

6-히드록시알킬리덴페니실란산 염의 합성

李仲桓 · 高在濂 · 徐京在 · 具洋謨* · 李潤榮*

서울대학교 자연과학대학 화학과

¹서울대학교 약학대학 약학과

(1999. 4. 15 접수)

Synthesis of 6-Hydroxyalkylidenepenicillanates

Jung Hwan Lee, Jae Young Ko, Kyung Jae Seo, Yang Mo Goo[†], and Youn Young Lee*

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

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

(Received April 15, 1999)

요 약. Allyl (5*R*)-dibromopenicillanate(6)와 2,3-*O*-isopropylidene-D-glyceraldehyde와의 축합, Zn-NH₄OAc에 의한 환원 및 Mitsunobu 제거반응의 일련의 과정을 거쳐서 allyl (5*R*)-(Z)- 및 (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2,3-isopropylidenedioxypropylidene]penicillanate(10a 및 10b)를 합성하였다. 화합물 10a의 이소프로필리덴 및 알릴 보호기를 제거하여 potassium (5*R*)-(Z)-6-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate(4)를 얻었다. 그러나 화합물 10b의 이소프로필리덴 보호기를 제거한 결과 α,β -unsaturated- γ -lactone(12)이 얻어짐을 확인하였다. Allyl (5*R*)-6,6-dibromopenicillanate(6)의 (2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propanal(15)과의 축합, Zn-NH₄OAc에 의한 환원 및 Mitsunobu 제거반응 또는 메실화-제거반응의 일련의 과정을 거쳐서 allyl (5*R*)-(Z)- 및 (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propylidene]penicillanate(18a 및 18b)를 합성하였다. 화합물 18a 및 18b의 *t*-부틸디메틸실릴 및 알릴 보호기를 제거하여 potassium (5*R*)-(Z)- 및 (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(5a 및 5b)를 얻었다.

ABSTRACT. Allyl (5*R*)-(Z)- and (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2,3-isopropylidenedioxypropylidene]penicillanate(10a and 10b) were prepared from allyl (5*R*)-dibromopenicillanate(6) via a sequence of reactions involving condensation with 2,3-*O*-isopropylidene-D-glyceraldehyde, reduction with Zn-NH₄OAc, and Mitsunobu elimination. Deprotection of isopropylidene and allyl groups of 10a gave potassium (5*R*)-(Z)-6-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate(4). However, deprotection of isopropylidene group of 10b afforded α,β -unsaturated- γ -lactone(12). Allyl (5*R*)-(Z)- and (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propylidene]penicillanate(18a and 18b) were prepared from allyl (5*R*)-dibromopenicillanate(6) via a sequence of reactions involving condensation with (2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propanal(15), reduction with Zn-NH₄OAc, and Mitsunobu elimination or mesylation-elimination. Deprotection of *t*-butyldimethylsilyl and allyl groups of 18a and 18b gave potassium (5*R*)-(Z)- and (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(5a and 5b), respectively.

서 론

β -Lactamase는 β -락탐 항생물질의 아미드 결합을 가수분해시켜 항균활성을 약화시키며 따라서 β -lactamase를 생산하는 균주들은 β -락탐 항생물질에 대하여 강한 저항력을 가지고 있다. 그러므로 β -lactamase에

대하여 안정한 새로운 β -락탐 항생물질을 개발하거나 β -lactamase 억제제를 개발하려는 연구가 활발히 수행되고 있다.¹

β -Lactamase 억제제 가운데에는 penam이나 carba-penam의 6-위치에 alkylidene가 붙은 화합물들이 다

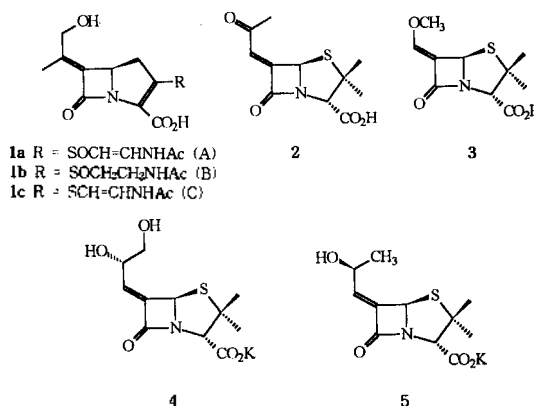


Fig. 1.

수 알려져 있다. 이러한 구조를 가진 β -lactamase 억제제로서 처음 알려진 화합물은 *Streptomyces* spp.의 배양액에서 분리된 asparenomycins(1)이다.² 같은 시기에 합성된 6-acetylmethylenepenacillanic acid(2)³ 및 6-[(Z)-methoxymethylene]penicillanic acid(3)도⁴ β -lactamase 억제효과가 있다고 보고되었다. 화합물 3의 (E)-이성질체도 β -lactamase 억제효과가 있으나 (Z)-이성질체 보다는 그 효과가 덜하다.⁵

우리는 (5R)-6,6-dibromopenicillanate를 methylmagnesium bromide로 처리한 다음 D-glyceraldehyde 또는 L-lactaldehyde를 축합시키고 thiazolidine 고리의 변형을 통하여 asparenomycins의 유사체들을 합성하고자 하였다. 이 논문에서는 우선 (5R)-6,6-dibromopenicillanate와 D-glyceraldehyde 또는 L-lactaldehyde의 축합으로 (5R)-(Z)-6-[(2S)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate(4) 및 (5R)-(Z)-6-[(2S)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(5)를 합성한 연구결과를 보고하고자 한다.

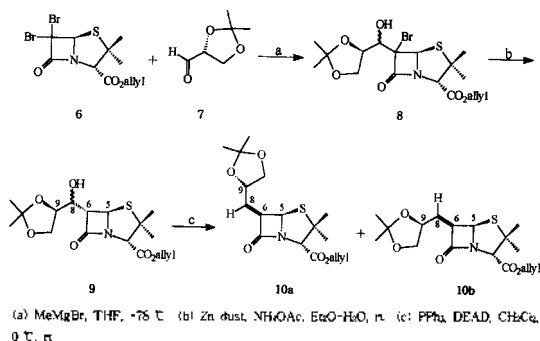
결과 및 고찰

(5R)-(Z)-6-[(2S)-2,3-Dihydroxypropylidene]penicillanate 및 그 유도체들의 합성. Allyl (5R)-6,6-dibromopenicillanate(6)는 6-APA로부터 합성하였으며,⁶ 2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde(7)는 d-mannitol로부터 합성하였다.⁷ 화합물 6을 -78 °C의 THF에서 methylmagnesium bromide로 처리한 후 화합물 7과 1시간 반응시켜 allyl (5R,6R)-6-bromo-6-[(2S)-1-hydroxy-2,3-isopropylidenedioxypropyl]penicillanate (8)를

얻었다. 이것을 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하고자 하였으나 분리하는 과정에서 분해되었다. 따라서 이를 분리하지 않고 에테르-물의 혼합용매내에서 Zn-NH₂OAc로 환원시켜 allyl (5R,6S)-6-[(2R)-1-hydroxy-2,3-isopropylidenedioxypropyl]penicillanate (9)를 57%의 수득률(2단계)로 합성하였다. 화합물 9의 두개의 부분입체이성질체인 (8R)-이성질체와 (8S)-이성질체의 비율은 화합물 9의 Mitsunobu 제거반응으로⁸ 얻은 (Z)-이성질체와 (E)-이성질체의 비율로부터 10:1임을 결정하였다.

화합물 9를 염화 매틸렌에서 diethyl azodicarboxylate(DEAD) 및 triphenylphosphine과 30분간 반응시켜 allyl (5R)-6-[(2S)-2,3-isopropylidenedioxypropylidene]penicillanate(10)의 (Z)-이성질체 및 (E)-이성질체의 혼합물을 74%의 수득률로 얻었다. 이들을 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하였으며 그 비율은 10:1이었다. (Z)-이성질체(10a)와 (E)-이성질체(10b)의 구조는 ¹H NMR 스펙트럼을 분석하여 결정하였다. 일반적으로 (Z)-이성질체의 C-8 위치의 비닐 양성자는 β -락탐 카르보닐기의 비등방성효과 때문에 deshielding 되므로 (E)-이성질체의 그것보다 낮은 자장에서 관찰된다. 또한 (Z)-이성질체의 C-8 및 C-5 양성자 사이의 allylic coupling constant는 (E)-이성질체의 그것보다 크다.⁴ (Z)-이성질체(10a)의 ¹H NMR 스펙트럼에서 C-8 위치의 비닐 양성자는 C-9 위치의 양성자와의 짝지움 및 C-5 위치의 양성자와의 allylic coupling으로 인하여 6.23 ppm($J=1.1, 4.4$ Hz)에서 이중이중선으로 관찰되었다. 한편 (E)-이성질체(10b)의 C-8 위치의 비닐 양성자는 같은 짝지움으로 인하여 5.88 ppm($J=0.7, 4.3$ Hz)에서 이중이중선으로 관찰되었다(Scheme 1).

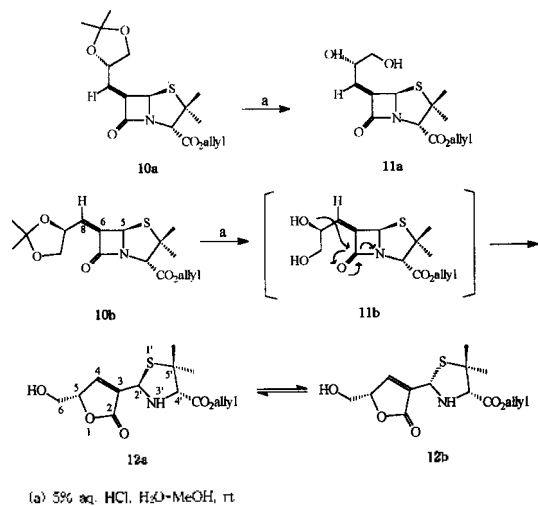
화합물 10a(Z-이성질체)를 물-메탄올 혼합용매에 녹



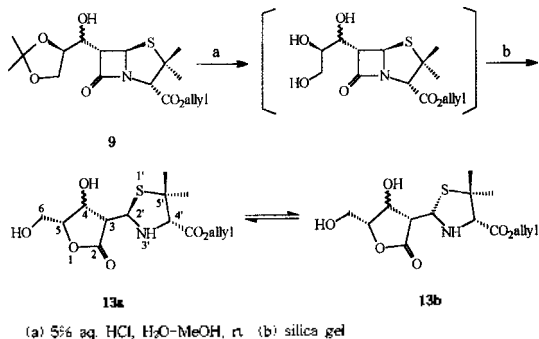
Scheme 1.

이고 촉매량의 5% 염산을 가한 후 상온에서 24시간 반응시켜 이소프로필리덴 보호기가 제거된 allyl (5*R*)-(Z)-6-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate (11a)를 69%의 수득률로 얻었다. 그러나 화합물 10b(*E*-이성질체)를 같은 방법으로 이소프로필리덴 보호기를 제거시켰을 때에는 α,β -unsaturated- γ -lactone (12)이 생성됨을 확인하였다. 이것은 화합물 10b의 이소프로필리덴 보호기의 제거로 생성된 allyl (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate (11b)의 6-alkylidene기의 α -히드록시기가 β -락탐 카르보닐 탄소를 공격하여 β -락탐 고리가 열리면서 α,β -unsaturated- γ -lactone(12)이 형성된 결과라고 생각된다. asparenomicin의 전합성 과정에서도 (Z)-이성질체가 같은 과정에 따라 α,β -unsaturated- γ -lactone을 형성한다는 보고가 있다.⁹ α,β -unsaturated- γ -lactone(12)은 산 촉매 하에서 thiazolidine 고리의 이성질화로 C-2' 위치가 (*R*)인 이성질체(12a)와 (*S*)인 이성질체(12b)의 혼합물로서 얻어지며¹⁰ 이들을 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하였다. 그러나 어느 것이 (*R*)-이성질체이고 어느 것이 (*S*)-이성질체인지 그 배위는 결정하지 못하였다(Scheme 2).

화합물 9를 같은 방법으로 이소프로필리덴 보호기를 제거하여 생성물을 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하고자 하였으나 분리하는 과정에서 다른 물질로 변하는 것이 관찰되었다. 이 물질은 두가지 화합물의 혼합물로서 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리되지 않았으며 PLC 방법으로 분리할 수 있었다. 이 화



Scheme 2.



Scheme 3.

합물들은 β -hydroxy- γ -lactone(13)으로 확인되었으며 화합물 10b의 이소프로필리덴 보호기의 제거반응에서와 같은 과정에 따라 γ -락톤으로 변환된 것이라고 생각된다. 이 경우에도 어느 것이 (*R*)-이성질체이고 어느 것이 (*S*)-이성질체인지 그 배위는 결정하지 못하였다(Scheme 3).

이어서 화합물 10a, 10b 및 11a의 알킬 보호기를 Hoffman의 방법에¹¹ 따라 제거하여 potassium 6-alkylidenepenicillanate를 얻었다. 즉 화합물 11a를 염화 메틸렌-아세트산 에틸 혼합용매에서 촉매량의 palladium tetrakis(triphenylphosphine) 및 triphenylphosphine 존재하에 potassium 2-ethylhexanoate와 2시간 반응시켜 화합물 4를 53%의 수득률로 얻었다. 같은 방법으로 10a 및 10b의 알킬 보호기를 제거하여 potassium 6-alkylidenepenicillanate, 14a 및 14b를 각각 77% 및 79%의 수득률로 얻었다(Fig. 2).

(5*R*)-6-[(2*S*)-2-Hydroxypropylidene]penicillanate 및 그 유도체들의 합성. (2*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)propanal(15)은 L-lactic acid ethyl ester로부터 합성하였다.¹² allyl (5*R*)-6,6-dibromopenicillanate(6)를 -78 °C 의 THF에서 methylmagnesium bromide로 처리한 후 화합물 15와 1시간 반응시켜 allyl (5*R*)-6-bromo-6-[(2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl]penicillanate(16)를 합성하였다. 화합물 16을 에테르-물의

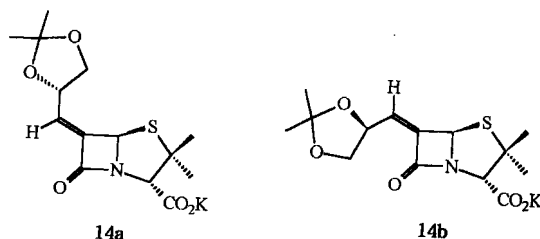
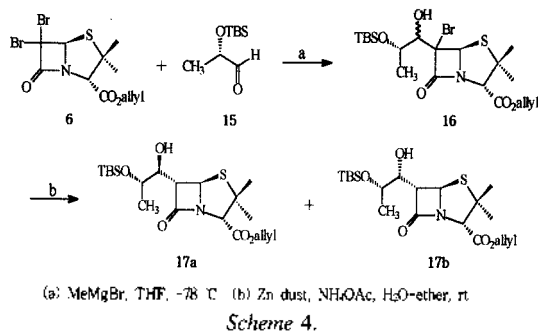


Fig. 2.



혼합용매내에서 Zn-NH₄OAc로 환원시켜 allyl (5*R*, 6*S*)-6-[(2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl]-penicillanate(17)를 46%의 수득률(2단계)로 얻었다. 화합물 17의 두개의 부분입체이성질체인 (8*S*)-이성질체(17a)와 (8*R*)-이성질체(17b)를 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하였으며 그 비율은 1:2였다. 한편 (8*S*)-이성질체와 (8*R*)-이성질체의 배위는 이들의 Mitsunobu 제거반응으로 생성된 (*Z*)-이성질체와 (*E*)-이성질체의 비율로부터 결정하였다(Scheme 4).

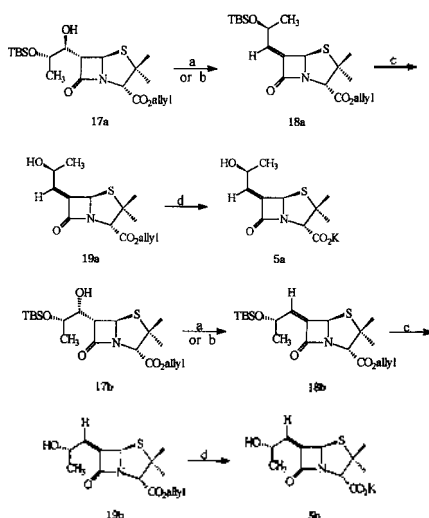
화합물 17a 또는 17b를 염화 메틸렌에서 DEAD 및 triphenylphosphine과 2시간 반응시켜 allyl (5*R*)-6-[(2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propylidene]penicillanate(18)의 (*Z*)-이성질체(18a)와 (*E*)-이성질체(18b)를 각각 13% 및 31%의 수득률로 얻었다. Mitsunobu 제거반응에서는 C-8 위치의 히드록시기의 배위에 따라 (*Z*)-이성질체와 (*E*)-이성질체가 입체특이적으로 생성되지만 그 수득률이 낮으므로 다른 제거방법인 mesylation-elimination 방법을^{8b} 사용하여 화합물 18을 얻고자 하였다.

화합물 17a 또는 17b를 -20 °C의 염화 메틸렌에서 triethylamine 존재하에 methanesulfonyl chloride와 20분간 반응시켜 mesylates를 얻은 다음 이들을 -20 °C의 염화 메틸렌에서 DBU와 20분간 반응시켜 화합물 18의 (*Z*)-이성질체와 (*E*)-이성질체의 혼합물을 각각 64% 및 74%의 수득률(2단계)로 얻었다. (*Z*)-이성질체(18a)와 (*E*)-이성질체(18b)는 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하였다. mesylation-elimination 반응에서는 C-8 위치의 히드록시기의 배위와 무관하게 (*Z*)-이성질체와 (*E*)-이성질체의 혼합물들이 얻어졌으며 (*E*)-이성질체가 우세하게 생성되었다. 즉 (8*S*)-이성질체(17a)의 제거반응에서는 (*Z*)-이성질체와 (*E*)-이성질체가 1:4의 비율로 얻어졌으며, (8*R*)-이성질체(17b)의 제

거반응에서는 (*Z*)-이성질체와 (*E*)-이성질체가 1:5의 비율로 얻어졌다. Mesylation-elimination 반응은 입체특이성은 없으나 Mitsunobu 제거반응에 비하여 수득률이 높다는 이점이 있다.

(*Z*)-이성질체(18a)와 (*E*)-이성질체(18b)의 구조는 화합물 10의 경우와 마찬가지로 C-8 위치의 비닐 양성자의 화학적 이동값과 C-5 위치의 양성자와의 allylic coupling constant로부터 결정하였다. (*Z*)-이성질체(18a)의 ¹H NMR 스펙트럼에서 C-8 위치의 비닐 양성자 신호는 6.22 ppm(*J*=1.2, 5.9 Hz)에서 이중이중선으로 관찰되었다. 한편 (*E*)-이성질체(18b)의 C-8 위치의 비닐 양성자 신호는 5.81 ppm(*J*=0.8, 8.8 Hz)에서 이중이중선으로 관찰되었다.

화합물 18a 또는 18b를 0 °C의 THF에서 5당량의 tetrabutylammonium fluoride(TBAF) 및 10당량의 아세트산과 24시간 반응시켜 *t*-butyldimethylsilyl 보호기가 제거된 allyl (5*R*)-6-[(2*S*)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(19)의 (*Z*)-이성질체(19a)와 (*E*)-이성질체(19b)를 각각 89% 및 93%의 수득률로 얻었다. 이어서 화합물 19a 또는 19b를 염화 메틸렌-아세트산 에틸 혼합용매에서 촉매량의 palladium tetrakis(triphenylphosphine) 및 triphenylphosphine 존재하에 potassium 2-ethylhexanoate와 2시간 반응시켜 알릴기가 제거된 화합물 5a 및 5b를 각각 95% 및 98%의 수득률로 얻었다(Scheme 5).



(a) PPh₃, DEAD, CH₂Cl₂, 0 °C, rt (stereospecific) (b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -20 °C ii. DBU, CH₂Cl₂, -20 °C (nonstereospecific, 18a+18b) (c) TBAF, AcOH, THF, 0 °C - rt (d) Pd(PPh₃)₄, PPh₃, potassium 2-ethylhexanoate, EtOAc-CH₂Cl₂, rt

Scheme 5.

실 험

IR 스펙트럼은 Bruker사의 IFS-48 FT-IR을 사용하여 얻었다. ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker사의 AMX 500, DPX 300, Varian사의 VXR-200S 및 Zeol사의 JNM-LA400, JNM-LA300 NMR 분광계를 사용하여 얻었다. 화학적 이동값은 TMS를 기준으로 $\delta(\text{ppm})$ 단위로, 짝지음 상수는 Hz 단위로 기록하였다. ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian사의 VXR-200, Bruker사의 DPX 300 및 Zeol사의 JNM-LA400을 사용하여 얻었다. 화학적 이동값은 TMS를 기준으로 $\delta(\text{ppm})$ 단위로 기록하였다. THF와 에테르는 benzophenone 및 나트륨과 함께, 염화 메틸렌은 CaH_2 와 함께 환류시킨 후 증류하여 사용하였다. 그 밖의 유기용매는 1급 시약을 재증류하여 사용하였다. 반응용 시약은 Aldrich사 제품과 Merck사 제품을 사용하였다.

Allyl (5R,6S)-6-[(2R)-1-hydroxy-2,3-isopropylidenedioxypropyl]penicillanate(9). -78°C 에서 allyl (5R)-6,6-dibromopenicillanate(33.9 g, 85.0 mmol)을 THF (250 mL)에 녹인 다음 질소 기류하에서 methylmagnesium bromide(THF, 3.0 M, 31.2 mL, 93.5 mmol)을 가하고 30분간 저었다. 2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde(13.7 g, 105 mmol)을 THF(50 mL)에 녹인 용액을 20분간에 걸쳐서 가하고 같은 온도에서 1시간 저은 후 포화 염화 암모늄 수용액을 가하여 반응을 중지시켰다. 반응용액을 아세트산 에틸(2×150 mL)로 추출하고 추출액을 증류수로 씻은 다음 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 에테르(300 mL)에 녹이고 증류수(100 mL)를 가하였다. 이 용액에 아연(13.9 g, 215 mmol) 및 아세트산 암모늄(16.4 g, 212 mmol)을 가하고 상온에서 12시간 저었다. 반응 혼합물을 걸러 아연을 제거하고 거름액을 에테르(2×100 mL)로 추출하였다. 추출액을 증류수로 씻은 후 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 아세트산 에틸-헥산(1:5) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피법으로 분리하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 수득물, 20.4 g(57%); ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.35(s, 3H, CH_3), 1.42(s, 3H, CH_3), 1.47(s, 3H, CH_3), 1.64(s, 3H, CH_3), 2.83(br s, 1H, CHOH), 3.45(dd, 1H, $J=1.7$,

5.5 Hz, H-6), 3.92(dd, 1H, $J=5.8$, 8.3 Hz, CHCH_2), 4.07(dd, 1H, $J=6.1$, 8.3 Hz, CHCH_2), 4.14(m, 2H, CHCHOH), 4.48(s, 1H, H-3), 4.66(m, 2H, allylic CH_2), 5.37(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.38(d, 1H, $J=1.7$ Hz, H-5), 5.90(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 167.3, 131.0, 119.2, 109.4, 76.3, 69.5, 68.0, 65.8, 65.5, 64.8, 63.4, 62.7, 32.1, 26.4, 26.1, 24.9; IR(KBr) 3463, 1773, 1749 cm^{-1} .

Allyl (5R)-6-[(2S)-2,3-isopropylidenedioxypropylidene]penicillanate(10). 0°C 에서 화합물 9(4.41 g, 11.2 mmol)와 triphenylphosphine(3.82 g, 14.6 mmol)을 염화 메틸렌(30 mL)에 녹이고 diethyl azodicarboxylate(2.12 mL, 13.4 mmol)를 가한 후 온도를 천천히 실온까지 올리고 2시간 저었다. 반응용액을 아세트산 에틸(2×150 mL)로 추출하고 추출액을 증류수로 씻은 후 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 아세트산 에틸-헥산(1:5) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 관크로마토그래피법으로 분리하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 전체 수득물, 2.93 g(74%).

(Z)-이성질체(10a): 수득물, 2.66 g(67%); ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.39(s, 3H, CH_3), 1.48(s, 3H, CH_3), 1.49(s, 3H, CH_3), 1.60(s, 3H, CH_3), 3.65(dd, 1H, $J=8.0$, 8.0 Hz, CHCH_2), 4.18(dd, 1H, $J=6.5$, 8.0 Hz, CHCH_2), 4.52(s, 1H, H-3), 4.67(m, 2H, allylic CH_2), 4.72(m, 1H, CHCH_2), 5.33(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.88(d, 1H, $J=1.1$ Hz, H-5), 5.92(m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.23(dd, 1H, $J=1.1$, 4.4 Hz, $\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 167.6, 142.5, 131.1, 125.0, 119.3, 110.2, 73.5, 70.3, 68.7, 68.2, 65.9, 64.6, 32.7, 26.5, 26.0, 25.6; IR(KBr) 1770, 1749 cm^{-1} .

(E)-이성질체(10b): 수득물, 0.27 g(7.0%); ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.39(s, 3H, CH_3), 1.45(s, 3H, CH_3), 1.48(s, 3H, CH_3), 1.58(s, 3H, CH_3), 3.69(dd, 1H, $J=6.5$, 8.5 Hz, CHCH_2), 4.22(dd, 1H, $J=6.5$, 8.5 Hz, CHCH_2), 4.50(s, 1H, H-3), 4.67(m, 2H, allylic CH_2), 5.24(m, 1H, CHCH_2), 5.33(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.67(br s, 1H, H-5), 5.88(dd, 1H, $J=0.7$, 4.3 Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 5.92(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 167.4, 143.1, 131.7,

131.0, 119.4, 110.0, 71.8, 70.2, 68.7, 67.1, 65.9, 65.3, 32.5, 26.6, 26.0, 25.4; IR(KBr) 1772, 1749 cm^{-1} .

Allyl (5R)-(Z)-6-[(2S)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate(11a). 상온에서 화합물 10a(422 mg, 1.20 mmol)를 메탄올(10 mL)에 녹인 후 증류수(90 mL)를 가했다. 여기에 촉매량의 5% 염산을 가하고 25 °C에서 24시간 저었다. 반응용액 중의 메탄올을 제거하고 아세트산 에틸(4×50 mL)로 추출한 후 유기층을 증류수로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 아세트산 에틸-헥산(1:1) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 수득물, 259 mg(69%); ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.59(s, 3H, CH_3), 3.24(br s, 2H, CHOHCH_2OH), 3.63(m, 2H, CHOHCH_2OH), 4.51 (s, 1H, H-3), 4.54(m, 1H, CHOHCH_2OH), 4.66(m, 2H, allylic CH_2), 5.32(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.87(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.95(s, 1H, H-5), 6.22(d, 1H, $J=3.9$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 167.9, 142.6, 131.0, 128.4, 119.5, 71.3, 70.4, 68.5, 66.1, 65.4, 64.7, 32.3, 26.1; IR(KBr) 3439, 1772, 1746 cm^{-1} .

(5S)-3-[(4R)-4-Allyloxycarbonyl-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]-5-hydroxymethyl-2-(5H)-furanone(12a 및 12b). 화합물 10b(530 mg, 1.50 mmol)를 메탄올(10 mL)에 녹인 후 증류수(60 mL)를 가했다. 여기에 촉매량의 5% 염산을 가하고 25 °C에서 24시간 저었다. 반응용액 중의 메탄올을 제거한 후 아세트산 에틸(4×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 증류수로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 용매를 제거하여 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 아세트산 에틸-헥산(1:3)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 연한 기름 모양의 액체를 얻었다. 전체 수득물, 338 mg(72%).

$R_f=0.29$ (ethyl acetate-hexane=2:1)인 이성질체: 수득물, 210 mg(45%); ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (s, 1H, NH), 1.27(s, 3H, CH_3), 1.63(s, 3H, CH_3), 3.05(br s, 1H, CH_2OH), 3.75(dd, 1H, $J=5.2$, 12.2 Hz, H-6), 3.82(s, 1H, H-4'), 3.96(dd, 1H, $J=3.8$, 12.2 Hz, H-6), 4.67(m, 2H, allylic CH_2), 5.05(m, 1H, H-5), 5.41(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.48(s,

1H, H-2'), 5.95(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.29(d, 1H, $J=2.2$ Hz, H-4); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 168.8, 145.3, 137.2, 131.2, 119.6, 81.8, 72.4, 66.0, 62.6, 59.8, 59.5, 27.9, 27.1; IR(KBr) 3400, 3332, 1745 cm^{-1} .

$R_f=0.19$ (ethyl acetate-hexane=2:1)인 이성질체: 수득물, 128 mg(27%); ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.34(s, 3H, CH_3), 1.63(s, 1H, NH), 1.68(s, 3H, CH_3), 2.95(br s, 1H, CH_2OH), 3.70(s, 1H, H-4'), 3.78(dd, 1H, $J=5.1$, 12.2 Hz, H-6), 3.96(dd, 1H, $J=3.9$, 12.2 Hz, H-6), 4.69(m, 2H, allylic CH_2), 5.10(m, 1H, H-5), 5.32(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.46(s, 1H, H-2'), 5.96(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.35(d, 1H, $J=3.4$ Hz, H-4); IR(KBr) 3500-3250, 1743 cm^{-1} .

(5S)-Dihydro-3-[(4R)-4-allyloxycarbonyl-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]-5-hydroxymethyl-2(3H)-furanone(13a 및 13b). 화합물 9(2.97 g, 8.0 mmol)를 메탄올(25 mL)에 녹인 후 증류수(100 mL)를 가하였다. 여기에 촉매량의 5% 염산을 가하고 24시간 저었다. 반응용액 중의 메탄올을 제거한 후 아세트산 에틸(4×50 mL)로 추출하였다. 추출액을 증류수로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 용매를 제거하여 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이 액체를 아세트산 에틸(60 mL)에 녹인 후 실리카겔(5.0 g)을 가하고 상온에서 12시간 저었다. 반응용액을 걸러 실리카겔을 제거한 후 거른액에서 용매를 제거하여 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 아세트산 에틸-헥산(2:1) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 전체 수득물, 1.65 g(62%).

$R_f=0.59$ (ether)인 이성질체: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.25(s, 1H, NH), 1.28(s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 3.15(dd, 1H, $J=5.6$, 8.5 Hz, H-3), 3.64(s, 1H, H-4'), 3.84(dd, 1H, $J=3.0$, 12.6 Hz, H-6), 4.01(dd, 1H, $J=2.9$, 12.6 Hz, H-6), 4.26(m, 1H, H-5), 4.49(m, 1H, H-4), 4.66(m, 2H, allylic CH_2), 4.98(d, 1H, $J=5.6$ Hz, H-2'), 5.40(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.92(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.2, 131.2, 119.8, 83.3, 72.5, 69.4, 66.2, 64.0, 60.7, 59.2, 54.9, 27.6, 26.9; IR(KBr) 3331, 1768, 1736 cm^{-1} .

$R_f=0.50$ (ether)인 이성질체: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.25(s, 1H, NH), 1.27(s, 3H, CH_3), 1.66

(s, 3H, CH₃), 3.05(dd, 1H, *J*=5.6, 9.0 Hz, H-3), 3.81(dd, 1H, *J*=3.9, 12.8 Hz, H-6), 3.88(s, 1H, H-4'), 3.99(dd, 1H, *J*=2.8, 12.8 Hz, H-6), 4.25(m, 1H, H-5), 4.58(m, 1H, H-4), 4.66(m, 2H, allylic CH₂), 5.24(d, 1H, *J*=5.6 Hz, H-2'), 5.35(m, 2H, CH₂=CH), 5.93(m, 1H, CH₂=CH).

Potassium (5*R*)-(Z)-6-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropylidene]penicillanate(4). 화합물 11a(99 mg, 0.32 mmol), palladium tetrakis(triphenylphosphine)(6.0 mg) 및 triphenylphosphine(6.0 mg)을 염화 메틸렌-아세트산 에틸(1:1, 2.0 mL) 혼합용매에 녹이고 potassium 2-ethylhexanoate(58 mg, 0.32 mmol)를 아세트산 에틸(0.5 mL)에 녹인 용액을 천천히 가했다. 이 용액을 상온에서 1시간 저온 후 에테르를 가하여 염을 침전시키고 원심분리하여 흰 색의 고체를 얻었다. 수득률, 52 mg(53%); ¹H NMR(200 MHz, D₂O) δ 1.41(s, 3H, CH₃), 1.48(s, 3H, CH₃), 3.56(m, 2H, CHOH-CH₂OH), 4.16(s, 1H, H-3), 4.44(m, 1H, CHOH-CH₂OH), 5.81(s, 1H, H-5), 6.25(d, 1H, *J*=4.6 Hz, CH=C); ¹³C NMR(50 MHz, D₂O-CD₃COCD₃) δ 174.8, 171.7, 140.5, 130.3, 73.4, 70.6, 67.6, 65.5, 64.4, 30.8, 26.2; IR(KBr) 3257, 1767 cm⁻¹.

Potassium (5*R*)-(Z)-6-[(2*S*)-2,3-isopropylidenedioxypropylidene]penicillanate(14a). 화합물 10a(132 mg, 0.37 mmol)와 potassium 2-ethylhexanoate(68.8 mg, 0.37 mmol)를 사용하여 화합물 4의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 101 mg(77%); ¹H NMR(200 MHz, D₂O) δ 1.29(s, 3H, CH₃), 1.39(s, 6H, 2CH₃), 1.46(s, 3H, CH₃), 3.64(dd, 1H, *J*=6.0, 6.0 Hz, CHCH₂), 4.21(dd, 1H, *J*=1.5, 6.0 Hz, CHCH₂), 4.16(s, 1H, H-3), 4.78(m, 1H, CHCH₂), 5.76(s, 1H, H-5), 6.26(d, 1H, *J*=5.4 Hz, CH=C); ¹³C NMR(50 MHz, D₂O-CD₃COCD₃) δ 164.9, 161.4, 131.1, 116.9, 101.2, 63.7, 63.6, 58.7, 57.7, 55.9, 21.4, 16.4, 16.1, 14.8; IR(KBr) 1752 cm⁻¹.

Potassium (5*R*)-(E)-6-[(2*S*)-2,3-isopropylidenedioxypropylidene]penicillanate(14b). 화합물 10b(102 mg, 0.29 mmol)와 potassium 2-ethylhexanoate(52.6 mg, 0.29 mmol)를 사용하여 화합물 4의 합성법과 같은 방법으로 합성하였다. 수득률, 80 mg(79%); ¹H NMR(200 MHz, CD₃OD) δ 1.34(s, 3H, CH₃), 1.39(s, 3H, CH₃), 1.53(s, 3H, CH₃), 1.56(s, 3H, CH₃),

3.64(dd, 1H, *J*=6.8, 8.3 Hz, CHCH₂), 4.15(m, 1H, CHCH₂), 4.20(s, 1H, H-3), 5.17(m, 1H, CHCH₂), 5.67(s, 1H, H-5), 5.87(d, 1H, *J*=8.5 Hz, CH=C); ¹³C NMR(50 MHz, CD₃OD) δ 174.5, 145.9, 132.8, 112.5, 86.0, 76.2, 74.6, 71.1, 69.1, 68.1, 33.6, 28.6, 28.2, 27.2; IR(KBr) 1750 cm⁻¹.

Allyl (5*R*, 6*S*)-6-[(2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl]penicillanate(17). -78 °C에서 allyl (5*R*)-6,6-dibromopenicillanate(12.3 g, 30.9 mmol)을 THF(110 mL)에 녹인 후 질소 기류하에서 methylmagnesium bromide(THF, 3.0 M, 10.4 mL, 31.2 mmol)을 20분간에 걸쳐 가하고 20분간 저었다. (2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propanal(5.8 g, 30.9 mmol)을 THF(30 mL)에 녹인 용액을 30분간에 걸쳐 가하고 -78 °C에서 40분간 저었다. 포화 염화 암모늄 수용액(540 mL)을 가하여 반응을 중지시킨 후 상온에서 30분간 저었다. 반응용액을 아세트산 에틸(2×200 mL)로 추출하고 추출액을 포화 소금물로 씻은 후 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이것을 에테르(150 mL)에 녹인 후 중류수(80 mL)를 가했다. 여기에 아연(8.06 g, 123 mmol)과 아세트산 암모늄(9.51 g, 123 mmol)을 가하고 24시간 저었다. 반응 혼합물을 걸러서 아연을 제거하고 용액을 에테르(3×70 mL)로 추출한 후 포화 소금물로 씻었다. 이것을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 용매를 제거하여 연한 노란 색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 이 액체를 아세트산 에틸-헥산(1:8) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 무색의 기름 모양의 액체인 allyl (5*R*,6*S*)-6-[(1*S*,2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl]penicillanate(17a)와 흰색 고체인 allyl (5*R*,6*S*)-6-[(1*R*,2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl]penicillanate(17b)를 얻었다. 전체 수득률, 6.03g (46%).

(1*S*,2*S*)-이성질체(17a): 수득률, 2.09 g(16%); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 0.13(m, 6H, 2CH₃), 0.18 (s, 9H, SiBu-*t*), 1.12(d, 3H, *J*=6.1 Hz, CHCH₂), 1.48(s, 3H, CH₃), 1.66(s, 3H, CH₃), 2.63(d, 1H, *J*=4.1 Hz, CHOH), 3.71(dd, 1H, *J*=4.5, 9.5 Hz, H-6), 4.10(m, 2H, CHCHOH), 4.41 (s, 1H, H-3), 4.66(m, 2H, allylic CH₂), 5.35(m, 2H, CH₂=CH), 5.47(d, 1H, *J*=4.5 Hz, H-5), 5.92(m,

1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 167.5, 131.1, 119.4, 71.8, 69.3, 65.9, 65.0, 63.6, 55.3, 31.3, 26.6, 25.7, 17.8, 17.2, -4.7, -4.8; IR(KBr) 3524, 1773, 1748 cm^{-1} .

(1R, 2S)-이성질체(**17b**): 수득률, 3.94 g(30%); ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 0.06(m, 6H, 2CH_3), 0.84(s, 9H, SiBu-*t*), 1.10(d, 3H, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 1.41(s, 3H, CH_3), 1.58(s, 3H, CH_3), 2.53(d, 1H, $J=5.4$ Hz, CHOH), 3.53(dd, 1H, $J=1.8, 5.1$ Hz, H-6), 3.75(dd, 1H, $J=5.1, 10.6$ Hz, CHOH), 3.83(m, 1H, CHCHOH), 4.46(s, 1H, H-3), 4.60(m, 2H, allylic CH_2), 5.22(d, 1H, $J=1.8$ Hz, H-5), 5.29(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.87(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 167.5, 131.2, 119.3, 73.6, 70.4, 69.7, 65.9, 64.8, 63.8, 32.7, 26.2, 25.8, 19.6, 17.9, -4.4, -4.8; IR(KBr) 3483, 1774, 1749 cm^{-1} .

Allyl (5R)-6-[(2S)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propylidene]penicillanate(**18**).

Mitsunobu 제거방법.

Allyl (5R)-(Z)-6-[(2S)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)propylidene]penicillanate(**18a**): 0°C에서 화합물 **17a** (142 mg, 0.33 mmol)와 triphenylphosphine(104 mg, 0.40 mmol)을 염화 메틸렌(5.0 mL)에 녹이고 질소 기류하에서 diethyl azodicarboxylate(0.058 mL, 0.36 mmol)를 2분간에 걸쳐 가한 후 24시간 저었다. 용매를 제거하고 아세트산 에틸-헥산(1:10) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 수득률, 18 mg(13%); ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 0.09(s, 6H, 2CH_3), 0.90(s, 9H, SiBu-*t*), 1.30(d, 3H, $J=6.6$ Hz, CHCH_3), 1.48(s, 3H, CH_3), 1.60(s, 3H, CH_3), 4.49(s, 1H, H-3), 4.50(m, 1H, CHCH_3), 4.67(m, 2H, allylic CH_2), 5.31(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.83(s, 1H, H-5), 5.92(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.22(dd, 1H, $J=1.2, 5.9$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 167.9, 138.9, 134.2, 131.2, 119.4, 70.3, 67.7, 66.8, 65.9, 65.2, 32.1, 25.9, 23.9, 18.1, -4.1, -4.8; IR(KBr) 1776, 1749 cm^{-1} .

Allyl (5R)-(E)-6-[(2S)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-propylidene]penicillanate(**18b**). 화합물 **17b**(271 mg, 0.63 mmol)를 사용하여 화합물 **18a**의 합성법과 같은 방법으로 합성하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었

다. 수득률, 80 mg(31%); ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 0.06(m, 6H, 2CH_3), 0.87(s, 9H, SiBu-*t*), 1.26(d, 3H, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 1.48(s, 3H, CH_3), 1.59(s, 3H, CH_3), 4.50(s, 1H, H-3), 4.66(m, 2H, allylic CH_2), 5.05(m, 1H, CHCH_3), 5.35(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.64(s, 1H, H-5), 5.81(dd, 1H, $J=0.8, 8.8$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 5.92(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 167.8, 138.6, 131.2, 120.1, 69.9, 67.6, 66.0, 65.0(2), 33.1, 26.1, 25.8, 24.5, 18.1, -4.5, -4.9; IR(KBr) 1769, 1751 cm^{-1} .

메실화-제거 방법.

-20°C에서 화합물 **17b**(357 mg, 0.83 mmol)를 염화 메틸렌(5.0 mL)에 녹인 후 질소 기류하에서 triethylamine(0.23 mL, 1.66 mmol)을 가하였다. 이어서 methanesulfonyl chloride(0.13 mL, 1.66 mmol)를 염화 메틸렌(2.0 mL)에 녹인 용액을 5분간에 걸쳐 가하고 같은 온도에서 20분간 저었다. 여기에 아세트산 에틸(50 mL)을 가하여 끓힌 후 포화 소금물(20 mL)로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. -20°C에서 이 액체를 염화 메틸렌(25 mL)에 녹인 후 DBU(0.19 mL, 1.25 mmol)를 염화 메틸렌(2.0 mL)에 녹인 용액을 5분간에 걸쳐 가하고 20분간 저었다. 여기에 아세트산 에틸(60 mL)을 가하여 끓힌 다음 15% 아세트산 수용액, 포화 소금물, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액, 증류수 순으로 씻고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 연한 노란 색의 액체를 얻었다. 이것을 아세트산 에틸-헥산(1:15) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 전체 수득률, 220 mg(64%); (Z)-이성질체(**18a**): 수득률, 46 mg(13%); (E)-이성질체(**18b**): 수득률, 174 mg(51%).

화합물 **17a**(505 mg, 1.18 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켜 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 전체 수득률, 356 mg(74%); (Z)-이성질체(**18a**): 수득률, 61 mg(13%); (E)-이성질체(**18b**): 수득률, 259 mg(61%).

Allyl (5R)-(Z)-6-[(2S)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(**19a**). 0°C에서 화합물 **18a**(93 mg, 0.23 mmol)를 THF(2.0 mL)에 녹인 후 tetrabutylammonium fluoride(THF, 1.0 M, 1.13 mL, 1.13 mmol)와 아세

트산(0.13 mL, 2.26 mmol)을 가하고 상온에서 24시간 저었다. 이 용액을 아세트산 에틸(2×5 mL)로 추출하고 추출액을 증류수로 씻은 후 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 제거하고 아세트산 에틸-헥산(1:3) 혼합용매를 용리액으로 사용하여 실리카겔 판크로마토그래피법으로 분리하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 수득물, 60 mg(89%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.37(d, 3H, $J=6.7$ Hz, CHCH_3), 1.48(s, 3H, CH_3), 1.60(s, 3H, CH_3), 1.80(s, 1H, CHOH), 4.52(s, 1H, H-3), 4.62(dd, 1H, $J=4.3$, 6.7 Hz, CHOHCH_3), 4.68(m, 2H, allylic CH_2), 5.33(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.93(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.94(s, 1H, H-5), 6.23(d, 1H, $J=4.3$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 167.9, 140.4, 132.9, 131.2, 119.5, 70.4, 68.4, 66.5, 66.0, 64.6, 32.7, 26.1, 23.0; IR(KBr) 3446, 1771, 1739 cm^{-1} .

Allyl (5R)-(E)-6-[(2S)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(19b). 화합물 18b(35.8 mg, 0.087 mmol)를 사용하여 화합물 19a의 합성법과 같은 방법으로 합성하여 무색의 기름 모양의 액체를 얻었다. 수득물, 24 mg(93%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.34(d, 3H, $J=6.7$ Hz, CHCH_3), 1.49(s, 3H, CH_3), 1.61(s, 3H, CH_3), 3.35(s, 1H, CHOH), 4.51(s, 1H, H-3), 4.67(m, 2H, allylic CH_2), 4.78(m, 1H, CHOHCH_3), 5.33(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.67(s, 1H, H-5), 5.92(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.03(d, 1H, $J=5.8$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 167.5, 139.3, 139.1, 131.1, 119.5, 70.0, 67.1, 66.3, 65.8, 65.3, 32.6, 26.0, 23.1; IR(KBr) 3446, 1768, 1739 cm^{-1} .

Potassium (5R)-(Z)-6-[(2S)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(5a). 화합물 19a(53 mg, 0.18 mmol), potassium 2-ethylhexanoate(39 mg, 0.21 mmol), triphenylphosphine(5.0 mg) 및 palladium tetrakis(triphenylphosphine)(5.0 mg)을 염화 메틸렌-아세트산 에틸(1:1, 2.0 mL)의 혼합용매에 녹이고 상온에서 2시간 저었다. 이 용액에 에테르(10 mL)를 가하여 염을 침전시키고 원심분리하여 연한 노란 색의 고체를 얻었다. 수득물, 50 mg(95%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 1.22(d, 3H, $J=6.7$ Hz, CHCH_3), 1.39(s, 3H, CH_3), 1.47(s, 3H, CH_3), 4.14(s, 1H, H-3), 4.45(m, 1H, CHOHCH_3), 5.80(s, 1H, H-5), 6.24(d, 1H, $J=5.1$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, D_2O) δ 175.8, 172.9,

138.8, 135.2, 74.1, 68.0, 66.6, 66.3, 31.6, 26.9, 22.5; IR(KBr) 3255, 1777, 1603 cm^{-1} .

Potassium (5R)-(E)-6-[(2S)-2-hydroxypropylidene]penicillanate(5b). 화합물 19b(87 mg, 0.29 mmol)를 사용하여 화합물 5a의 합성법과 같은 방법으로 합성하여 연한 노란 색의 고체를 얻었다. 수득물, 84 mg(98%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 1.20(d, 3H, $J=7.1$ Hz, CHCH_3), 1.38(s, 3H, CH_3), 1.46(s, 3H, CH_3), 4.16(s, 1H, H-3), 4.79(m, 1H, CHOHCH_3), 5.57(s, 1H, H-5), 5.93(d, 1H, $J=8.0$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, D_2O) δ 175.8, 171.7, 139.5, 138.6, 73.9, 67.5, 66.3, 65.2, 32.3, 26.7, 22.8; IR(KBr) 3408, 1743, 1604 cm^{-1} .

이 논문은 1998년 한국학술진흥재단의 학술연구비에 의하여 지원되었으며 이에 대하여 사의를 표합니다.

인용문헌

- Pratt, R. F. In *The Chemistry of β -Lactams*; Page, M. I., Ed.; Blackie Academic & Professional: London, UK, 1992; p 229.
- (a) Tanaka, K.; Shoji, J.; Terui, Y.; Tsuji, N.; Kondo, E.; Mayama, M.; Kawamura, Y.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Yoshida, T. *J. Antibiotics* 1981, 34, 909. (b) Murakami, K.; Doi, M.; Yoshida, T. *J. Antibiotics* 1982, 35, 39.
- Arisawa, M.; Then, R. L. *J. Antibiotics* 1982, 35, 1578.
- Brenner, D. G.; Knowles, J. R. *Biochemistry* 1984, 23, 5839.
- Adam, S.; Then, R. L.; Angehrn, P. *J. Antibiotics* 1987, 40, 108.
- Clayton, I. P. *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2123.
- Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L.; Vianco, C. S. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4056.
- (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1. (b) Basker, M. J.; Osborne, N. F. *J. Antibiotics* 1990, 43, 70.
- Ona, H.; Uyeo, S.; Motokawa, K.; Yoshida, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 4346.
- Davis, A. M.; Jones, M.; Page, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1991, 1219.
- Hoffman, W. F.; Hall, R. F.; Grant, J. A.; Holden, K. G. *J. Med. Chem.* 1978, 21, 413.
- Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5180.