼합물에 30% 과염소산 수용액(1.1 ml)을 저어주면서 소량씩 가한다. 실온에서 40분 동안 저어준 다음 증류수를 가하여 푼다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 유기 용매를 감압하에서 제거하면 180 mg(87%)의 무색 액체가 얻어진다. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 1.78(s, 3H, CH_3), 2.01(s, 3H, CH_3), 2.12(s, 1H, SH), 3.77(s, 2H, COCH_2), 4.48(d, 1H, $J=4.0$ Hz, H-4), 5.01(s, 2H, CO_2CH_2), 5.18(d, 1H, $J=4.0$ Hz, H-3), 7.02(bs, 1H, NH), 7.30(s, 10H, 2Ph); IR(CHCl_3) 3300, 2260, 1780, 1740, 1650 cm^{-1} .

(3R,4R)-1-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-methoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (3c)의 합성. 화합물 2c의 합성방법과 동일한 방법으로 100 mg의 3a로부터 74 mg(66%)의 3c를 합성하였다. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 2.11(s, 3H, CH_3), 2.27(s, 3H, CH_3), 3.74(s, 3H, CH_3), 4.54(s, 2H, CH_2CO), 5.20(m, 3H, CO_2CH_2 , H-4), 5.87(d, 1H, H-3), 6.88~7.38(m, 11H, 2Ph, NH).

(3R,4R)-1-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-ethoxycarbonylmethylthio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (3d)의 합성. 화합물 2d의 합성방법과 동일한 방법으로 100 mg의 3a로부터 75 mg(62%)의 3d를 합성하였다. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, CH), 1.89(s, 3H, CH_3), 2.19(s, 3H, CH_3), 3.46(s, 2H, S- CH_2), 4.15(q, 2H, CO_2CH_2), 4.50(s, 2H, CH_2CO), 5.11~5.58(m, 4H, CH_2 , H-3, H-4), 6.81~7.43(m, 10H, 2Ph), 7.92(m, 1H, NH); IR(neat) 3400, 1780, 1730 cm^{-1} .

(3R,4R)-1-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-methylthio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (3e)의 합성. 화합물 2e의 합성방법과 동일한 방법으로 100 mg의 3a로부터 67 mg(64%)의 3e를 합성하였다. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1.84(s, 3H, CH_3), 2.01(s, 3H, CH_3), 2.26(s, 3H, CH_3),

4.56(s, 2H, CH₂CO), 5.06~5.27(m, 3H, CO₂CH₂, H-4), 5.47(m, 1H, H-3), 6.92~7.35(m, 11H, 2Ph, NH); IR(neat) 3330, 2920, 1760, 1680 cm⁻¹.

(3R,4R)-1-(1-Benzoyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-diethoxycarbonylhydrazinothio-3-phenoxyacetamidoazetidin-2-one (3f)의 합성. 화합물 2f의 합성방법과 동일한 방법으로 100 mg의 3a로부터 102 mg(77%)의 3f를 합성하였다. ¹H-NMR(250 MHz, CDCl₃) δ 1.20(t, 6H, 2CH₃), 2.15(s, 3H, CH₃), 2.29(s, 3H, CH₃), 4.08(m, 4H, 2CH₂), 4.53(s, 2H, CH₂CO), 4.90~5.29(m, 4H, CO₂CH₂, H-3, H-4), 6.92~7.36(m, 11H, 2Ph, NH); IR(neat) 3300, 1770, 1740, 1730 cm⁻¹.

본 연구는 한국과학재단-유기반응연구센터의 연구비와 1993년도 인하대학교 교내연구비 지원에 의하여 수행되었으므로 감사의 뜻을 표합니다.

인 용 문 헌

- (a) Arnsrein, H. R. V.; Crawhill, J. C. *J. Biochem.* **1979**, *67*, 180; (b) Bahadir, G.; Baldwin, J. E.; Wan, T.; Jung, M.; Abraham, E. P.; Huddleston, J. A.; White, R. L. *J. C. S., Chem. Commun.* **1981**, 1146.
- Hanashima, Y.; Ishikura, K.; Ishitoki, N.; Itani, H.; Kubota, T.; Minami, K.; Murakami, M.; Nagata, W.; Narisada, M.; Nishitani, Y.; Okada, T.; Onoue, H.; Satoh, H.; Sendo, Y.; Tsuji, T.; Yoshioka, M. In *Recent Advance in the Chemistry of β-lactam Antibiotics*; Elks, J., Ed.; The Chemical Society: London, 1977; p 243~251.
- Baldwin, J. E.; Christie, M. A. *J. C. S., Chem. Commun.* **1978**, 239.
- Narisada, M.; Onoue, H.; Ohtani, M.; Watanabe, F.; Obada, T.; Nagata, W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1755.
- (a) Torii, S.; Tanaka, H.; Siroi, T.; Madono, T.; Satoh, N.; Sasaoka, M.; Nokami, J. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1983**, *56*, 1567; (b) Choi, I. Y.; Chung, K.-H.; Lee, Y. Y.; Goo, Y. M. *J. Korean Chem. Soc.* **1990**, *34*, 102.
- Chung, S. K.; Shankaranorayan, R.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 2941.
- Chung, K.-H.; Lee, J.-C.; Yeo, K.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1986**, *7*, 254.
- Chung, K.-H.; Jo, D.-J.; Heo, H.-I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 533.
- Cabri, W.; Candiani, I.; Bedesdi, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 4783.
- (a) Aratani, M.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6171; (b) Hagiwara, D.; Aratani, M.; Hemmi, K.; Hashimoto, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 703.
- (a) Lattrell, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1929; (b) Kishi, M.; Ishitobi, H.; Nagata, W.; Tsuji, T. *Heterocycles* **1979**, *13*, 197.
- (a) Brain, E. G.; Eglington, A. J.; Nayler, J. H. C.; Pearson, M. J.; Southgate, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 447; (b) Brain, E. G.; Eglington, A. J.; Nayler, J. H. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 229.
- Wang, H. C.; Lee, Y. Y.; Goo, Y. M.; Chung, K.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **1989**, *33*, 54.
- Osborne, N. F. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1980**, 150.
- Goo, Y. M. *Antibiotics, Research, and Development of Penicillins, and Cephalosporins*; Seoul National University Press: Seoul, Korea, 1983; p 231~363.
- Bachi, M. D.; Goldberg, O.; Gross, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4168.
- Franceschi, G.; Foglio, M.; Masi, P.; Suarato, A.; Palamidessi, G.; Bernardi, L.; Arcamone, F.; Cainelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 248.