

C-2 위치에 5'-Ethoxycarbonylmethoxy(hydroxy)iminopyrrolidinylthio Group 을 가진 1 β -Methylcarbapenems 의 합성과 생물학적 성질

오창현* · 안수현* · 백대진** · 홍준희 · 고옥현#

*한국과학기술연구원, **한서대학교 화학과, 조선대학교 약학대학
(Received December 10, 2003; Revised December 15, 2003)

Synthesis and Biological Properties of 1 β -Methylcarbapenems with 5'-Ethoxycarbonylmethoxy(hydroxy)iminopyrrolidinylthio Group at C-2 Position

Chang-Hyun Oh*, Su Hyun An*, Daejin Baek** Joon Hee Hong and Ok Hyun Ko#

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, Korea

*Medicinal Chemistry Research Center, Korea Institute of Science and Technology, Seoul, Korea

**Department of Chemistry, Hanseo University, Seosan, Korea

Abstract — Synthesis of (1*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-2-[(3*S*,5*S*)-5-(2-ethoxycarbonyl-1-methoxy(hydroxy)iminoethyl)pyrrolidine-3-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acids (**10a,10b**) were described. Methyl(2*S*,4*S*)-4-tritylthio-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (**1**) was prepared from *trans*-4-hydroxy-*L*-proline with (2*S*,4*R*)-absolute configuration as starting material. (2*S*,4*S*)-1-allyloxycarbonyl-2-(2-ethoxycarbonyl-hydroxy(methoxy)iminoethyl)-4-mercapto-pyrrolidines (**6,7**) were obtained from the tritylthio compound (**1**). (1*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-2-[(3*S*,5*S*)-5-(2-ethoxycarbonyl-1-methoxy(hydroxy)iminoethyl)pyrrolidine-3-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acids (**10a,10b**) were obtained by the coupling reaction with carbapenem diphenylphosphates (**8**) and pyrrolidine-thiol moiety (**6,7**). Their *in vitro* antibacterial activities against both Gram-positive and Gram-negative were tested. Compounds (**10a,10b**) showed potent antibacterial activity except *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords □ 1 β -methylcarbapenems, pyrrolidine, *trans*-4-hydroxy-*L*-proline

광범위 항균 spectrum과 강력한 항균력을 가진 imipenem,¹⁾ panipenem,²⁾ meropenem,³⁾ biapenem, BO-2727⁴⁾ 그리고 S-4661⁵⁾ 등이 보고 되었다. 그러나 G(+)-bacteria에서는 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)과 G(-)-bacteria인 *Pseudomonas aeruginosa* 등은 이들 약에 대해서 효과가 대체로 낮다. Carbapenem 구조의 C-1 β 위치에 methyl과 C-2 위치에 pyrrolidine-3-ylthio group은 항균력과 renal dehydropeptidase-1(DHP-1)에 대한 안정성을 증가시키는 group이다.⁵⁻⁷⁾ 본 저자들은 보다 강력한 항균제를 얻기 위해서 pyrrolidine의 5번 위치에 약리 활성이 기대되는 ethoxycarbonyl-methoxy(hydroxy)imino moiety을 도입한 새로운 carbapenem 항균제를 합성하여 Gram(+)과 Gram(-)균에 대하여 항균력을 측정하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich사와 Fluka사의 것을 사용하였고, 무수 dichloromethane, benzene 그리고 pyridine은 CaH₂을 이용하여 증류하여 사용하였다. 무수 tetrahydrofuran(THF)은 Na와 benzophenone로 부터 증류하여 즉시 사용하였다. 모든 반응은 N₂ gas 가류하에 실시하였다. 융점측정은 Thomas-Hoover apparatus를 사용 하였으며 이에 대한 보정은 하지않았다. NMR spectra는 Varian Gemini 300 spectrometer 사용하여 tetramethylsilane(TMS)을 내부표준물질로 사용 하였다. UV spectra는 Hewlett Packard 8451A를 사용하였다. 박층크로마토그래피(TLC)는 silica gel(Kieselgel 60F254, Merck)을 사용하였고, 칼람크로마토그래피는 Kieselgel 60(230~400 mesh, Merck)를 사용하였다.

(2*S*,4*S*)-4-Tritylthio-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid(**2**) - 화합물(**1**)(48.7 g, 0.10 mol)을 MeOH

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-230-6375 (팩스) 062-222-5414
(E-mail) ohgo@chosun.ac.kr

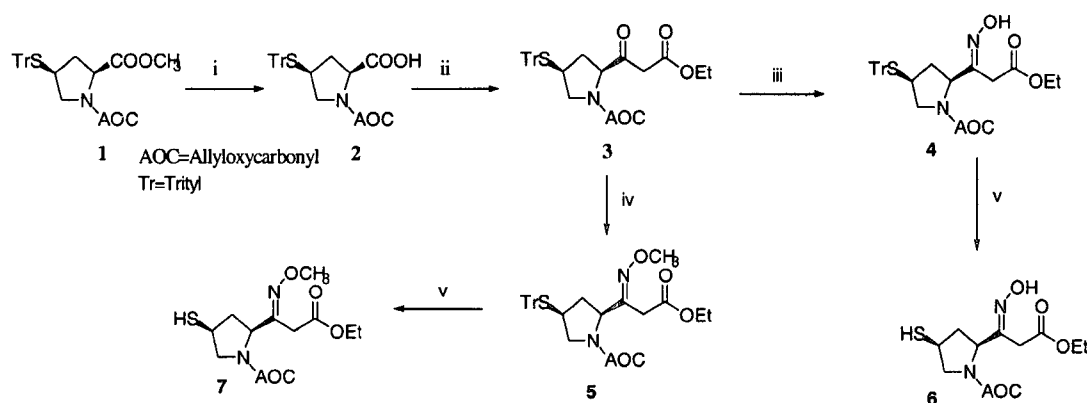
(500 ml)에 가한 용액에 4 N NaOH(38 ml, 0.15 mol)을 0°C에서 서서히 가하여 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 4 N HCl(38 ml)로 중화하고 감압농축하여 잔유물에 물(300 ml)와 EtOAc(200 ml)의 혼합용매에 가하였다. 생성된 침전을 여과하고 물로 세척하여 상온에서 진공건조하여 백색결정으로 화합물 2를(39.4 g, 83.2%)을 얻었다. mp 202-203°C (dec.); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.98 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.55 (br s, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 5.25 (m, 2H), 7.27 (m, 9H), 7.47 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 29.3, 29.6, 50.2, 57.4, 58.7, 67.2, 115.9, 125.8, 128.4, 129.4, 134.9, 143.0, 160.2, 171.2.

(2S,4S)-1-Allyloxycarbonyl-2-(2-ethoxycarbonylacetyl)-4-tritylsulfonyl-pyrrolidine(3) – 화합물(2)(14.4 g, 0.03 mole)을 THF에 용해시키고 질소가스하에서 1,1-carbonyldiimidazole(CDI)(6 g, 0.036 mole)을 적가한 후에 실온에서 30분간 교반하였다. 아래와 같이 만든 magnesium salt의 THF 용액을 천천히 적가하고 5시간 동안 50°C에서 가열 환류시켰다. 이 용액을 여과하고, 여액을 EtOAc(150 ml)와 물(100 ml), brine으로 세척하여 유기층을 취하여 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하여 노란색의 화합물 3을(6.78 g, 41.6%)을 얻었다. Magnesium salt 화합물은 diethyl malonate(10 g, 0.06 mole)을 EtOH에 용해 시킨 후에 질소가스 하에서 KOH(3.5 g, 0.06 mole)와 EtOH을 적가한 뒤 실온에서 1시간 교반 후 24시간 가열 환류시켰다. 빙욕상에서 냉각하여 생성된 화합물을 여과하여 얻은 화합물을 THF에 용해하여 MgCl_2 (5.8 g)을 가하여 5시간 50°C에서 가열 환류시킨 후 다시 실온에서 24시간 교반하였다. mp 196-198°C (dec.); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 1.25 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.92 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.55-3.62 (br s, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.33 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.65 (d, 2H, $J=6.4$ Hz), 5.64 (m, 2H), 5.97 (m, 1H), 7.28 (m, 9H), 7.52 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.4, 28.1, 29.6, 39.4, 51.2, 57.4, 59.7, 63.1, 67.2, 115.9, 125.8, 128.4, 129.4, 134.9, 143.0, 160.2, 170.6, 208.1.

(2S,4S)-1-Allyloxycarbonyl-2-(2-ethoxycarbonyl-1-hydroxyimino-ethyl)-4-tritylsulfonyl-pyrrolidine(4) – 화합물(3)(1.5 g, 2.76 mmol)을 ethanol에 용해시킨 후에 hydroxylamine(50%)(0.19 ml, 3.034 mmol)을 적가한 후에 실온에서 10시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후 ethanol을 감압증류하여 제거한 뒤 실리카겔 컬럼(EtOAc : hexane=1 : 2)을 하여 노란색 화합물(4)(1.1 g, 71.4%)을 얻었다. mp 167-169°C (dec.); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.88 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.45-3.55 (br s, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.22 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.59 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 5.25 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 7.29 (m, 9H), 7.51 (m, 6H), 9.68 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 13.6, 28.0, 29.9, 51.2, 52.8, 59.7, 63.4, 67.0, 115.2, 125.7, 128.5, 129.9, 135.0, 143.2, 161.2, 165.5, 170.6.

(2S,4S)-1-Allyloxycarbonyl-2-(2-ethoxycarbonyl-1-methoxyimino-ethyl)-4-tritylsulfonyl-pyrrolidine(5) – 화합물(3)(1.6 g, 2.94 mmol)을 pyridine으로 용해시키고 methoxylamine hydrochloride(25%)(0.17 ml, 4.41 mmol)을 적가한 후에 13시간 동안 60°C로 가열 환류 시켰다. 반응이 종결하면 pyridine을 감

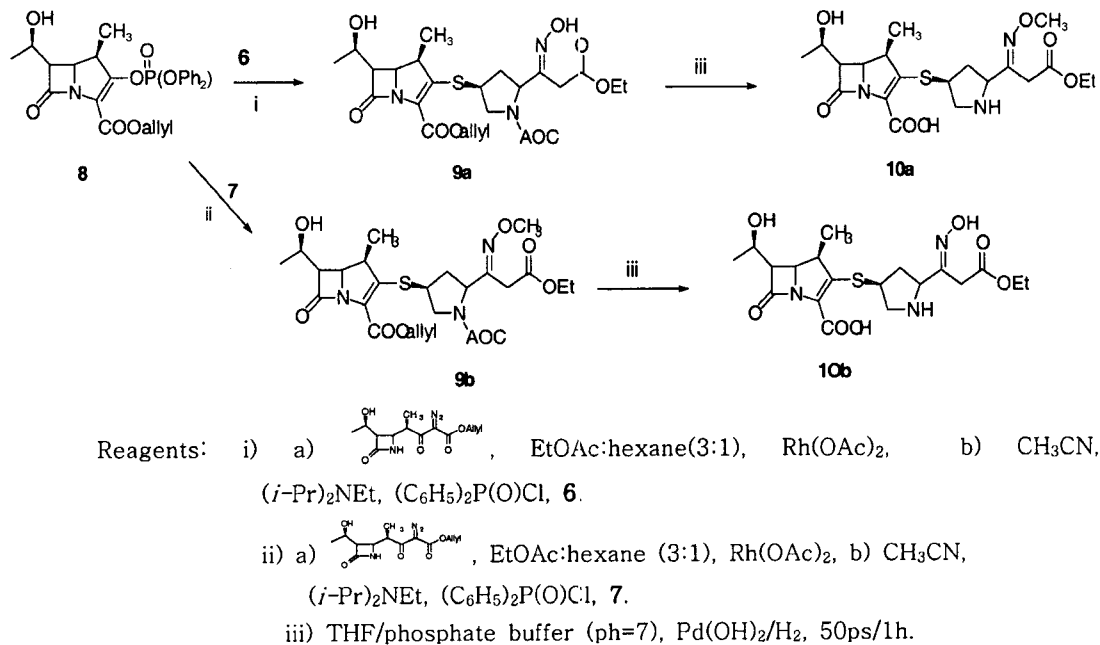


Reagents: i) MeOH, 4N-NaOH, 5h/rt. ii) a) THF, 1,1-carbonyldiimidazole

b) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}=\text{N}-\text{Mg}^+$, 5h/50°C. iii) EtOH, H_2NOH , 10h/rt.

iv) pyridine, CH_3ONH_2 , HCl, 13h/60°C. v) CF_3COOH , $(\text{Et})_3\text{Si}$, 30h/0°C, NaHCO_3 .

Scheme 1 – Synthesis of key intermediate 6 and 7.



Scheme 2 – Synthesis of target compounds 10a and 10b.

압증류로 제거한 후 EtOAc에 녹여 water와 brine으로 세척하고, 유기용매를 취하여 MgSO₄로 건조한 후 감압증류하였다. 실리카겔 컬럼(EtOAc : hexane=1 : 3) 을 하여 얻은 노란색의 화합물 (5)(1.0 g, 59.5%)을 얻었다. mp 172-175°C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.88 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.45-3.55 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.14 (q, 2H, J=7.1 Hz), 4.51 (d, 2H, J=5.9 Hz), 5.23 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 7.26 (m, 9H), 7.46 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.7, 28.1, 30.1, 51.3, 53.0, 55.3, 59.9, 63.5, 67.1, 114.7, 126.0, 128.1, 130.4, 135.2, 143.6, 160.9, 165.2, 171.7.

(2S,4S)-1-Allyloxycarbonyl-2-(2-ethoxycarbonyl-1-hydroxyimino-ethyl)-4-mercapto-pyrrolidine(6) – 화합물(4) (1.1 g, 1.97 mmol)을 CH₂Cl₂ 50 ml에 가하여 얼음중탕 하에서 trifluoroacetic acid(2 ml)와 triethylsilane(0.35 ml, 2.167 mmol)을 적가한 후에 30분 동안 교반하였다. 반응이 종결하면 질소가스로 CH₂Cl₂을 제거하고, NaHCO₃로 중화시킨 후에 EtOAc와 H₂O로 추출하여 유기층을 H₂O과 brine으로 세척한 후에 유기용매를 취하여 MgSO₄로 건조한 후 감압증류하였다. 실리카겔 컬럼(EtOAc : hexane=2 : 1)을 하여 화합물(6)(0.374 mg, 60%)을 얻었다. mp 169-172°C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.90 (m, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.40-3.48 (br s, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.22 (q, 2H, J=7.2 Hz), 4.51 (d, 2H, J=6.2 Hz), 5.20 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 9.71 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ

13.4, 27.1, 28.0, 29.4, 52.2, 54.8, 59.2, 63.4, 67.0, 115.6, 136.9, 159.3, 164.7, 171.5.

(2S,4S)-1-Allyloxycarbonyl-2-(2-ethoxycarbonyl-1-methoxyimino-ethyl)-4-mercapto-pyrrolidine(7) – 화합물(5) (1 g, 1.75 mmol)을 CH₂Cl₂(50 ml)에 가하여 얼음중탕 하에서 trifluoroacetic acid(2 ml)와 triethylsilane(0.3 ml, 1.92 mmol)을 적가한 후에 30분 동안 교반하였다. 반응이 종결하면 질소가스로 CH₂Cl₂을 제거하고, NaHCO₃로 중화시킨 후에 EtOAc와 H₂O로 추출하여 유기층을 H₂O과 brine으로 세척한 후에 유기용매를 취하여 MgSO₄로 건조한 후 감압증류하였다. 실리카겔 컬럼(EtOAc : hexane=1 : 1)을 하여 화합물(7)(335 mg, 58%)을 얻었다. mp 186-190°C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.91 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.34-3.43 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.15 (q, 2H, J=7.2 Hz), 4.43 (d, 2H, J=6.2 Hz), 5.43 (m, 2H), 5.97 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13.1, 27.5, 29.3, 29.6, 52.5, 54.7, 59.7, 67.5, 115.2, 137.6, 159.7, 164.2, 171.0.

Allyl(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(3S,5S)-5-(2-ethoxycarbonyl-1-hydroxyimino-ethyl)-1-(allyloxycarbonyl)-pyrrolidine-3-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate(9a) – (3S,4R)-3-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-[(1R)-1-methyl-3-diazo-3-allyl-2-oxopropyl]azetidid-2-one⁸⁾(300 mg, 0.36 mmol)을 EtOAc : hexane=3 : 1(10 ml)로 용해시키고 촉매로 Rhodium acetate(10 mg)를 넣은 후에 60°C로 1시간 동안 가

열 환류 시켰다. 반응이 종결하면 용매를 감압증류하여 제거하여 거품형태의 1β-methylbicyclic keto ester인 allyl(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-oxo-carbapenam-3-carboxylate⁸⁾을 얻고 여기에 acetonitrile(10 mg)로 용해시키고 얼음중탕 하에서 염기성인 *N,N*-diisopropyl ethylamine(0.1 ml, 0.54 mmol)을 적가한 후에 diphenylchlorophosphate(0.1 ml, 0.54 mmol)을 가하여 2시간 동안 교반하여 화합물(8)을 얻은 후 여기에 티올화합물(6)(114 mg, 0.36 mmol)을 acetonitrile(5 ml)에 녹힌 용액을 가하여 6시간 동안 교반한 후 유기용매를 감압증류하여 제거하고 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc : acetone=2 : 1)을 하여 화합물(9a)(80 mg, 40.1%)을 얻었다. mp 188-191°C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.31-1.37 (dd, 6H, *J*=12.2, 6.6 Hz), 1.98 (br s, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.45 (d, 2H, *J*=9.6 Hz), 3.79-3.96 (br s, 2H), 4.01-4.18 (m, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.51-4.64 (br s, 4H), 5.32-5.48 (m, 4H), 5.90-5.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.3, 13.2, 19.5, 27.1, 27.6, 34.2, 39.7, 42.0, 52.1, 52.6, 59.1, 66.2, 67.1, 70.4, 112.0, 115.4, 137.3, 137.5, 139.2, 159.1, 164.6, 165.0, 171.1, 172.9.

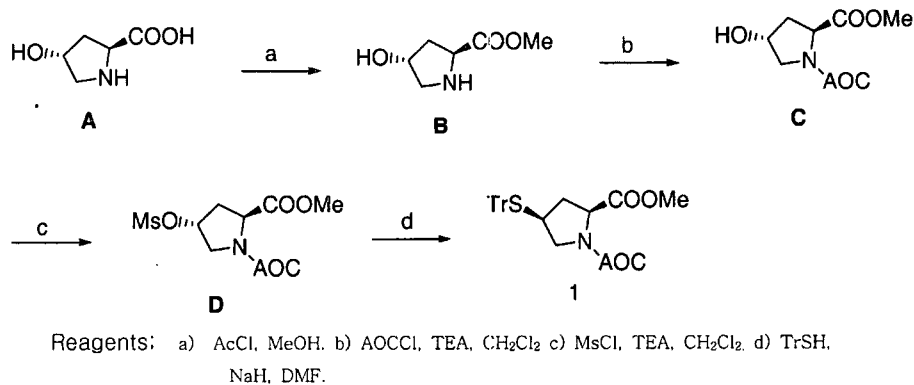
Allyl(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(3S,5S)-5-(2-ethoxycarbonyl-1-methoxyimino-ethyl)-1-(allyloxycarbonyl)-pyrrolidine-3-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylate(9b) - (3S,4R)-3-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-[(1R)-1-methyl-3-diazo-3-allyl-2-oxopropyl]azetidin-2-one(300 mg, 0.36 mmol)을 EtOAc : hexane=3 : 1(10 ml)로 용해시키고 촉매로 Rhodium acetate(10 mg)를 넣은 후에 60°C로 1시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응후 용매를 감압증류하여 제거하여 거품형태의 1β-methylbicyclic keto ester인 allyl(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-oxo-carbapenam-3-carboxylate을 얻고 여기에 acetonitrile(10 ml)로 용해시키고 얼음중탕 하에서 염기성인 *N,N*-diisopropylethylamine(0.15 ml, 0.54 mmol)을 적가한 후에 diphenyl chlorophosphate(0.1 ml, 0.54 mmole)을 가하여 2시간 동안 교반한 후 화합물(7)(132 mg, 0.40 mmol)을 acetonitrile(5 ml)에 용해시킨 것을 가하고 6시간 동안 교반한 후 유기용매를 감압증류하여 제거하고 잔사를 실리카겔 컬럼 (EtOAc : acetone=1 : 3)을 하여 화합물(9b)(75 mg, 36.3%)을 얻었다. mp 194-196°C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.29-1.35 (dd, 6H, *J*=12.6, 6.8 Hz), 1.95 (br s, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.41 (d, 2H, *J*=9.4 Hz), 3.74-3.90 (br s, 5H), 3.98-4.12 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.44-4.49 (br s, 4H), 5.28-5.34 (m, 4H), 5.67-5.71 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.4, 13.5, 19.7, 27.2, 27.9, 34.0, 40.0, 42.2, 52.3, 52.7, 55.3, 59.2, 66.5, 67.3, 70.5, 112.2, 115.0, 137.5, 137.6, 139.8, 159.3, 164.9, 165.1, 170.6, 173.2.

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(3S,5S)-5-(2-ethoxycarbonyl-1-hydroxyimino-ethyl)pyrrolidine-3-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid(10a) - 화합물(9a) (0.24 g, 0.38 mmole)와 Pd(OH)₂ (20%)(0.1 g)을 THF/phosphate buffer(pH=7)(1 : 1, 10 ml each)에 용해시키고 50 psi에서 1시간 동안 수소화 반응시켰다. 반응물을 celite로 여과하고 H₂O (2×10 ml)로 세척하였다. 여액을 Et₂O(2×20 ml)로 세척한후 냉동건조하여 황색결정을 얻었다. DiaionHP-20컬럼(elute 2%THF in H₂O)으로 UV 298 nm 파장에 흡수되는 분획을 취하였다. 취한 분획을 냉동건조하여 백색결정(10a)(32.0 mg, 17.9%)을 얻었다. mp 196-199°C (dec.); UV λ_{max}: 298 nm. ¹H NMR (D₂O) δ 1.06 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 1.15 (d, 3H, *J*=5.7 Hz), 1.29 (t, 3H, *J*=6.1 Hz), 2.04 (br s, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.01-3.13 (br s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.70 (br s, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.15 (q, 2H, *J*=6.1 Hz), 4.51 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.1, 13.7, 19.7, 27.5, 30.4, 37.1, 39.6, 42.3, 52.3, 52.9, 55.3, 55.9, 59.3, 66.6, 109.4, 137.5, 139.2, 143.2, 164.0, 170.1, 171.3, 172.9.

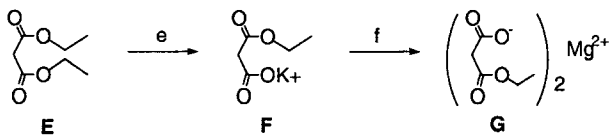
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(3S,5S)-5-(2-ethoxycarbonyl-1-methoxyimino-ethyl)pyrrolidine-3-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid(10b) - 화합물 10a의 제법을 이용하여 화합물 10b를 합성하였다. yield: 21.5%, UV λ_{max}: 298.5 nm; mp 200-203°C (dec.); ¹H NMR (D₂O) δ 1.09 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 1.17 (d, 3H, *J*=5.7 Hz), 1.31 (t, 3H, *J*=6.1 Hz), 2.06 (br s, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.00-3.12 (br s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, *J*=6.1 Hz), 4.56 (bs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 11.2, 13.5, 19.8, 27.3, 30.6, 37.3, 39.8, 42.0, 52.4, 53.1, 56.0, 59.1, 66.7, 109.5, 137.4, 139.3, 143.4, 164.7, 169.7, 171.8, 173.4.

결과 및 고찰

출발물질로 사용한 methyl(2S,4S)-4-tritylthio-1-(allyloxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid(1)은 Scheme 3과 같이 합성하여 사용하였다. *trans*-4-Hydroxy-*L*-proline(A)을 MeOH에 용해시킨 뒤 AcCl(acetyl chloride)을 적가하여 8시간동안 가열환류하고 냉각시켜서 용매를 약간 감압증류하고 diethyl ether로 재결정하여 메틸에스테르로 변환된 화합물(B)을 얻었다. 화합물(B)을 MeOH에 용해시키고 염기성인 TEA(Triethylamine)을 적가한 다음 allyl chloroformate를 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응이 종결되면 EtOAc와 H₂O로 추출하여 화합물(C)을 얻었다. 화합물(C)을 CH₂Cl₂(methylene chloride)로 용해시키고 THF를 적가한 후에 MsCl(methane sulfonyl chloride)를 얼음중



Scheme 3 – Synthesis of starting material 1.



Scheme 4 – Synthesis of starting material G.

탕하에서 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응이 끝나면 CH₂Cl₂와 H₂O로 추출하여 메실기를 도입한 화합물(D)를 얻었다. 화합물(1)를 얻기위해선 우선 얼음중탕 하에서 정제된 DMF(dimethylformamide)를 냉각시키고 NaH(sodium hydride)를 가한 후 TrSH(triphenylmethyl mercaptan)을 적가하고 30분간 교반한다. 그리고 화합물(D)를 DMF에 용해시킨 후에 위에 만들어진 혼합물에 천천히 적가하고 같은 온도에서 3시간 교반한다. 반응이 종결하면 HCl로 중화시키고 EtOAc와 H₂O로 추출하였다. EtOAc층을 MgSO₄로 건조하여 실리카겔 칼럼크로마토그래피로 정제하여 사용하였다. Magnesium salt 화합물(G)는 Scheme 4와 같은 방법으로 합성하여 사용하였다.

즉, diethyl malonate(E)(10 g, 0.06 mol)을 ethanol에 용해시킨 후에 질소가스 하에서 KOH(3.5 g, 0.06 mol)와 ethanol을 적가하였다. 실온에서 1시간 교반시킨 후에 하루 동안 가열 환류시켜 화합물(F)을 얻었다. 화합물(F)을 THF로 용해시키고 MgCl₂(5.8 g)을 넣은 후에 5시간 동안 50°C에서 가열환류시킨 후 온도를 실온으로 낮추고 하루동안 교반시켜 magnesium salt 화합물(G)를 얻었다. 화합물(2)은 methyl ester 화합물(1)을 MeOH에 용해시키고 4 N NaOH(sodium hydroxide)를 적가하여 1시간 동안 교반한 후 HCl로 중화하고 감압증류하여 MeOH를 제거하고 EtOAc와 H₂O로 추출하여 acid 화합물(2)을 얻었다. Acid 화합물(2)을 THF로 용해시키고 질소가스하에서 CDI(1,1-carbonyl diimidazole)을 적가한 후 실온에서 30분간 교반 후 위에서 만든 magnesium salt 화합물(G)를 적가하여 5시간 동안 50°C에서 가열환류시켰다. 반응이 종결하면 이 용액을 여과하고 EtOAc와

H₂O로 추출하여 베타케토에스터 화합물(3)을 41.6%의 수율로 얻었다.

화합물(3)을 ethanol에 용해시킨 후에 hydroxylamine을 가한 후에 실온에서 10시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후에 ethanol을 감압증류로 제거하여 옥심화합물(4)를 얻었다. 화합물(4) 트리틸기를 제거하기위해 얼음중탕 하에서 trifluoroacetic acid와 triethyl silane을 적가한 후에 30분 동안 교반하였다. 반응이 종결하면 질소가스로 CH₂Cl₂을 제거하고 NaHCO₃로 중화시킨 후에 EtOAc와 H₂O로 추출하여 티올 화합물(6)을 얻었다. 화합물(3)을 pyridine으로 용해시킨 후에 methoxylamine hydrochloride를 적가한 후에 13시간 동안 60°C로 가열 환류 시킨다. 반응이 종결하면 pyridine을 감압증류로 제거한 후 EtOAc와 H₂O로 추출하여 메톡시화합물(5)을 얻었다. 화합물(5)의 트리틸을 제거하기위해 얼음중탕 하에서 trifluoroacetic acid와 triethyl silane을 적가한 후에 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 질소가스로 CH₂Cl₂을 제거하고 NaHCO₃로 중화시킨 후에 EtOAc와 H₂O로 추출하여 티올 화합물(7)을 얻었다. 화합물(8)은 이미 알려진 방법⁸⁾에 의하여 합성하여 사용하였다. 즉, (3S,4R)-3-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-[(1R)-1-methyl-3-diazo-3-allyloxycarbonyl-2-oxopropyl]azetidin-2-one을 EtOAc : Hexane=3 : 1로 용해시키고 촉매로 Rhodium acetate를 넣은 후에 60°C로 1시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응이 종결하면 용매를 감압증류하여 제거하고 잔유물을 acetonitrile로 용해시키고 얼음중탕 하에서 염기성인 N,N-diisopropyl ethyl amine을 적가한 후에 diphenyl chlorophosphate를 적가하고 2시간 동안 교반시켜 포스페이트 화합물(8)을 얻었다.

이 포스페이트 화합물(8)에 염기성인 N,N-diisopropyl ethyl amine을 적가한 후에 티올 화합물(6)과 (7)을 적가하고 6시간 동안 교반하여 짝지음 반응시켜 화합물(9a)와 화합물(9b)을 각각 40.1%와 36.3%의 수율로 얻었다. 화합물(9a)와 화합물(9b)을 THF/phosphate buffer(ph=7) 용액에서 Pd(OH)₂ 촉매를 사용하여 수소화반응으로 탈allyl 기화 한 후 DianionHP-20 컬럼으로 UV 298 nm 파장의 흡수되는 분획을 취하여 냉동건조하여 화합

Table I – The antibacterial activities of the synthesized compounds ($\mu\text{g/ml}$)

Strains	10a	10b	Imipenem	Meropenem
<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A	0.004	0.007	0.004	0.013
<i>Streptococcus pyogenes</i> 77A	0.098	0/098	0.002	0.013
<i>Streptococcus faecium</i> MD 8b	3.125	3.125	0.781	6.250
<i>Staphylococcus aureus</i> SG 511	0.025	0.025	0.013	0.098
<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.049	0.049	0.013	0.195
<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.025	0.025	0.007	0.049
<i>Escherichia coli</i> 078	0.049	0.049	0.098	0.025
<i>Escherichia coli</i> DC O	0.098	0.098	0.195	0.049
<i>Escherichia coli</i> DC 2	0.049	0.049	0.195	0.025
<i>Escherichia coli</i> TEM	0.049	0.098	0.195	0.025
<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.049	0.049	0.098	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	12.500	12.500	0.391	0.195
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	6.250	6.250	0.781	0.195
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	12.500	12.500	0.781	0.195
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.781	0.781	0.195	0.098
<i>Salmonella typhimurium</i>	0.049	0.098	0.781	0.049
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	0.098	0.098	0.195	0.049
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522 E	0.098	0.098	0.195	0.049
<i>Enterobacter cloacae</i> P 99	0.195	0.195	0.098	0.049
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321 E	0.025	0.049	0.195	0.025

물(10a와 10b)을 각각 17.9%와 21.5%의 수율로 얻었다. 합성한 화합물들을 항균력 시험을 실시한 결과 *Streptococcus pyogenes* 308A, *Escherichia coli* 078, *Escherichia coli* DC O, *Escherichia coli* DC 2, *Escherichia coli* TEM, *Escherichia coli* 1507E, *Klebsiella oxytoca* 1082E, *Klebsiella aerogenes* 1522 E, *Enterobacter cloacae* 1321 E균에 대해서는 대조물인 imipenem과 meropenem보다 항균력 우수하였으나, *Pseudomonas aeruginosa* 균에 대해서는 항균력이 저하되었다.

감사의 말

이 논문은 2001년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Leanza, W. J., Wildonger, K. J., Miller, T. W. and Christensen, B. G. : N-Acetimidoyl- and N-formidoylthienamycin derivatives: antipseudomonal beta-lactam antibiotics. *J. Med. Chem.* **22**, 1435 (1979).
- 2) Miyadera, T., Sugimura, T., Hashimoto, T., Tanaka, T., Iino, K., Shibata, T. and Sugawara, S. : Synthesis and in vitro activity of new carbapenem, RS-533. *J. Antibiot.* **36**, 1034 (1983).
- 3) (a) Sumita, Y., Fukasawa, M. and Okuda, T. : Comparison of two carbapenem, SM-7338 and imipenem: affinities for penicillin-binding protein and morphological changes. *J. Antibiot.* **43**, 314 (1990); (b) Sumita, Y., Fukasawa, M. and Okuda, T. : Affinities of SM-7333 for penicillin-binding proteins and its release from these proteins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 484 (1990).
- 4) Yamaji, E., Watanabe, T. and Nakayama, I. : 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, September, 1995, 17-20, Abstract F141.
- 5) Arakawa, S., Kamidono, S., Inamatsu, T. and Shimada, J. : 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 28-October 1, 1970, Abstract F 218.
- 6) Sumita, Y., Nouda, H., Shinagawa, H., Yamaga, H. and Sunagawa, M. : Structure-activity relationships for interactions between carbapenem and beta-lactamases. *J. Antibiot.* **48**, 188 (1995).
- 7) Miyashita, K., Massova, I., Taibi, P. and Mabashery, S. : Design, synthesis and evaluation of a potent mechanism-based inhibitor for the TEM. beta-lactamase with implications for the enzyme mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 11055 (1995).
- 8) Shih, D. H., Baker, F. L. and Christensen, B. G. : Synthetic carbapenem antibiotics 1,1- β -methylcarbapenem. *Heterocycles* **21**, 29 (1984).