

2-옥소카르바페남-3-카르보니트릴의 합성

白聖寅 · 李潤榮* · 具洋讓†

서울대학교 자연과학대학 화학과

†서울대학교 약학대학 약학과

(1995. 7. 18 접수)

Synthesis of 2-Oxocarbapenam-3-carbonitrile

Seong In Baek, Youn Young Lee*, and Yang Mo Goo†

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

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

(Received July 18, 1995)

2-Isoxazoline이나 3-위치에 적절한 작용기를 가진 2-Isoxazoline 유도체의 N-O 결합을 절단하는 반응으로 β -hydroxy nitriles를 합성할 수 있다.¹ 최근에 우리는 3-bromo-2-isoxazolines를 sodium ethanethiolate로 처리하면 β -hydroxy nitriles가 좋은 수득률로 얻어진다는 것을 알았다.² 따라서 우리는 이 반응을 이용하여 4-allyl-2-azetidinone으로부터 2-oxocarbapenam-3-carbonitrile을 합성하였으며, 그 결과를 여기에 보고하고자 한다.

4-Allyl-2-azetidinone(1)은 1,4-pentadiene과 chlorosulfonyl isocyanate의 고리화 첨가반응으로 합성하였다.³ 4-Allyl-2-azetidinone(1)과 1.5 당량의 dibromoaldoxime을 아세트산 에틸에 녹이고 1.5 당량의 탄산 수소 나트륨과 소량의 증류수를 가한 다음 80 °C에서 2시간 반응시켜 3-bromo-2-isoxazoline 유도체(2)를 63%의 수득률로 합성하였다. 화합물 2의 ¹H NMR 스펙트럼에서 결사술의 CH₂ 양성자 신호는 2.11 ppm에서 삼중선($J=7.0$ Hz)으로 관찰되었고 isoxazoline 고리의 CH₂ 및 CH 양성자 신호는 각각 3.31 ppm과 3.88 ppm에서 삼중선($J=10.0$ Hz)과 다중선으로 나타났다. 이 화합물의 IR 스펙트럼에서 β -락탐 고리의 아미노기와 카르보닐기의 흡수띠는 각각 3210 cm⁻¹과 1750 cm⁻¹에서 관찰되었다.

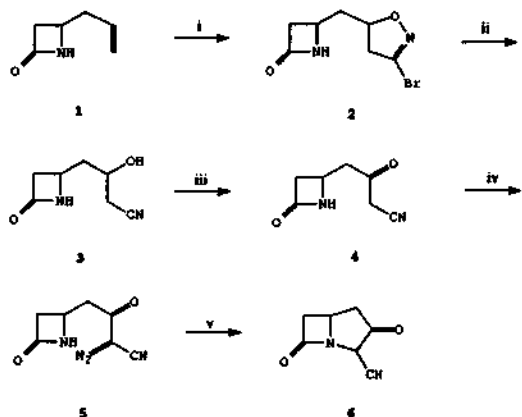
화합물 2를 메탄올에 녹이고 1.1 당량의 sodium ethanethiolate와 반응시켜 β -hydroxy nitrile 유도체 (3)를 59%의 수득률로 합성하였다. 화합물 3의 IR

스펙트럼에서 히드록시기의 흡수띠가 3400 cm⁻¹에서 관찰되었으며 시아노기의 흡수띠는 2250 cm⁻¹에서 관찰되었다. 그리고 β -락탐 고리의 아미노기와 카르보닐기의 흡수띠는 각각 3230 cm⁻¹과 1750 cm⁻¹에서 관찰되었다.

화합물 3을 염화 메틸렌에 녹이고 PDC를 가하여 산화시켜 β -keto nitrile 유도체(4)를 53%의 수득률로 합성하였다. 화합물 4의 IR 스펙트럼에서 히드록시기의 흡수띠가 사라지고 β -락탐 고리의 카르보닐 흡수띠와 케톤 카르보닐 흡수띠가 각각 1760 cm⁻¹과 1715 cm⁻¹에서 관찰되었다. 그리고 이 화합물의 ¹H NMR 스펙트럼에서 결사술의 CH₂ 양성자 신호는 2.41 ppm에서 삼중선($J=7.0$ Hz)으로 관찰되었고 CH₂CN의 양성자 신호는 3.50 ppm에서 단일선으로 관찰되었다.

화합물 4를 Regitz 등의⁴ 방법으로 디아조화하여 디아조 화합물 5를 합성하였다. 화합물 4와 *p*-toluenesulfonyl azide를 아세트니트릴에 녹이고 1.2 당량의 트리에틸아민을 천천히 가한 후 -5 °C에서 2시간 반응시켜 화합물 5를 80%의 수득률로 합성하였다. 화합물 5의 IR 스펙트럼에서 시아노기의 흡수띠와 아조기의 흡수띠가 각각 2240 cm⁻¹과 2120 cm⁻¹에서 관찰되었다.

화합물 5를 벤젠에 녹이고 촉매량의 Rh₂(OAc)₄를 가한 뒤 질소기류하에 70 °C를 유지하며 2시간 반응시켜 2-oxocarbapenam-3-carbonitrile(6)을 32%



i) $\text{Br}_2/\text{C}=\text{NOH}$, NaHCO_3 , EtOAc , 80°C . ii) Et_3SnLi , MeOH , 0°C . iii) PDC , CH_2Cl_2 , r .
iv) TiN_5 , Et_3N , CH_3CN , -4°C . v) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, benzene , 70°C .

Scheme 1.

의 수득물로 합성하였다. 화합물 6의 IR 스펙트럼에서 디아조기의 흡수띠가 사라졌으며 시아노기의 흡수띠는 2240 cm^{-1} 에서 관찰되었다. 카르보닐기의 흡수띠는 1800 cm^{-1} 과 1740 cm^{-1} 에서 관찰되었다. 이 화합물의 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼에서 C-1 위치의 두 개의 양성자 신호는 각각 2.41 ppm에서 이중이중선($J=18.2$, 2.7 Hz), 2.97 ppm에서 이중이중선($J=18.2$, 2.0 Hz)으로 관찰되었으며, C-3 위치의 양성자 신호는 4.75 ppm에서 단일선으로 관찰되었다. C-6 위치의 두 개의 양성자 신호는 각각 2.92 ppm에서 이중이중선($J=18.8$, 7.8 Hz), 3.66 ppm에서 이중이중선($J=18.8$, 5.0 Hz)으로 관찰되었으며 C-5 위치의 양성자 신호는 4.28 ppm에서 다중선으로 관찰되었다 (Scheme 1).

실 험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735-B IR 분광광도계와 Jasco J-0068 FT IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼은 Varian EM-360(60 MHz) 및 Bruker AC 80(80 MHz) NMR 분광계를 사용하여 얻었다. 내부 표준물질은 tetramethylsilane (TMS)을 사용하였으며 화학적 이동은 $\delta(\text{ppm})$ 단위로 나타내었다. 녹는점은 Electrothermal사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다.

Tlc판은 Merck사 제품인 Art 5715 DC-Fertigpla-

ten Kieselgel 60 F₂₅₄ 및 Art 5554 DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄를 사용하였다. 관크로마토그래피용 흡착제는 Merck사 제품인 Art 7734 Kieselgel 60 (70~230 mesh, ASTM)를 사용하였다.

THF는 benzophenone과 sodium을 가하여 증류하였고, benzene은 진한 황산으로 씻은 다음 sodium을 가한 후 증류하여 사용하였다. 그 밖의 유기 용매는 1급 시약을 재증류하여 사용하였다. 반응용 시약은 Aldrich사 제품과 Merck사 제품을 사용하였다.

4-[(3-Bromo-2-isoxazolin-5-yl)methyl]-2-azetidinone(2). 화합물 1(0.30 g, 2.7 mmol)과 dibromoaldoxime(0.55 g, 2.71 mmol)을 아세트산 에틸(5 mL)에 녹이고 증류수(0.5 mL)를 가하였다. 여기에 탄산 수소 나트륨(0.228 g, 2.71 mmol)을 가하고 80°C 에서 2시간 저었다. 반응용기에 증류수(5 mL)를 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 아세트산 에틸 용액을 5% 염화 나트륨 수용액으로 씻고 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 용매를 날려 보낸 후 얼은 노란색의 액체를 얻었다. 이것을 헥산-아세트산 에틸(1:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 얼은 노란색 액체를 얻었다. 수득물, 0.33 g(63%); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.11 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, CH_2), 2.74(dd, 1H, $J=15.8$, 2.4 Hz, β -lactam 3-H), 3.17(dd, 1H, $J=15.8$, 3.6 Hz, β -lactam 3-H), 3.31(t, 2H, $J=10.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 3.88 (m, 1H, CH-O), 4.83(m, 1H, β -lactam 4-H); IR (neat) 3210, 2960, 1750, 1420, 1385, 1280, 1200, 900 cm^{-1} .

4-(3-Cyano-2-hydroxypropyl)-2-azetidinone(3). 메탄올(2 mL)에 sodium ethanethiolate(307 mg, 4.46 mmol)를 녹여 0°C 로 냉각시키면서 잘 저었다. 여기에 화합물 2(1.04 g, 4.46 mmol)를 녹인 메탄올 용액(2 mL)을 천천히 가하였다. 이 온도에서 10분 동안 젓고 과량의 메탄올을 날려 보냈다. 여기에 증류수(5 mL)와 아세트산 에틸(30 mL)을 가하고 아세트산 에틸(10 mL×3)로 추출하였다. 아세트산 에틸 용액을 포화 염화 나트륨 수용액(10 mL)으로 씻고 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 용매를 날려 보내고 얼은 노란색의 고체를 얻었다. 이것을 클로로포름-메탄올(10:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하

여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 흰색 고체를 얻었다. 수득물, 0.41 g(59%); mp 113~115 °C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.97(t, 3H, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.34(br s, 1H, OH), 2.88(dd, 1H, $J=14.0$, 2.1 Hz, 3-H), 3.18(dd, 1H, $J=14.0$, 5.0 Hz, 3-H), 3.68(m, 1H, CH-O), 4.42(m, 1H, 4-H); IR(neat) 3400, 3230, 2240, 1750, 1430, 1220, 1025, 930 cm^{-1} .

4-(3-Cyano-2-oxopropyl)-2-azetidinone(4). Pyridine(9.49 g, 120 mmol)을 염화 메틸렌(50 mL)에 녹인 다음 CrO_3 (2.0 g, 20 mmol)를 가하였다. 염화 칼슘 건조관을 장치하고 실온에서 15분간 저었다. 여기에 염화 메틸렌(1 mL)에 화합물 3을 녹인 용액을 한 번에 가하였다. 12시간 후 검은 색 타르가 완전히 분리되었다. 실온에서 30분간 더 젖고 용액을 걸러서 고체를 에테르(20 mL)로 씻었다. 이 유기층을 5% 수산화 나트륨 수용액(30 mL), 5% 염산 수용액(30 mL), 5% 탄산 수소 나트륨 수용액(30 mL)으로 차례로 씻은 다음 마지막으로 포화 염화 나트륨 수용액(20 mL)으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 날려 보낸 다음 에테르(20 mL)로 풀고 고체를 거른 용액을 5% 수산화 나트륨 수용액(20 mL)과 포화 소금물(10 mL)로 씻은 후 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 적갈색 액체를 얻었다. 이것을 헥산-아세트산 에틸(1:2) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 노란색 액체를 얻었다. 수득물, 0.21 g(53 %); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.41(t, 2H, $J=7.0$ Hz, CH_2), 3.08(dd, 1H, $J=12.0$, 3.0 Hz, 3-H), 3.24(dd, 1H, $J=12.0$, 4.5 Hz, 3-H), 3.50(s, 2H, CH_2CN), 4.37(m, 1H, 4-H), 7.13(m, 1H, NH); IR(neat) 3290, 2980, 2240, 1760, 1715, 1430, 1220 cm^{-1} .

4-(3-Cyano-3-diazo-2-oxopropyl)-2-azetidinone(5). 화합물 4(0.22 g, 1.45 mmol)를 아세트니트릴(5 mL)에 녹인 다음 트리에틸아민(0.14 g, 1.4 mmol)을 가하였다. 질소기류하에 -10°C 에서 *p*-toluenesulfonyl azide(0.35 g, 1.54 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 녹여 천천히 가하였다. -5°C 를 유지하면서 2시간 저은 뒤 30°C 이하의 온도에서 용매를 날려 보냈다. 에테르(10 mL)를 가하여 풀린 뒤 0.01 N 수산화 칼륨 수용액(3 mL)으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 노란색

액체를 얻었다. 이것을 헥산-아세트산 에틸(1:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 중성 알루미늄 관크로마토그래피로 분리하여 엷은 푸른색 액체를 얻었다. 수득물, 0.206 g(80%); $^1\text{H NMR}$ δ 2.41(dd, 1H, $J=17.0$, 2.0 Hz, CH_2), 2.87(dd, 1H, $J=17.0$, 4.1 Hz, CH_2), 2.92(dd, $J=19.5$, 6.1 Hz, 3-H), 3.33(dd, 1H, $J=19.5$, 6.3 Hz, 3-H), 4.15(m, 1H, 4H), 6.58(br s, 1H, NH); IR(neat) 3250, 2240, 2120, 1750, 1710, 1230, 1025 cm^{-1} .

2-Oxocarapenam-3-carbomitrile(6). 화합물 5(0.20 g, 1.12 mmol)를 벤젠(10 mL)에 녹인 다음 촉매량의 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 를 가하였다. 질소기류하에 70°C 에서 2시간 저었다. 용매를 제거하여 갈색 액체를 얻었다. 이것을 헥산-아세트산 에틸(1:1) 혼합용액을 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피로 분리하여 노란색 액체를 얻었다. 수득물, 57.6 mg(32%); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.41(dd, 1H, $J=18.2$, 7.8 Hz, 1-H), 2.92(dd, 1H, $J=18.8$, 7.8 Hz, 6-H), 2.97(dd, 1H, $J=18.2$, 2.0 Hz, 1-H), 3.66(dd, 1H, $J=18.8$, 5.0 Hz, 6-H), 4.28(m, 1H, 5-H), 4.75(s, 1H, 3-H); IR(neat) 2240, 1800, 1740, 1715, 1620, 1550, 1410, 1235 cm^{-1} .

이 연구는 1995년도 교육부 기초과학육성연구비(BSRI-95-3417)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 대하여 사의를 표합니다.

인 용 문 헌

- (a) Kozikowski, A. P.; Adamczyk, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 366. (b) Moersch, G. W.; Wittle, E. L.; Neuklis, W. A. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1387. (c) Wade, P. A.; Hinney, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1319. (d) Wade, P. A.; Bereznak, J. F. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2973. (e) Brandi, A.; De Sario, F.; Guama, A.; Speroni, G. *Synthesis*. **1982**, 719. (f) Huisgen, R.; Christl, M. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3291.
- Seo, M. H.; Lee, Y. Y.; Goo, Y. M. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1433.
- Baxter, A. J. G.; Dickinson, K. H.; Roberts, F. M.; Smale, T. C.; Southgate, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 185.
- Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1973**, *V*, 179.