

1 β -Methylazetidinone 중간체의 새로운 합성

任元彬 · 曹宗煥 · 李在杰*

동아제약(주) 연구소 의약연구실
(1998. 1. 26 접수)

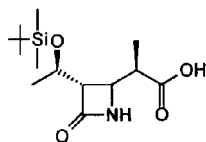
Novel Synthesis of 1 β -Methylazetidinone Intermediate

Weonbin Im, Chonghwan Cho, and Jaekeol Rhee*

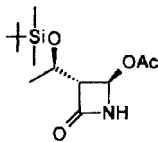
Department of Organic Synthesis, Dong-A Pharmaceutical Co. Ltd, Kyunggido 449-900, Korea
(Received January 26, 1998)

카바페넴(Carbapenem)항생제 합성의 중요한 중간체로 사용되는 화합물 1(1- β -methyl 중간체)은 1984년 미국의 Merck에서 최초로 합성된¹ 후 많은 연구가 보고되고 있다.

대부분은 acetoxызetidinone(화합물 2)으로부터 chiral auxiliary를 사용하여 1- β -methyl 중간체를 얻는 것이었다.² 또한 화합물 2를 거치지 않는 합성과정도 몇 가지 알려져 있으나 대부분 낮은 수율과 고가의 시약을 사용해야 하는 등의 단점을 가지고 있다.³



(1)



(2)

본 연구소에서는 L-threonine을 사용하여 화합물 2를 거치지 않고 직접 화합물 1을 얻고자 하였다. L-threonine에서부터 화합물 2를 얻는 방법은 알려져 있으나⁴ 직접적으로 화합물 1을 얻고자 하는 시도는 처음이다(Scheme 1).

L-threonine에서 합성된⁵ 화합물 1-1의 카르복실기를 CH₂Cl₂에서 ethyl chlorofomate와 Et₃N 존재하에 active ester로 만든 후 Scheme 2에 따라서 합성된 화합물 1-2의 amine과의 amide 결합으로 화합물 1-3을 만든다(56%).

한편 화합물 1-3의 OH기를 Swern oxidation으로 ketone으로 변환시킬 수 있었다(75%).

화합물 1-4에 1.2 eq LiHMDS를 가하여 생성된 anion으로 epoxide개환 반응을 하면 예상대로 trans

isomer가 81%의 높은 수율로 얻어졌다.⁶

Acetic anhydride로 OH기를 blocking한 후(77%) 화합물 1-6을 2.0 eq의 triphenylphosphonium salt와 n-BuLi의 Wittig reaction으로 carbonyl기를 vinyl기로 변환시킴과 동시에 deacetylation된 화합물 1-7을 얻을 수 있었다(34%).⁷

Ceric ammonium nitrate 등으로 anisole moiety를 제거하고 Amberlyst 등으로 THP기를 제거시키면 화합물 1-8이 만들어진다(60%). 화합물 1-8은 이미 잘 알려진 화합물이며 이 화합물에서 화합물 1까지의 합성방법은 Merck에서 이미 확립한바 있다.⁸

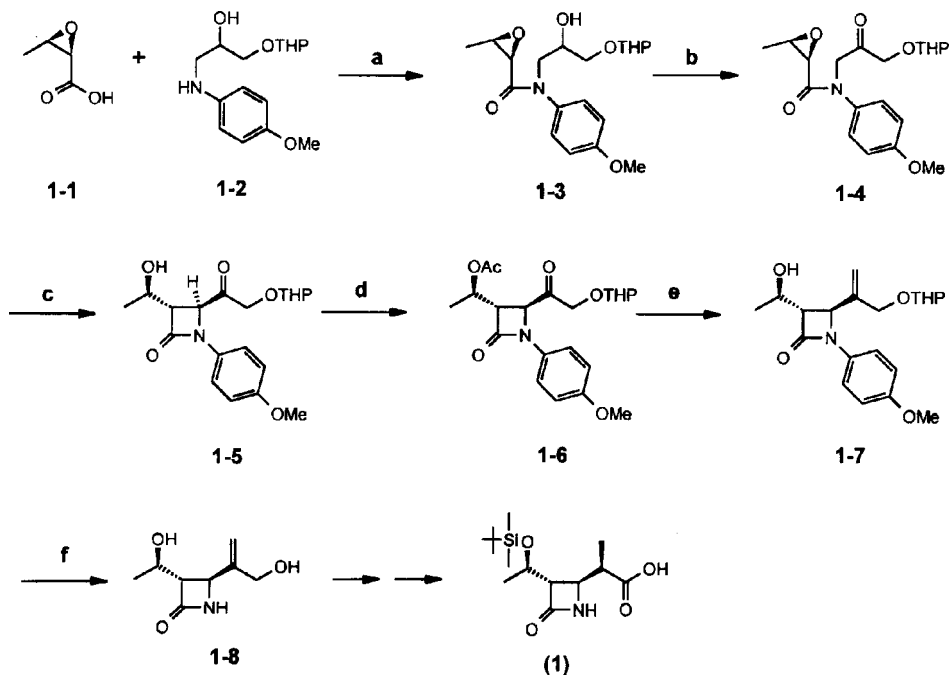
실험

IR 스펙트럼은 MIDAC-M FT IR 분광 광도계를 사용하여 얻었고 ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker AC 200(200 MHz) NMR 분광계를 사용하여 얻었으며 내부 표준물질은 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였다.

관크로마토그래피용 흡착제는 Merck사 제품인 Art 7734(70-230 mesh)와 Art 9385(230-400 mesh)를 사용하였다.

유기용매는 Merck와 Mallinckrodt사의 1급 제품을 별도의 재 증류과정 없이 사용하였으며 반응용 시약은 Aldrich와 Merck사 제품을 사용하였다.

N-4-Methoxyphenyl-N-(2-hydroxy-3-(2-tetrahydropranoxy))propyl-2,3-(R,R)-epoxybutanamide (1-3)의 합성. Epoxy acid 화합물 1-1(100 mg)을 THF(5 ml)에 녹이고 triethylamine(0.27 ml)과 ethyl



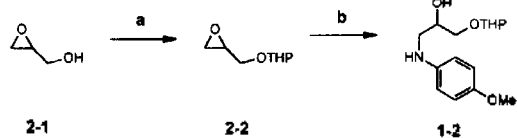
Scheme 1. a) Ethyl chloroformate/Et₃N, THF, 56%, b) DMSO, Oxalyl chloride/Et₃N, 75%, c) -78 °C, LiHMDS, THF, 81%, d) Ac₂O, Et₃N/DMAP, CH₂Cl₂, 77%, e) CH₃Ph₃P⁺I⁻, n-BuLi, THF, 34% and f) Amberlyst-15, CAN, MeOH, 60%.

chloroformate(0.14 ml)를 0 °C에서 가하고 같은 온도에서 10분 동안 교반한 후 THF(5 ml)에 녹인 화합물 1-2를 0 °C에서 가한다. 서서히 실온으로 올리며 한 시간 동안 교반하고 감압 증류한 후 잔유물을 ethyl acetate로 녹이고 1N · HCl과 소금물로 씻은 후 유기층을 건조하고 여과한 후 감압 증류한다. 컬럼크로마토그래피로 정제하여 아마이드 화합물 1-3을(200 mg, 56%)을 얻었다. TLC(Rf=0.19, ethyl acetate:n-Hexane=3:1) ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.40(3H, d), 1.41-1.90(6H, m), 2.98(1H, m), 3.20(1H, m), 3.40-3.63(3H, m), 3.79(3H, s), 4.51(1H, m), 6.91(2H, d), 7.18(2H, m).

N-4-Methoxyphenyl-N-{2-oxo-3-(2-tetrahydropyranoxy)propyl-2,3-(R,R)-epoxybutanamide(1-4)의 합성. DMSO(0.082 ml)를 methylene chloride(5.5

ml)에 녹이고 -78 °C에서 oxalyl chloride(0.067 ml)를 가한 후 같은 온도에서 10분 가량 교반하고 methylene chloride(3 ml)에 녹인 아마이드 화합물 1-3(200 mg)을 -78 °C에서 적가한다. 같은 온도에서 10분 교반 후 triethylamine(0.25 ml)을 넣고 실온으로 서서히 올리며 30분 동안 교반한다. 물과 소금물로 세척 후 건조, 여과, 감압 증류하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 1-4(150 mg, 75%)를 얻었다. TLC(Rf=0.47, ethyl acetate:n-Hexane=3:1) ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.40(3H, d), 1.42-1.90(6H, m), 3.02(1H, m), 3.27(1H, d), 3.46(1H, m), 3.79(3H, s), 4.05-4.50(3H, m), 4.60(1H, m), 4.92(1H, dd), 6.85(2H, d), 7.25(2H, d).

1-(4-methoxyphenyl)-3S-{1(R)-hydroxyethyl}-4S-{1-oxo-2-(2-tetrahydropyranoxy)ethyl}azetidione (1-5)의 합성. 화합물 1-4(210 mg)를 THF(5.5 ml)에 녹인 후 -78 °C에서 LiHMDS(THF 1.0 M 용액, 0.69 ml)를 가한다. 온도를 서서히 실온으로 올리며 1시간 교반한다. 감압 증류하고 잔유물을 ethyl acetate에 녹인 후 소금물로 세척한다. 유기층을 건조, 여과, 감압 증류 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합



Scheme 2. a) 2,3-Dihydroxypropanoic acid/TsOH, CH₂Cl₂, 79% and b) 4-Aminoanisole, EtOH, 57%.

물 1-5(170 mg, 81%)를 얻었다. TLC(Rf=0.69, ethyl acetate : n-Hexane=3 : 1) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.39(3H, d), 1.42-1.94(6H, m), 3.20(1H, m), 3.51(1H, m), 3.75(3H, s), 3.89(1H, m), 4.82(0.6H, d), 5.00(0.4H, d), 6.80(2H, d), 7.20(2H, m).

1-(4-methoxyphenyl)-3S-{1(R)-acetoxyethyl}-4S-{1-oxo-2-(2-tetrahydropyranoxy)ethyl}azetidinone (1-6)의 합성. 화합물 1-5(2.2 mg)을 methylene chloride(30 ml)에 녹이고 실온에서 triethylamine(1.7 ml)과 acetic anhydride(0.86 ml), DMAP 촉매량을 가한 후 실온에서 30분 교반한다. 소금물로 세척하고 여과, 감압증류 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 1-6(1.88 g, 77%)을 얻었다. TLC(Rf=0.50, ethyl acetate : n-Hexane=1 : 1) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.40(3H, d), 1.45-1.90(6H, m), 2.04(3H, s), 3.31(1H, m), 3.75(3H, s), 5.38(1H, m), 6.80(2H, m), 7.21(2H, m).

1-(4-methoxyphenyl)-3S-{1(R)-hydroxyethyl}-4S-{1-methenyl-2-(2-tetrahydropyranoxy)ethyl}azetidinone(1-7)의 합성. Methyltriphenylphosphonium Iodide(0.2 g)에 THF(2.5 ml)을 가한 후 -78°C 에서 n-butyllithium(1.6 M, 0.28 ml)을 가한다. 서서히 -40°C 까지 온도를 올리고 같은 온도에서 30분 교반한 후 -78°C 까지 다시 냉각시키고 THF(2 ml)에 녹인 화합물 1-6(0.4 g)을 서서히 가하고 온도를 천천히 실온까지 올리며 30분 동안 교반한다. 감압 증류하고 잔유물을 ethyl acetate에 녹인 후 건조, 여과, 감압 증류 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 1-7(0.3 mg, 34%)을 얻었다. TLC(Rf=0.49, ethyl acetate : n-Hexane=2 : 1) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.38(3H, d), 1.43-1.88(6H, m), 3.12(1H, m), 3.51(1H, m), 3.75(3H, s), 3.88(1H, m), 4.60(2H, m), 5.19(1H, d), 5.25(1H, s), 6.85(2H, d), 7.27(2H, m).

3S-{1(R)-hydroxyethyl}-4S-(1-methenyl-2-hydroxyethyl)azetidinone(1-8)의 합성. 화합물 1-7(5 g)을 methanol(70 ml)에 녹인 후 실온에서 amberlyst-15 resin을 촉매로 가하고 55°C 에서 1시간 교반한다. resin을 여과하고 감압증류한다. 잔유물을 acetonitrile(140 ml)에 녹이고 0°C 에서 물(200 ml)에 녹인 ceric ammonium nitrate(CAN) 22 mg을 가한다. 같은 온도에서 30분 교반 후 감압 증류하고 잔유물을 ethyl acetate에 녹인 후 NaHCO_3 용액과 소금물로

세척하고 유기층을 건조, 여과, 감압증류 하여 목적 화합물 1-8(1.4 g, 60%)을 얻었다. TLC(Rf=0.08, ethyl acetate : n-Hexane=2 : 1) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.38 (3H, d), 3.00(1H, m), 4.10-4.23(3H, m), 5.21(2H, bs), 6.00(1H, bs).

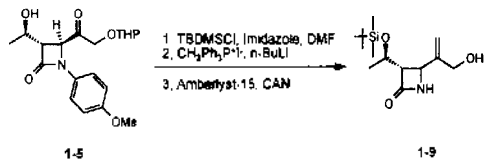
Glycidyl 2-tetrahydropyran ether(2-2)의 합성.

Glycidol 2-1(10 g)을 methylene chloride(270 ml)에 녹인 후 2,3-dihydropyran(24.6 ml)과 TsOH 촉매량을 실온에서 가한다. 1.5시간 교반 후 NaHCO_3 용액과 소금물로 세척하고 건조, 여과, 감압증류 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 2-2(16.8 g, 79%)을 얻었다. TLC(Rf=0.45, ethyl acetate : n-Hexane=1 : 3) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.40-1.82(6H, m), 2.65(1H, m), 2.79(1H, t), 3.18(1H, m), 3.48(1H, m), 3.65(1H, m), 4.64(1H, m).

4-{2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran)oxy}propyl-aminoanisole(2-3)의 합성. 화합물 2-2(0.5 g)를 ethanol(15 ml)에 녹인 후 실온에서 4-aminoanisole(1.0 g)을 가하고 30분 동안 환류시킨다. 감압증류하고 잔유물을 ethyl acetate에 녹인 후 불로 세척한다. 유기층을 건조, 여과, 감압증류 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 2-3(0.51 g, 57%)을 얻었다. TLC(Rf=0.47, ethyl acetate : n-Hexane=1 : 1) $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.45-1.89(6H, m), 3.09-3.26(2H, m), 3.52(1H, m), 3.74(3H, s), 4.54(1H, m), 6.58(2H, m), 6.79(2H, m).

인 용 문 헌

- Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29.
- Ito, Y.; Terashima, S. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan* **1989**, *47*, 606.
- a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5427. b) Honda, T.; Ishizone, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2031. c) Uyeo, S.; Itani, H. *Tetrahedron Letter* **1991**, 2143.
- a) Braner, H.; Neumann, W. *Synlett* **1990**, 431. b) Yamagisawa, H.; Ando, A. *Tetrahedron Letter* **1983**, 1037. c) Hanessian, S.; Bedeschi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1438.
- Braner, H.; Neumann, W. *Synlett*, 1990; p. 431.
- 생성된 β -lactam 환의 stereochemistry는 기지의 화합물 1-9을 합성하여⁸ NMR, IR, mp 등을 비교하여 확인하였다.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 6.0(bs, 1H), 5.20-5.20(bs, 2H), 4.29-4.10(m, 4H), 3.05(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.30(d, 3H), 0.91(s, 9H), 0.13(s, 6H); mp: 131-134 $^\circ\text{C}$ (lit^k: 130-133.5 $^\circ\text{C}$) IR(CH_2Cl_2): 1770(β -lactam,

C=O) cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 58.89; H, 9.55; N, 4.91. Found: C, 58.87; H, 9.36; N, 4.88; TLC($R_f=0.7$, ethyl acetate : n-Hexane=2 : 1).

- Uijtewaal, H. P.; Joukers, F. L.; Van der Gen, A. *Tetrahedron Letter* 1975; p. 1439; deacetylation mechanism이 기술되어 있다.
- Fuentes, L. M.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2563.