

새로운 의약품의 합성에 관한 연구 (III): 새로운 세파로스포린 항생물질의 합성과 그의 생물활성에 관한 연구

崔元植 · 崔昭漢

순천향대학교 공과대학 유전공학과
(1994. 4. 14 접수)

Studies on the Synthesis of New Medicinal Agent (III): Studies on the Synthesis and Antibacterial Activities of New Cephalosporin Derivatives

Won-Sik Choi and So-Young Choi

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

(Received April 14, 1994)

요 약. 새로운 cephalosporin 항생물질인 7-[(3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(substituted pyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (**2a**~**2d**) 유도체들을 합성하였다. 7-ACA의 3-위치에는 pyrimidinylthiomethyl기를 도입시키고 7-위치에는 thiazine를 치환시켜서 구조 변화에 대한 항균 활성을 측정하였다. 그 결과 이들 유도체들은 기준물질인 cefotaxim보다 낮은 항균력을 나타내었다.

ABSTRACT. New cephalosporin antibiotics, 7-[(3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(substituted pyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid derivatives (**2a**~**2d**) were synthesized. These new cephalosporin derivatives were prepared by the introduction of pyrimidinylthiomethyl moiety in 3-position and thiazine group in 7-position of 7-ACA. Antibacterial activities of these compounds were examined and the relationship between structure and activities were studied. As the result, these compounds showed low antibacterial activities compared to cefotaxim used as control.

서 론

Cephalosporin계 항생제는 1945년 Brotzu에 의해 처음 발견되었고, Florey와 Abraham에 의해 cephalosporin C의 구조가 확인되었으며^{1,2}, 1966년 Woodward 등에 의하여 전 합성에 성공하였다³. Cephalosporin C의 7-위치의 amide기를 절단하여 얻어진 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 생산이 가능해지면서 많은 반합성 cephalosporin 유도체들이 개발되었으며 현재 약 50여종이 시판되고 있거나 임상중에 있다^{4,5}.

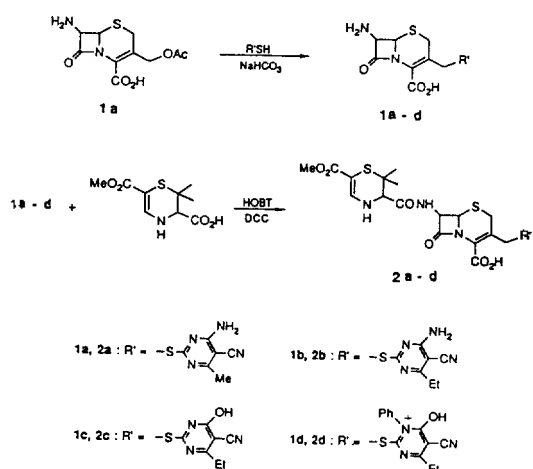
최근에 시판되기 시작한 3세대 cephalosporin 항생제들은 여러 박테리아에 대한 항균 스펙트럼이

강화되었으며, 특히 녹농균에까지 그 사용범위가 확대되었으나 상대적으로 Gram(+)균에 대한 항균능력이 미약하므로 이러한 bacteria에 좀 더 강력한 항균능력을 갖는 새로운 반합성 cephalosporin 유도체들의 개발이 필요하게 되었다.

3세대 cephalosporin계 항생물질인 cefotaxim⁶ 개발 이후 보다 강력한 항균능력을 갖는 새로운 항생물질을 찾기 위해서 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 분자구조에 화학적으로 변형이 가능한 7-위치와 3-위치에 새로운 기들을 도입시킨 화합물들이 현재 연구중이다⁷⁻⁹. 이러한 항생물질들은 박테리아의 세포벽을 잘 통과할 수 있도록 분자크기,

전하, 극성 등이 매우 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있으므로, 세포벽과 항생물질 사이에 betain 구조를 형성하기에 적합한 구조가 비교적 좋은 항균력을 나타내고 있음이 알려졌다¹⁰. 이러한 분자 구조로는 7-ACA의 3-위치의 acetoxymethyl기의 acetoxy기 대신 heterocyclic thiol, heterocyclic quaternary ammonium salt나 heterocyclic catechol기들을 치환시킨 새로운 4세대 cephalosporin 유도체들이 개발되고 있으며, 3-위치에 heterocyclic thiol기가 도입된 화합물들은 일반적으로 cefotaxim과 비슷한 항균력을 나타내며¹¹, heterocyclic quaternary ammonium salt가 치환된 화합물들은 Gram(-)균들과 *Pseudomonas*에 대해서는 좋은 항균력을 나타내지만 *Staphylococci*와 Gram(+)균들에 대해서는 항균력이 감소되며¹²⁻¹⁴, heterocyclic catechol기가 치환된 유도체들은 Gram(-)균들은 물론 Gram(+)균주인 *Staphylococci*와 *Pseudomonas*균에 대해서는 강한 활성을 보여주며, β -lactamase에 대해서도 안정된 효과를 나타내는 것으로 알려졌다¹⁵.

따라서 cefotaxim의 경우 7-위치의 acylamido기의 acyl 위치에 thiazole기를 가지고 있어 좋은 항균력을 나타내므로 본 연구에서는 7-위치에 acylamido기의 acyl기를 thiazine 화합물로 치환시키고 3-위치에 acetoxymethyl기의 acetoxy기 대신 pyrimidinylthiomethyl기들을 도입시킨 새로운 cephalosporin 유도체들을 합성하였으며 이들의 반응식은



Scheme 1.

Scheme 1과 같다. 특히, 7-위치의 치환기인 thiazine 화합물은 반합성 penicillin 제조시 중간체로 사용되는 6-aminopenicillanic acid를 출발물질로 하여 6-bromopenicillanic acid를 합성한 후¹⁶ 이 화합물을 염기조건에서 가수분해하여 얻어진 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid¹⁷를 사용하였다. 또한 이들 새로이 합성된 cephalosporin 유도체들에 대한 항균능력을 알아보기 위하여 MIC(Minimum Inhibitory Concentration) 실험을 실시하여 각 화합물들의 항균능력을 측정하였다.

실 험

시약 및 기기

본 연구에 사용된 시약으로 malononitrile, triethylalkanoate와 각종 N-substituted thiourea들은 Aldrich제를 사용하였고, ethylcyanoacetate, dicyclohexylcarbodiimide, 1-hydroxybenzotriazole은 Merck제를, 7-APA는 제일제당 제품을, 6-APA는 NOVO사 제품을 사용하였으며, ¹H-NMR의 내부 표준물질로는 TMS를 사용하였다. 또한 합성을 확인하기 위하여 사용한 IR-Spectrometer는 Perkin-Elmer 1130 Grating Diffraction IR-Spectrometer를 ¹H-NMR Spectrometer는 Bruker CW 80 NMR Spectrometer와 Bruker AC 200 200 MHz Spectrometer를 사용하였다.

합 성

새로운 cephalosporin 유도체들을 합성하기 위하여 7-ACA의 3-위치에 도입시킬 각종 pyrimidine 유도체들은 Whitehead 등의 방법에 의해 합성하여 사용하였으며¹⁸, 7-위치에 치환시킬 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid의 합성은 Orlek 등의 방법에 의해 합성하여¹⁷ 최종 화합물을 제조하는 중간물질로 이용하였다.

7-Amino-3-[(5-cyano-6-methyl-4-aminopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1a)의 합성. 증류수 50 ml에 NaHCO₃(1.68 g, 0.02 mole)을 용해시키고, 5-cyano-6-methyl-4-amino-2-mercaptopyrimidine(1.66 g, 0.01 mole)을

가하여 완전히 용해시킨 후 반응 온도를 65~70°C로 조절하여 7-ACA(2.72 g, 0.01 mole)을 가하여 같은 온도에서 2시간 반응시킨다. 반응 온도를 40°C로 조절하여 2 N HCl로 반응액의 pH를 4.3으로 조절하여 20°C에서 2시간 교반하면 침전물이 생성된다. 침전물을 여과하여 증류수와 acetone으로 세척한 후 진공 건조하면 화합물(1a) 2.93 g(77.5%)을 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1800, 1640, 1550.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.3(s, 3H, pyrimidine CH_3), 3.3~3.7(dd, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.8~4.6(dd, 2H, CH_2 , 2-H), 4.7(d, 1H, 6-H), 4.9(d, 1H, 7-H).

7-Amino-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-aminopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (1b)의 합성. 5-Cyano-6-ethyl-4-amino-2-mercaptopyrimidine(1.80 g, 0.01 mole)를 사용하여 화합물(1a)의 합성과 같은 방법으로 실험하면 화합물(1b) 2.54 g(64.8%)을 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1800, 1730, 1620, 1550.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.2(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.7(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.4~3.8(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.9~4.5(dd, 2H, CH_2 , 2-H), 4.7(m, 1H, 6-H), 4.9(m, 1H, 7-H).

7-Amino-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-hydroxypyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1c)의 합성. 5-Cyano-6-ethyl-4-hydroxy-2-mercaptopyrimidine(1.81 g, 0.01 mole)를 사용하여 화합물(1a)의 합성과 같은 방법으로 실험하면 화합물(1c) 2.16 g(55.0%)을 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1770, 1675, 1540, 1500.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.2(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.6(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.4~3.7(dd, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.1~4.6(dd, 2H, CH_2 , 2-H), 4.7(d, 1H, 6-H), 4.9(d, 1H, 7-H).

7-Amino-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-hydroxy-3-phenyl-2-mercaptopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1d)의 합성. 5-Cyano-6-ethyl-4-hydroxy-3-phenyl-2-mercaptopyrimidin(2.58 g, 0.01 mole)을 사용하여 화합물(1a)의 합성과

같은 방법으로 실험하면 화합물(1d) 1.25 g(62.7%)을 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1730, 1710, 1690, 1610, 1540, 1480.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.2(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.4(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.3~3.6(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.9~4.6(dd, 2H, CH_2 , 2-H), 4.7(m, 1H, 6-H), 4.9(m, 1H, 7-H), 7.4~7.6(m, 5H, phenyl).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(5-cyano-6-methyl-4-aminopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(2a)의 합성. 3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid(1.21 g, 5.60 mmole)에 N,N-dimethylacetamide 12.5 ml와 1-hydroxybenzotriazole(0.69 g, 5.60 mmole)을 가한 다음 dicyclohexylcarbodiimide(1.22 g, 5.60 mmole)을 가하고, 20~25°C에서 3시간 반응시켜 생성된 결정물을 여과하여 제거하고 여액을 0~5°C에서 보관한다.

한편으로 7-amino-3-[(5-cyano-6-methyl-4-aminopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1a)(2.1 g, 5.60 mmole)에 N,N-dimethylacetamide 10 ml와 bis(trimethylsilyl)acetamide(1.54 ml)를 가하여 실온에서 완전히 용해시킨 후 이 용액을 위에서 제조한 용액에 가하고 0~5°C에서 2시간 반응시킨다. 이 반응액에 물 80 ml를 가하고, triethylamine으로 반응물의 pH를 5.0으로 조절하여 생성된 불순물을 여과하여 제거하고 여액의 pH를 2.0으로 조절하여 실온에서 3시간 교반한 후 여과하고, 차거운 acetone으로 세척하여 40°C에서 감압 건조하면 화합물(2a) 1.81 g(54.8%)을 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1770, 1680, 1610, 1550, 1250, 1090.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.1~1.4(d, 6H, dimethyl), 2.5(s, 3H, pyrimidine CH_3), 3.5(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OCO-}$), 3.6~3.7(m, 3H, thiazine 3-H, $-\text{CH}_2\text{S}$), 3.8~4.6(m, 2H, CH_2 , 2-H), 5.1(m, 1H, 6-H), 5.7(m, 1H, 7-H), 7.5(d, 1H, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-aminopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-

3-cephem-4-carboxylic acid(2b)의 합성. 3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid(1.21 g, 5.60 mmole)과 7-amino-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-aminopyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1b) (2.19 g, 5.60 mmole)를 사용하여 화합물(2a)와 같은 방법으로 실험하면 화합물(2b) 2.11 g(62.2%)를 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1770, 1670, 1610, 1550, 1250, 1090.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.1~1.6(m, 9H, thiazine dimethyl, pyrimidine $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.5(q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 3.5(s, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-}$), 3.6~3.8(m, 3H, thiazine 3-H, $-\text{CH}_2\text{S-}$), 3.9~4.6(dd, 2H, CH_2 , 2-H), 5.1(m, 1H, 6-H), 5.7(m, 1H, 7-H), 7.5(d, 1H, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-hydroxypyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(2c)의 합성. 3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid(1.21 g, 5.60 mmole)과 7-amino-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-hydroxypyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1c) (2.19 g, 5.60 mmole)를 사용하여 화합물(2a)와 같은 방법으로 실험하면 화합물(2c) 1.94 g(57.2%)를 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1790, 1680, 1620, 1560, 1230, 1110.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.1~1.3(m, 9H, thiazine dimethyl, pyrimidine $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.8(q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 3.5(s, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-}$), 3.7~3.9(m, 3H, thiazine 3-H, $-\text{CH}_2\text{S-}$), 4.2~4.6(dd, 2H, 2-H), 5.0(dd, 1H, 6-H), 5.7(m, 1H, 7-H), 7.4(d, 1H, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-hydroxy-3-phenylpyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(2d)의 합성. 3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid(1.21 g, 5.60 mmole)과 7-amino-3-[(5-cyano-6-ethyl-4-hydroxy-3-phenyl-pyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-ce-

phem-4-carboxylic acid(1d)(2.62 g, 5.60 mmole)를 사용하여 화합물(2a)과 같은 방법으로 실험하면 화합물(2d) 1.93 g(50.5%)를 얻는다.

IR(KBr disk) cm^{-1} : 3600~2800(broad), 2210, 1770, 1670, 1610, 1550, 1510, 1230, 1090.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.1~1.3(m, 9H, thiazine dimethyl, pyrimidine $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.6(q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.5(s, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-}$), 3.6~3.9(m, 3H, thiazine 3-H, $-\text{CH}_2\text{S-}$), 4.1~4.7(dd, 2H, 2-H), 5.1(dd, 1H, 6-H), 5.7(m, 1H, 7-H), 7.3~7.6(m, 6H, thiazine 5-H, phenyl).

MIC(minimum inhibitory concentration)의 측정
새로이 합성한 cephalosporin 화합물(2a~2d)의 MIC 실험은 broth dilution 방법과 microtiter broth dilution 방법을 병행하여 AVANTAGE microbial center(Abbott Lab.)를 이용하여 실험하였다.

시험균은 *Streptococcus faecium* MD8b 등 14종을 사용하였으며, 이들 균들을 Muller-Agar(Difco)에서 37°C, 18시간 동안 2회 preculture하여 colony를 증류수로 희석하여 0.5 Mcfarland로 조절한다. 화합물의 최종 농도가 204.9 $\mu\text{g/ml}$ 부터 0.00625 $\mu\text{g/ml}$ 되게 2배 단계로 희석시킨 Muller-Hinton broth(Difco) 1.3 ml에 위의 균액을 200 μl 씩 첨가하여 35°C Avantage module에서 배양시키고, 5분마다 탁도를 670

Table 1. Antibacterial activities (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of new cephalosporin derivatives (2a~2d)

Strains	2a	2b	2c	2d	CTX*
<i>Streptococcus faecium</i> MD8b	0.23	0.25	0.98	0.25	500
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0.22	0.98	0.23	0.91	0.98
<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.91	3.95	0.21	0.98	3.95
<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.21	0.98	0.21	0.91	0.49
<i>Escherichia coli</i> O55	50	500	50	125	0.49
<i>Escherichia coli</i> DC0	50	125	100	250	1.95
<i>Escherichia coli</i> DC2	50	500	50	125	1.95
<i>Escherichia coli</i> TEM	50	500	50	500	3.95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	50	7.81	50	25	1.95
<i>Salmonella typhimurium</i>	100	500	100	250	125
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	500	500	500	500	500
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	250	500	500	250	125
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	500	500	250	500	500
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	500	500	500	250	0.49

*CTX, cefotaxim.

nm에서 측정하여 생육 곡선을 그리고, 생육이 저지된 최저의 농도를 MIC로 정하였으며, 그 결과는 Table 1과 같다.

결과 및 고찰

합 성. 새로운 cephalosporin 유도체들은 Scheme 1에서 보는 바와 같이 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 3-위치에 pyrimidinylthiomethyl기들이 도입된 화합물들을 합성하였다. 이들의 합성은 7-ACA와 여러 pyrimidinylthiol 유도체들을 염기성 수용액에서 반응시켜 비교적 좋은 수율로 7-amino-3-[(3,4,5,6-substituted pyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1a~1d)를 합성하였다. 또한, 7-amino-3-[(3,4,5,6-substituted pyrimidin-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1a~1d)들과 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid를 아실화 반응시켜 최종 목적물(2a~2d)들을 합성하였다. 이러한 아실화 반응에는 여러가지 방법이 있으나, 본 연구에서는 출발물질인 3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-carboxylic acid와 1-hydroxybenzotriazole를 사용하여 active ester를 제조한 후 화합물(1a~1d)와 아실화 반응에 의해 새로운 cephalosporin 유도체(2a~2d)들을 합성하였으며, IR 및 ¹H-NMR 등에 의해 합성이 되었음을 확인하였다.

항균성. 새로이 합성한 cephalosporin 유도체(2a~2d)들의 MIC 실험 결과는 Table 1에 나타내었다. Table 1에서 보는 바와 같이 제 3세대의 화합물인 cefotaxim을 기준물질로 하여 비교 실험한 결과 그람 양성균에서는 비교적 좋은 항균력을 나타내지만 그람 음성균에서는 기준물질보다 항균력이 저하됨을 알았다.

본 연구는 1993년도 순천향대학교 학술연구 조성비의 지원에 의한 것으로 대학 당국에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Ahrahan, E. P.; Newton, G. G. F. *Biochem.* 1961,

79, 377.
 2. Hodgkim, D. C.; Maslen, E. N. *Biochem.* 1961, 79, 393.
 3. Woodward, R. B.; Meusler, K.; Gostell, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Range, F.; Ranganathan, S.; Vorbruggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 81, 852.
 4. Gregory, G. I. In *Recent Advance in Chemistry of β -lactam Antibiotics*; Royal Society of Chemistry: London, 1982.
 5. Morin, R. B. In *Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics*; Academic Press: New York, London, 1982; Vol. 1~3.
 6. Heymes, R.; Lutz, A.; Schrinner, E. *Proc. 10th Intern. Congr. Chemother. (Zurich)*, 1977, 2, 823.
 7. Sakagami, K.; Mishia, T.; Kuroda, T.; Hatanaka, M.; Ishimaru, T. *J. Antibiot.* 1983, 6, 1205.
 8. Goto, J.; Sakane, M.; Teraji, T.; *J. Antibiot.* 1984, 37, 557.
 9. Wheeler, W. J.; Deeter, J. B.; Finley, D. R.; Kinnick, M. D.; Kochler, R.; Osborne, H. E.; Ott, J. T. *J. Antibiot.* 1986, 38, 111.
 10. Csendes, I.; Miller, B. W.; Scartazzini, R.; Tosch, W. In *Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy*; Egermann, Wien., 1983; Vol. 5.
 11. Walter, D.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Schenue-mann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 180.
 12. Bucourt, R.; Heymes, R.; Lutz, A.; Perasse, L.; Peronnet, J. *Tetrahedron.* 1978, 34, 2233.
 13. Nakayama, E.; Watanabe, K.; Miyauchi, M.; Fujimoto, K.; Muramatsu, S.; Ide, J. *J. Antibiot.* 1991, 44, 854.
 14. Nakayama, E.; Watanabe, K.; Miyauchi, M.; Fujimoto, K.; Muramatsu, S.; Yasuda, H.; Fukami, M. *J. Antibiot.* 1991, 44, 864.
 15. Kosuzume, H. *J. Antibiot.* 1988, 41, 377.
 16. Loosemone, M. J.; Pratt, R. F. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3611.
 17. Orlek, B. S.; Peter, P. G. *J. C. S. Parkin I* 1980, 2322.
 18. Whitehead, C. W.; Traverso, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 5294.