

## 알파, 베타, 겐마-락탐의 효과적인 합성에 관한 연구

이미지 · 장지성 · 안철진\*  
창원대학교 자연과학대학 화학과  
(접수 2013. 9. 1; 게재확정 2013. 10. 11)

### The Efficient Preparation of $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ -Lactam Derivatives

Mi-Jee Lee, Ji-Sung Jang, and Chuljin Ahn\*

Department of Chemistry, Changwon National University, Changwon 641-773, Korea.

\*E-mail: cjahn@changwon.ac.kr

(Received September 1, 2013; Accepted October 11, 2013)

주제어: 알파, 베타, 겐마-락탐 유도체, 분자내 고리화

Key words:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -Lactam derivatives, Intramolecular cyclization

### 서 론

대부분 항생제의 화학적 구조를 살펴보면 가장 핵심이 되는 락탐고리 구조를 가지고 있다. 따라서 새로운 항생제를 합성하고자 할 때는 락탐고리를 효과적인 합성방법으로 합성하는 것이 무엇보다 중요하다. 따라서 많은 유기 화학자들은  $\alpha$ -lactam,<sup>1</sup>  $\beta$ -lactam,<sup>2</sup>  $\gamma$ -lactam<sup>3</sup> 고리를 합성하는 여러 가지 방법을 연구 개발 하였다. 본 연구는 상업적으로 가격이 저렴한 benzyl amine과 acid chloride 유도체 화합물을 이용하여 다양한  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -lactam 고리 화합물을 만들어 보는데 목적이 있다. 즉, *N*-benzylchloroamide의 carbonyl과 chloride가 붙은 탄소위치에 따라 intramolecular cyclization을 통해  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -lactam 유도체를 다양하게 합성 하였다.

Fig. 1에서 보는 것처럼, *N*-benzylchloroamide 을 염기처리하면 amide의 nitrogen에 붙어 있는 수소를 제거하여 aminolate 중간체를 생성시킬 수 있다. 형성된 aminolate 중간체를 intramolecular N-cyclization 방법을 이용하면 amide의 carbonyl과 chloride 사이를 연결하는 탄소원자 수에 따라서  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -lactam을 효과적으로 합성할 수 있다(Fig. 1).

### 결론 및 고찰

#### $\alpha$ -락탐 합성에 관한 연구

$\alpha$ -Lactam 유도체 4를 합성하기 위해 저렴하게 상업적으로 구입할 수 있는 benzylamine (1)과 1-chloroacetyl chloride (2)를 염기조건에서 반응시켜 *N*-benzyl-2-chloroethanamide (3)을 알려진 방법으로 합성하였다.<sup>4</sup> 이어서 우리의 궁극적 목표

화합물인  $\alpha$ -lactam 유도체 4를 합성하기 위해 *N*-benzyl-2-chloroacetamide (3)을 염기조건에서 반응시켜  $\alpha$ -위치의 nitrogen에 붙어 있는 수소를 제거하여 anion 중간체를 생성시키고, 계속해서 intramolecular cyclization을 통해  $\alpha$ -lactam 유도체 4를 높은 수율로 합성 하였다(Scheme 1).

#### $\beta$ -락탐 합성에 관한 연구

$\beta$ -Lactam을 합성하기 위하여 *N*-benzyl-3-chloropropanamide

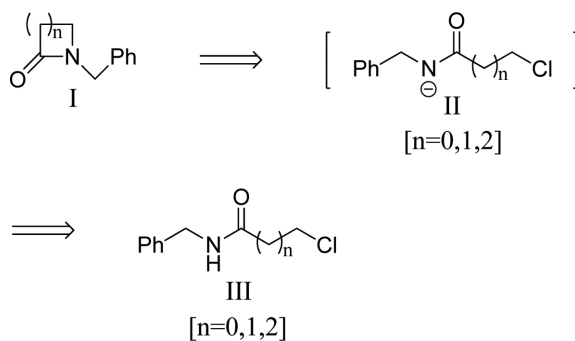
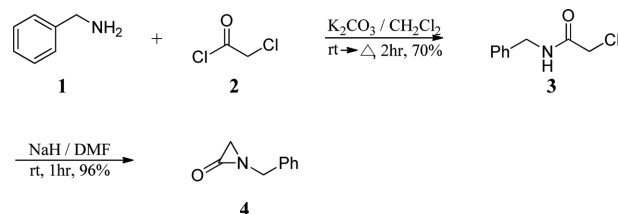
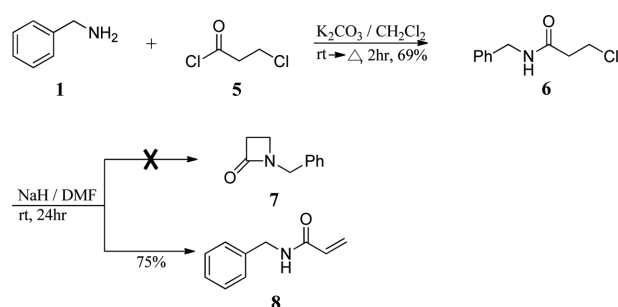


Figure 1. Retrosynthesis of the lactam ring.



Scheme 1.



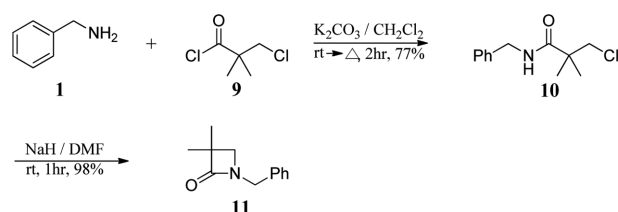
Scheme 2.

(6)을 합성하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  용매 하에서 benzylamine (1)과, 3-chloropropionyl chloride (5)를  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 와 함께 2시간 동안 환류시켜서 69%의 수율로 amide 유도체 6을 얻었다.<sup>4</sup> 이 amide 유도체 6을 DMF 용매와 NaH 염기 하에서, 실온에서 24시간 동안 반응시켜서 생성물을 얻었는데,  $\beta$ -Lactam 7이 합성될 것이라는 예상과는 달리  $\alpha, \beta$ -unsaturated amide 유도체 8이 75%의 수율로 합성되었다(Scheme 2). Amide 6에 염기처리를 하면  $\alpha$ -위치의 수소가 제거되어 고리화 반응이 되기 보다는 짝 염기 제거 반응이 일어나 열역학적으로 안정한  $\alpha, \beta$ -unsaturated amide 유도체 8이 합성된 것으로 예상되어진다.

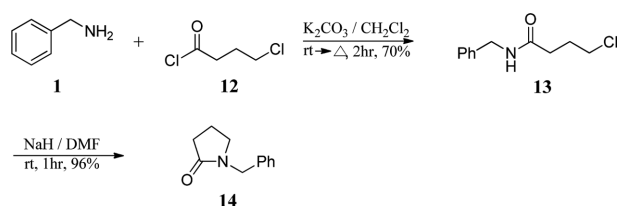
위의 Scheme 2에서 제거 반응의 문제를 해결하기 위해, benzylamine (1)과  $\alpha$ -위치에 dimethyl기가 도입된 2,2-dimethyl-3-chloropropionyl chloride (9)를 염기조건에서 반응시켜 *N*-benzyl-3-chloro-2,2-dimethylpropanamide (10)을 알려진 방법으로 합성하였다.<sup>4</sup> 이어서 우리의 궁극적 목표 화합물인  $\beta$ -Lactam 유도체 11을 합성하기 위해 *N*-benzyl-3-chloro-2,2-dimethylpropanamide (10)을 염기조건에서 반응시켜  $\alpha$ -위치의 nitrogen에 붙어 있는 수소를 제거하여 anion 중간체를 생성시키고, 계속해서 4-*exo-tet* cyclization을 통해  $\beta$ -Lactam 유도체 11을 98%의 높은 수율로 합성할 수 있었다(Scheme 3).

#### $\gamma$ -락탐 합성에 관한 연구

$\gamma$ -Lactam 유도체 14를 합성하기 위해 저렴하게 상업적으로 구입할 수 있는 benzylamine (1)과 4-chlorobutyl chloride (12)를 염기조건에서 반응시켜 *N*-benzyl-4-chlorobutanamide (13)를 얻었다.



Scheme 3.



Scheme 4.

(13)을 알려진 방법으로 합성하였다.<sup>4</sup> 이어서 우리의 궁극적 목표 화합물인  $\gamma$ -Lactam 유도체 14를 합성하기 위해 *N*-benzyl-4-chlorobutanamide (13)을 염기조건에서 반응시켜  $\alpha$ -위치의 nitrogen에 붙어 있는 수소를 제거하여 anion 중간체를 생성시키고, 계속해서 5-*exo-tet* cyclization을 통해  $\gamma$ -Lactam 유도체 14를 합성할 수 있었다(Scheme 4).

## 실 험

### *N*-Benzyl-2-chloroethanamide (3)

용매  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL)와 benzylamine (1) (1 g, 9.33 mmol)의 용액 속에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.29 g, 9.33 mmol)을 넣고 실온에서 1분 동안 교반시킨 후, 1-chloroacetyl chloride (2) (1.05 g, 9.33 mmol)를 천천히 적가시킨 후 2시간 동안 환류시켰다. 반응을 완결시키기 위해 증류수(20 mL)를 넣은 후 분별깔때기에 반응물을 옮기고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 을 이용하여 추출하였다. 용액 속에 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 를 이용하여 제거하고 여과한 후 회전 증발기에서 용매를 제거하고 재결정(Ether/*n*-Hexane, 1:30)하여 흰색의 고체 생성물 *N*-benzyl-2-chloroethanamide (3)을 1.46 g (70%) 얻었다:  $R_f$  0.4(*n*-Hexane/EtOAc, 1.5:1); mp 95–97 °C; IR (ATR): 3277(s), 3068(w), 1648(s), 1551(m), 1234(m), 784(m), 746(m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.04(s, 2H), 4.45(d,  $J=5.6$ , 2H), 7.02(bs, NH), 7.25–7.36(m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 42.7, 43.9, 127.8, 128.9, 137.4, 166.0.

### 1-Benzyl-aziridin-2-one (4)

Mineral oil이 함유 되어있는 NaH (0.16 g, 6.53 mmol)을 *n*-hexane으로 제거한 후, 반응용기 속에 넣고 질소 가스로 충전시켰다. DMF (10 mL)와 *N*-benzyl-2-chloroethanamide (3) (1 g, 5.45 mmol)의 용액을 NaH가 들어 있는 반응용기 속으로 넣고 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응을 완결시키기 위해 포화 ammonium chloride 수용액 (30 mL)을 반응 용액 속으로 넣고 분별깔때기에 옮긴 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 용매를 이용하여 추출하였다. 용액 속에 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 를 이용하여 제거하고 여과한 후 회전 증발기에서 용매를 제거하고 재결정(Ether/*n*-Hexane, 1:30)하여 흰색의 고체 생성물 1-benzyl-aziridin-2-one(4)를 0.53 g

(96%) 얻었다.  $R_f$  0.2(*n*-Hexane:EtOAc, 1:1); IR (KBr): 3062(w), 2939(w), 1644(s), 1482(m), 1333(m), 1271(m), 1158(m), 716(m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.91(s, 2H), 4.56(s, 2H), 7.25–7.35 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 49.2, 49.3, 128.2, 128.6, 129.0, 134.9, 163.3.

#### *N*-Benzyl-3-chloropropanamide (6)

용매  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL)와 benzylamine (1) (3 g, 28 mmol)의 용액 속에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.59 g, 42 mmol)을 넣고 실온에서 1분 동안 교반시킨 후, 3-chloropropionyl chloride (5) (4.73 mL, 28 mmol)를 천천히 적가시킨 후 2시간 동안 환류시켰다. 반응을 완결시키기 위해 증류수 (20 mL)를 넣은 후 분별깔때기에 반응물을 옮기고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 을 이용하여 추출하였다. 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 를 이용하여 제거하고 여과한 후 회전 증발기에서 용매를 제거하고 재결정(Ether/*n*-Hexane, 1:30)하여 노란색 고체 생성물 *N*-benzyl-3-chloropropanamide (6)을 3.8 g (69%) 얻었다.  $R_f$  0.47(*n*-Hexane/EtOAc, 1.5:1); mp 87–88 °C; IR (KBr): 3285(s), 3090(m), 2990(w), 1645(s), 1570(m), 1430(m), 1280(m), 740(m), 690(s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.34(t,  $J=6.5$ , 2H), 3.53(t,  $J=6.6$ , 2H), 4.35(d,  $J=5.7$ , 2H), 6.6(brs, 1H), 7.21–7.34(m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 32.8, 43.2, 44.3, 127.3, 127.5, 128.5, 138.2, 171.8.

#### *N*-Benzylacrylamide (8)

Mineral oil이 함유 되어있는 NaH (0.07 g, 3.07 mmol)을 *n*-hexane으로 제거한 후, 반응용기 속에 넣고 질소 가스로 충전시켰다. DMF (10 mL)와 *N*-benzyl-3-chloropropanamide (6) (0.5 g, 2.56 mmol)의 용액을 NaH가 들어 있는 반응용기 속으로 넣고 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응을 완결시키기 위해 포화 ammonium chloride 수용액 (30 mL)을 반응 용액 속으로 넣고 분별깔때기에 옮긴 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 용매를 이용하여 추출하였다. 용액 속에 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 를 이용하여 제거하고 여과한 후 회전 증발기에서 용매를 제거하고 column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc, 2:1)로 분리한 후 흰색의 고체 생성물 *N*-benzylacrylamide (8)을 0.31 g (76%) 얻었다.  $R_f$  0.38 (*n*-Hexane/EtOAc, 1.5:1); mp 70–70.5 °C; IR (KBr): 3288(s), 3069(w), 2954(w), 1661(s), 1642(s), 1543(m), 1254(m), 1005(m), 968(m), 765(s), 703(s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.47(d,  $J=5.7$ , 2H), 5.63(dd,  $J=9.7$ , 2.2, 1H), 6.14(dd,  $J=17.0$ , 9.7, 1H), 6.30(dd,  $J=17.0$ , 2.2, 1H), 6.47(brs, 1H), 7.23–7.36(m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 43.5, 126.7, 127.5, 127.8, 128.7, 130.6, 138.0, 165.6.

#### *N*-Benzyl-3-chloro-2,2-dimethylpropanamide (10)

용매  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)와 benzylamine (1) (0.5 g, 4.67 mmol)의

용액 속에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.71 g, 5.13 mmol)을 넣고 실온에서 1분 동안 교반시킨 후, 3-chloro-2,2-dimethylpropionyl chloride (9) (0.8 g, 5.13 mmol)를 천천히 적가시킨 후 실온에서 1시간 교반시킨 후 1시간 더 환류시켰다. 반응 용기 속에 남아 있는 고체는 여과하여 제거하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 는 rotary evaporator를 이용하여 제거하였다. 남아있는 잔여물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL)을 넣고 증류수 (30 mL  $\times$  3)로 씻어준 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 층을 모아 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 을 이용하여 제거하고 여과하였다. 회전 증발기에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 제거하고 column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 분리한 후 흰색 결정 고체 amide 10을 0.81 g (77%) 얻었다.  $R_f$  0.42(*n*-Hexane/EtOAc, 2:1); mp 47–48 °C; IR (KBr): 3349(s), 3042(w), 2986(m), 1648(s), 1550(s), 1309(m), 1245(m), 1033(w), 743(s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.29(s, 6H), 3.63(s, 2H), 4.43(d,  $J=5.7$ , 2H), 6.45(brs, 1H), 7.24–7.35(m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 23.2, 43.3, 44.0, 52.6, 127.2, 127.4, 128.5, 138.1, 174.2.

#### 3,3-Dimethyl-1-benzyl-2-azetidinone (11)

Mineral oil이 함유되어 있는 NaH (0.063 g, 2.66 mmol)을 *n*-hexane으로 제거한 후, 반응용기 속에 넣고 질소 가스로 충전시켰다. DMF (6 mL)와 *N*-benzyl-3-chloro-2,2-dimethylpropanamide (10) (0.5 g, 2.22 mmol)의 용액을 NaH가 들어 있는 반응용기 속으로 넣고 실온에서 10시간 동안 교반시켰다. High vacuum에서 DMF를 제거하고 남아있는 잔여물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL)을 넣고 증류수 (40 mL  $\times$  3)로 씻어준 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 을 모아 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 을 이용하여 제거하고, 여과하였다. 회전 증발기에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 제거하고, column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc, 3:1)로 분리하여 무색의 오일 3,3-dimethyl-1-benzyl-2-azetidinone (11)을 0.41 g (98%) 얻었다.  $R_f$  0.37 (*n*-Hexane/EtOAc, 1.5:1); IR (neat): 3032(w), 2966(m), 2932(w), 1750(s), 1417(m), 1203(w), 1024(w), 701(w)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.24(s, 6H), 2.88(s, 2H), 4.31(s, 2H), 7.15–7.30(m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 20.8, 45.1, 50.5, 53.4, 127.4, 127.8, 128.5, 135.6, 173.6.

#### *N*-Benzyl-4-chlorobutanamide (13)

용매  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL)와 benzylamine (1) (0.5 g, 4.67 mmol)의 용액 속에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.55 g, 3.98 mmol)을 넣고 실온에서 1분 동안 교반시킨 후, 4-chlorobutyryl chloride (12) (0.5 g, 3.55 mmol)를 천천히 적가시킨 후 실온에서 1시간 교반시킨 후 1시간 더 환류시켰다. 반응 용기 속에 남아 있는 고체는 여과하여 제거하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 는 rotary evaporator를 이용하여 제거하였다. 남아있는 잔여물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL)을 넣고 증류수 (20 mL  $\times$  3)로 씻어준 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 층을 모아 남아있는 수분을 무수  $\text{MgSO}_4$ 을 이용하여 제거하고 여과하였다. 회전

증발기에서 용매를 제거하고 column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 로 분리한 후 흰색 고체 *N*-benzyl-4-chlorobutanamide (**13**)을 0.53 g(70%) 얻었다: R<sub>f</sub> 0.22 (*n*-Hexane/EtOAc, 2:1); mp 56–57; IR (KBr): 3305(s), 3065(w), 2970(w), 1648(s), 1542(m), 740(m), 690(s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05(q, *J*=6.5, 2H), 2.34(t, *J*=6.5, 2H), 3.53(t, *J*=6.6, 2H), 4.35(d, *J*=5.7, 2H), 6.6(brs, 1H), 7.21–7.34(m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 27.9, 32.8, 43.2, 44.3, 127.3, 127.5, 128.5, 138.2, 171.8.

#### 1-Benzyl-2-pyrrolidinone (**14**)

Mineral oil이 함유 되어있는 NaH (0.027 g, 1.14 mmol)을 *n*-hexane으로 제거한 후, 반응용기 속에 넣고 질소 가스로 충전시켰다.

NaH와 DMF (3 mL)의 혼합용액에 *N*-benzyl-4-chlorobutanamide (**13**)(0.2 g, 0.95 mmol)을 DMF (3 mL)에 녹인 용액을 천천히 넣고 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. High vacuum rotary evaporator에서 DMF를 제거하고 남아 있는 잔여물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL)을 넣고 증류수(20mL × 3)로 씻어준 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>을 모아 남아있는 수분을 무수 MgSO<sub>4</sub>을 이용하여 제거하고, 여과하였다. 회전 증발기에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 제거하고, column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc, 1:1)로 분리하여 무색의 오일 1-benzyl-2-pyrrolidinone (**14**)를 0.16 g (96%) 얻었다: R<sub>f</sub> 0.20 (*n*-Hexane/EtOAc, 1:1); IR (neat): 3031(w), 2918(s), 1686(s), 1428(s), 1275(s), 710(w) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.99(m, 2H), 2.45(t, *J*=8.3, 2H), 3.27(t, *J*=8.3, 2H), 4.45(s, 2H), 7.21–7.340(m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 17.3, 30.5, 46.1, 46.2, 127.2, 127.8, 128.3, 136.3, 174.6; mass spectrum, *m/z* (relative intensity, %): 175(M<sup>+</sup>, 98), 146(44), 131(6), 118(22), 104(39), 91(100), 77(7), 65(26), 43(25).

**Acknowledgments.** 본 연구는 2011–2013년도 창원대학교 연구비에 의하여 연구 수행되었습니다.

## REFERENCES

- Cesare, V.; Lyons, T. M.; Lengyel, I. *Synthesis* **2002**, *12*, 1716.
- (a) Staudinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *51*, 356. (b) Linder, M. R.; Podlech, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1849. (c) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578. (d) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626. (e) Zhao, Q.; Li, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4037. (f) Zhang, Z.; Liu, Y.; Ling, L.; Li, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4330. (g) Zarei, M.; Jarrahpour, A. *Synlett* **2011**, 2572.
- (a) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synthesis* **2002**, 1115. (b) Tye, H.; Whittaker, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 813. (c) Hu, T.; Li, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2035. (d) Rhee, J. U.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10674. (e) Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5489. (f) Pohmakotr, M.; Yotapan, N.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Reutrakul, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5016. (g) Tellitu, I.; Serna, S.; Herrero, M. T.; Moreno, I.; Domínguez, E.; SanMartín, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1526. (h) Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5828. (i) Wang, Q.; Feng, C.-G.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5336. (j) Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836. (k) Lettan, II, R. B.; Galliford, C. V.; Woodward, C. C.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8805. (l) Campbell, J. B.; Dedinas, R. F.; Trumbower-Walsh, S. *Synlett*, **2010**, 3008.
- Choi, M. K.-W.; Yu, W.-Y.; So, M.-H.; Zhou, C.-Y.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Chem. Asian J.* **2009**, *3*, 1256.