

Penems 와 Carbapenems 의 합성에 관한 연구(제 7 보)

4-mercaptop-3-phenylacetamidoazetidin-2-one 유도체의

(알킬티오)티오카르보닐화 과정 중 β -lactam 고리가

절단되어 생성된 화합물들

王漢哲 · 李潤榮† · 具洋謨* · 丁圭鉉**

서울대학교 자연과학대학 화학과

*서울대학교 약학대학 약학과

**인하대학교 이과대학 화학과

(1989. 4. 25 접수)

Synthetic Studies on Penems and Carbapenems(VII). Compounds Derived by Cleavage of the β -Lactam Ring during (Alkylthio)thiocarbonylation of a 4-Mercapto-3-phenylacetamidoazetidin-2-one Derivative.

Han Cheol Wang, Youn Young Lee†, Yang Mo Goo*, and Kyoo-hyun Chung**

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

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

**Department of Chemistry, Inha University, Inchon 402-751, Korea

(Received April 25, 1989)

요약. 트리에틸아민 존재하에서 (*3R, 4R*)-1-(1-벤질옥시카르보닐-2-메틸-1-프로펜일)-4-메르캅토-3-페닐아세트아미도아제티딘-2-온(8)에 이황화 탄소와 할로겐화 알킬을 반응시켰을 때 β -락탐 고리가 절단된 (*Z*)- 및 (*E*)-1-알킬티오-5-벤질옥시카르보닐-6-메틸-2-페닐아세트아미도-4-아자-1,5-헵타디엔-3-온(**13-16**) 또는 2-벤질-4-(3-벤질옥시카르보닐-4-메틸-1-옥소-2-아자-3-펜텐일)티아졸(**17**)이 생성되었다.

ABSTRACT. When (*3R, 4R*)-1-(1-benzoyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercaptop-3-phenylacetamidoazetidin-2-one(8) was reacted with carbon disulfide and alkyl halides in the presence of triethylamine, the β -lactam ring was cleaved to give (*Z*)- and (*E*)-1-alkylthio-5-benzoyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one (**13-16**) or 2-benzyl-4-(3-benzoyloxycarbonyl-4-methyl-1-oxo-2-aza-3-pentenyl)thiazole(**17**).

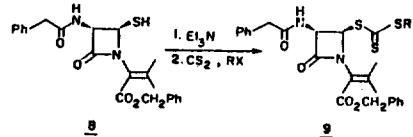
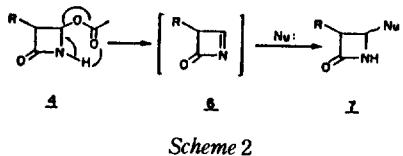
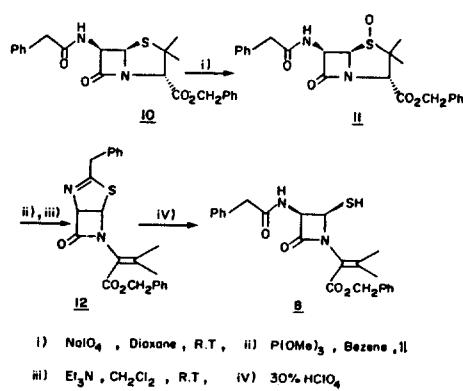
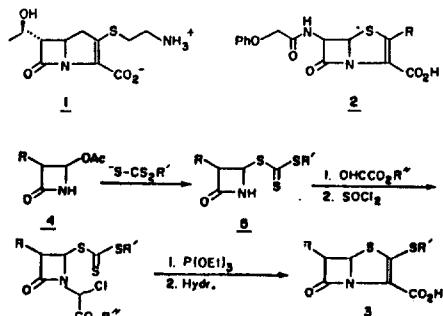
서 론

Carbapenem 항생제인 thienamycin(**1**)이 발견되고¹ Woodward 등이 penem(**2**)에 관한 연구를 보고한² 이후에 penem과 carbapenem 합성에 관한 많은 연구들이 이루어져 왔다³.

최근에는 thienamycin과 비슷한 항균효력을 지니면서 thienamycin보다 화학적, 생물학적 안정

도가 큰 1-thiathienamycin 유도체(**3**)가 합성되었다⁴. 이 화합물은 4-acetoxyazetidin-2-one(**4**)의 아세톡시기를 trithiocarbonate로 치환하여 4-(alkylthio)thiocarbonylthioazetidin-2-one(**5**)을 만든 다음, 글리옥실화, 염소화, Wittig 형 고리화 과정을 거쳐서 합성되었다.

4-acetoxyazetidin-2-one(**4**)의 치환반응은 먼저 **4**에서 초산이 제거되어 고리형 imine(**6**) 중간



체가 형성되고 여기에 친핵체가 첨가되어 치환생성물(7)이 얻어지는 메카니즘에 따라 일어난다고 알려져 있다⁵. 그러므로 4를 trithiocarbonate로 치환하여 5를 만들 때 2개의 이성질체가 생성된다.

우리는 C-4 위치의 입체화학이 고정된 4-(alkylthio)thiocarbonylthioazetidin-2-one(9)을 얻기 위하여 4-mercaptoproazetidin-2-one(8)을 (알킬티오)티オ카르보닐화하는 방법을 모색하였다. 그러나 이 과정에서 β -lactam 고리가 절단되어 다른 생성물이 얻어졌으며, 본 논문에서 이에 관한 보고를 하고자 한다.

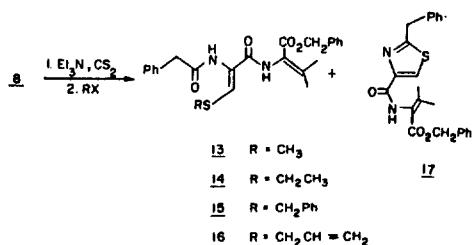
결과 및 고찰

(3*R*,4*R*)-1-(1-benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercaptopro-3-phenylacetamidoazetidin-2-one(8)은 benzyl 6-phenylacetamidoopenicillanate(10)로부터 합성하였으며, 유사한 다른 화합물의 합성에서 이미 알려진 방법을 사용하여 합성하였다. 10을 NaIO_4 로 산화하여 pen-

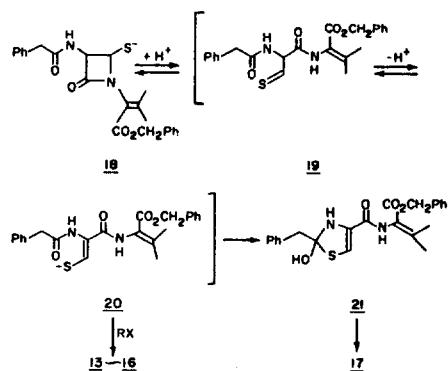
icillanate sulfoxide(11)를 얻고⁶ 이것을 trimethylphosphite와 triethylamine으로 처리하면 azetidinothiazoline(12)이 생성된다⁷. 12를 30% HClO_4 로 가수분해하면 8이 얻어진다⁸.

우리는 8을 염기로 처리하여 thiolate를 만든 다음 CS_2 와 alkyl halide를 반응시켜 (알킬티오)-티オ카르보닐화 함으로써 9를 합성하고자 하였다. 그러나 8을 triethylamine으로 처리한 다음 CS_2 와 alkyl halide를 차례로 반응시킨 결과 원하는 화합물 9는 전혀 생성되지 않았으며 β -lactam 고리가 절단되면서 예상외의 생성물들이 얻어졌다. Alkyl halide로서 methyl, ethyl, benzyl 및 allyl halide를 사용하였을 때에는 (*Z*)- 및 (*E*)-1-alkylthio-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(13~16)이 70~80%의 수득률로 생성되었다. (*Z*)- 및 (*E*)-이성질체의 생성비율은 alkyl 기의 종류에 따라 3:1 내지 1:1이었다. 반면에 alkyl halide로서 *n*-butyl 및 isopropyl halide를 사용 사용하였을 때에는 2-benzyl-4-(3-benzyloxycarbonyl-4-methyl-1-oxo-2-aza-3-pentenyl)thiazole(17)이 60~75%의 수득률로 생성되었다.

이러한 현상은 8을 triethylamine으로 처리하면 thiolate 음이온 18이 생성되고 18의 β -lactam 고리가 절단되면서 엔올화 과정을 거쳐서 en-thiolate 음이온 중간체 20이 생성되어 이 음이온이 alkyl halide와의 치환반응과 phenylacetamido기의 카르보닐 탄소에 대한 친핵성 반응이 경합되어 일어나기 때문이라고 생각된다. 반응성



Scheme 5



Scheme 6

이 큰 alkyl halide가 존재할 때에는 이에 대한 치환반응이 우세하여 화합물 13~16을 형성하며, 반응성이 적은 alkyl halide가 존재할 때에는 분자내 친핵성 반응에 의한 고리화로 17이 형성되리라 생각된다.

화합물 13~16에서 (Z)- 및 (E)-이성질체는 화합물 14의 ¹H NMR과 ¹³C NMR 데이터를 토대로 하여 확인하였다. 두 이성질체는 tlc에서 전개하였을 때 각각 $R_f=0.6$ 및 0.3에서 나타나는데 ¹H NMR의 D₂O 교환측정실험으로부터 NH 양성자 피이크가 $R_f=0.6$ 인 이성질체는 8.22 및 8.42 ppm에서, $R_f=0.3$ 인 이성질체는 6.72 및 7.30 ppm에서 나타남을 확인하였다. NOE 측정에서 $R_f=0.6$ 인 이성질체에서는 C=CH 양성자(8.08 ppm)에 irradiation하였을 때 8.42 ppm의 피이크의 세기가 증가한 반면에 8.22 ppm 피이크는 세기의 변화가 없었다. $R_f=0.3$ 인 이성질체에서는 C=CH 양성자(7.60 ppm)에 irradiation하였을 때 6.72 및 7.30 ppm의 어느 양성자에서도 세기의 변화가 없었다. 이러한 사실로부터 $R_f=0.6$ 인 이성질체가 C=CH 양성자와 phenylacetamido

기가 시스 위치에 놓인 (E)-이성질체이며, 따라서 $R_f=0.3$ 인 이성질체가 (Z)-이성질체임을 확인하였다. (Z)-이성질체의 ¹³C NMR에서 3개의 카르보닐 탄소는 각각 170.522, 165.004, 161.845 ppm에서 나타나며 C-2, C-5 및 C-6 탄소는 각각 143.903, 124.209 및 124.282 ppm에서 나타난다. C-1 탄소는 136.597 ppm에서 나타난다. 또한 3개의 메틸 탄소는 각각 22.087, 21.230 및 15.538 ppm에서 나타나며 APT(Attached Proton Test) 스펙트럼에서는 22.089, 21.230, 15.538, 136.597 ppm의 피이크들이 down peak로 나타난다. 여기에서 136.597 ppm의 피이크가 C-1 피이크임을 확인하였다. (E)-이성질체의 ¹³C NMR 스펙트럼에서 다른 탄소들의 피이크는 (Z)-이성질체와 비슷한 위치에서 관찰되나 C-1 탄소가 페닐 탄소와 겹쳐서 나타나는 것이 특징이다. 화합물 13, 15, 16의 ¹H NMR 스펙트럼에서도 R_f 값이 큰 이성질체는 14-(E) 이성질체와 마찬가지로 NH 피이크와 C-1 양성자 피이크가 낮은 자장에서 나타나며, R_f 값이 작은 이성질체들은 14-(Z)와 비슷한 화학적 이동을 나타내고 있다. 따라서 13, 15, 16에서도 R_f 값이 큰 이성질체를 (E)-이성질체로, R_f 값이 작은 이성질체를 (Z)-이성질체로 추정하였다.

실험

IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 735-B IR 분광광도계를 사용하여 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼은 Varian EM-360 및 VXR-200S NMR 분광계를 사용하여 얻었으며, ¹³C NMR 스펙트럼은 Jeol JNM-FX 100 및 VXR-200S NMR 분광계를 사용하여 얻었다. TMS를 내부표준물질로서 사용하였으며, 화학적 이동은 δ(ppm) 단위로 나타내었다. 질량스펙트럼은 Jeol JMS-DX 300 질량분석계를 사용하여 얻었다. 녹는점은 Electrothermal 사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하여 측정하였다.

TLC는 0.2 mm Silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck)판을 사용하여 전개하였으며, 판크로마토그래피는 Silica gel 60(70~230 mesh ASTM, E. Merck)을 사용하여 전개하였다. 용매는 1급시약을 재증류하

여 사용하였으며, 그밖의 시약은 Aldrich 사 제품을 사용하였다.

Benzyl 6-phenylacetamidopenicillanate S-oxide(11). benzyl 6-phenylacetamidopenicillanate (**10**) (20.0 g, 47 mmol)을 acetonitrile (700 mL)에 녹인 다음 여기에 sodium phosphate buffer (pH=6.8, 100 mL)와 0.25 N NaIO₄ (300 mL, 1.5 eq.)를 차례로 가하고 실온에서 3일간 저어준다. 유리거르게로 고체를 걸러낸 다음 진공증발기로 acetonitrile을 제거한다. 남은 수용액을 클로로포름 (3×300 mL)으로 추출하고 유기층을 중류수 (2×200 mL)로 씻은 다음 무수 황산 나트륨으로 수분을 제거한다. 유기 용매를 제거하고 남은 고체를 클로로포름-석유 에테르로 재결정하면 흰색 결정이 얻어진다. 수득률, 17.8 g (86%) : mp 159.5 °C ; ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (s, 3H, β-CH₃), 1.72 (s, 3H, α-CH₃), 3.58 (s, 2H, CO₂CH₂), 4.62 (s, 1H, H-3), 4.95 (d, 1H, J=5.0 Hz, H-5), 5.32 (s, 2H, COCH₂), 5.98 (q, 1H, J=10.0 Hz, H-6), 7.01 (d, 1H, J=10.0 Hz, NH), 7.19 (s, 5H, Ph), 7.35 (s, 5H, Ph) ; IR (KBr) 3380 (NH), 1765 (β-lactam C=O), 1600 (C=C) cm⁻¹.

(1*R*,5*R*)-3-benzyl-6-(benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-thia-2,6-diazabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-7-one(12). 화합물 **11** (7.3 g, 17 mmol), 톨루엔 (300 mL) 및 trimethyl phosphite (4.6 mL)의 혼합물을 Dean-Stark trap 장치하에서 20시간 동안 환류시킨다. 반응혼합물을 실온까지 식힌 다음 중류수 (3×500 mL)로 씻는다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하면 갈색의 액체가 남는다. 이 액체를 CH₂Cl₂ (200 mL)에 녹이고 triethylamine (5.0 mL)을 가한 다음 실온에서 24시간 동안 저어준다. 반응혼합물을 중류수 (3×100 mL)로 씻는다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하면 갈색의 액체가 얻어진다. 수득률, 5.3 g (75%) : ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 2H, CH₂), 5.19 (s, 2H, CO₂CH₂), 5.72 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-5), 5.85 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-1), 7.16 (s,

5H, Ph), 7.24 (s, 5H, Ph) ; IR (neat) 3040 (Ar C-H), 1780 (β-lactam C=O), 1720 (ester C=O), 1620 (C=C) cm⁻¹.

(3*R*,4*R*)-1-(benzyloxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-4-mercaptop-3-phenylacetamidoazetidin-2-one(8). 화합물 **12** (4.0 g, 10 mmol), 아세톤 (110 mL) 및 CH₂Cl₂ (110 mL)의 혼합물에 30% 과염소산 수용액 (22 mL)을 저어주면서 소량씩 가한다. 실온에서 2.5시간 동안 저어준 다음 중류수 (300 mL)를 가하여 묽힌다. 이 혼합물을 CH₂Cl₂ (3×100 mL)로 추출하고 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 유기용매를 제거하면 무색의 액체가 얻어진다. 수득률, 3.6 g (87%) : ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 1H, 3H), 3.77 (s, 2H, COCH₂), 4.48 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-4), 5.01 (s, 2H, CO₂CH₂), 5.18 (d, 1H, J=4.0 Hz, H-3), 7.02 (br s, 1H, NH), 7.30 (s, 10H, 2Ph) ; IR (CHCl₃) 3300 (NH), 2260 (SH), 1780 (β-lactam C=O), 1740 (ester C=O), 1650 (C=C) cm⁻¹.

(E)- 및 (Z)-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-1-methylthio-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(13)의 생성. 화합물 **8** (2.0 g, 4.7 mmol)을 CH₂Cl₂ (20 mL)에 녹인 다음 CS₂ (1.01 g, 13.0 mmol)과 triethylamine (0.47 g, 4.7 mmol)을 가하고 실온에서 30분간 저어준다. 여기에 methyl iodide (0.68 g, 4.8 mmol)를 가하고 2시간 동안 저어준다. 반응혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 묽힌 다음 5% 염산 수용액으로 중화하고 중류수로 두번 씻어 준다. 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 수분을 제거하고 용매를 날려 보내면 갈색 액체가 남는다. 이것을 CH₂Cl₂-EtOAc (5:1)을 전개용매로 사용하여 관크로마토그래피로 분리하면 *R*_f=0.5인 **13-(E)** 가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 0.4 g (19%) : mp 170 °C ; ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H, SCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.68 (s, 2H, COCH₂), 5.17 (s, 2H, CO₂CH₂), 7.40 (s, 10H, 2Ph), 8.01 (s, 1H, C=CH), 8.21 (br s, 2H, 2NH) ; IR (CHCl₃) 3300 (NH), 1730 (C=O), 1640 (C=C) cm⁻¹ ; MS m/e (상대세기) 391 (M⁺)

-SCH₃, 15.0), 283(M⁺-2CH₂Ph, 16.0), 234(12.7), 91(100).

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 $R_f=0.3$ 인 13-(Z)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 1.1g(53%) : mp 129°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.78(s, 3H, SCH₃), 2.03(s, 3H, CH₃), 2.29(s, 3H, CH₃), 3.71(s, 2H, COCH₃), 5.25(s, 2H, CO₂CH₂), 6.93(br s, 1H, NH), 7.18(s, 11H, 2Ph 및 NH), 7.70(s, 1H, C=CH) ; IR(CHCl₃), 3220(NH), 1730(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹; MS m/e(상대세기) 391(M⁺-SCH₃, 10.6), 283(M⁺-2CH₂Ph, 12.5), 234(14.0), 114(25.1), 91.0(100).

(E)- 및 (Z)-5-benzyloxycarbonyl-1-ethylthio-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(14)의 생성. 화합물 8(2.0 g, 4.7 mmol), CS₂(1.01 g, 13.0 mmol), triethylamine(0.47 g, 4.7 mmol) 및 ethyl iodide(1.09 g, 6.99 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. CH₂Cl₂-EtOAc(5 : 1)를 전개용매로 사용하여 반응생성물(갈색 액체)을 관크로마토그래피로 분리하면 $R_f=0.6$ 인 14-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 0.5g(23%) : mp 155°C ; ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.26(t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃), 1.84(s, 3H, CH₃), 2.19(s, 3H, CH₃), 2.81(q, 2H, J=7.0 Hz, CH₂), 3.62(s, 2H, COCH₂), 5.17(s, 2H, CO₂CH₂), 7.30(s, 10H, 2Ph), 8.08(s, 1H, C=CH), 8.22(s, 1H, D₂O 교환가능, NH), 8.42(s, 1H, D₂O 교환가능, 8.08 ppm에서 쪼이면 세기가 증가함, NH) ; ¹³C NMR (25 MHz, CDCl₃) δ 15.0, 21.6, 22.8, 30.2, 44.8, 66.7, 120.6, 125.8, 127.5, 128.1(3C), 128.6(2C), 129.5(2C), 129.9(3C), 134.8, 136.0, 145.9, 162.2, 164.1, 169.8 ; IR(KBr) 3320(NH), 1730(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹.

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 $R_f=0.3$ 인 14-(Z)가 흰 고체로 분리된다. 수득률, 1.1g(52%) : mp 132°C ; ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.25(t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃), 1.79(s, 3H, CH₃), 2.16(s, 3H, CH₃), 2.76(q, 2H, J=7.0 Hz, CH₂), 3.61(s, 2H, COCH₂), 5.

19(s, 2H, CO₂CH₂), 6.72(br s, 1H, NH), 7.30(s, 11H, 2Ph 및 NH), 7.60(s, 1H, C=CH) ; ¹³C NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 15.538, 21.230, 22.089, 28.175, 43.230, 66.641, 121.282, 124.209, 127.223, 128.038, 128.184(2C), 128.387(3C), 128.810, 129.436(2C), 134.488, 135.769, 136.599, 140.908, 161.845, 165.004, 170.522 ; IR(KBr) 3200(NH), 1750(C=C), 1650(C=O) cm⁻¹ ; HRMS m/e(상대세기) 452(M⁺, 20), 434(8), 391(M⁺-SCH₂CH₃, 55), 361(15), 283(M⁺-2CH₂Ph, 46), 248(46), 114(50), 91(PhCH₂, 100).

(E)- 및 (Z)-5-benzyloxycarbonyl-1-benzylthio-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-heptadien-3-one(15)의 생성. 화합물 8(500 mg, 1.18 mmol), CS₂(126.3 mg, 1.58 mmol), triethylamine(120 mg, 1.18 mmol) 및 benzyl chloride(220 mg, 1.75 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. CH₂Cl₂-EtOAc(4 : 1)를 전개용매로 사용하여 반응생성물(갈색 액체)을 관크로마토그래피로 분리하면 $R_f=0.5$ 인 15-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 190mg(30%) : mp 130°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.78(s, 3H, CH₃), 2.19(s, 3H, CH₃), 3.70(s, 2H, COCH₂), 4.01(s, 2H, CH₂), 5.08(s, 2H, CO₂CH₂), 7.30(s, 15H, 3Ph), 8.08(s, 1H, C=CH), 8.23(s, 1H, NH), 8.36(s, 1H, NH) ; IR(KBr) 3360(NH), 1700(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹; MS m/e(상대세기) 423(M⁺-CH₂-Ph, 4.2), 391(M⁺-SCH₂Ph, 8.6), 310(3.6), 283(M⁺-2CH₂-Ph, 8.8), 91(100).

같은 용매를 사용하여 관크로마토그래피로 계속하여 분리하면 $R_f=0.3$ 인 15-(Z)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 180mg(30%) : mp 134°C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.79(s, 3H, CH₃), 2.09(s, 3H, CH₃), 3.70(s, 2H, COCH₂), 4.10(s, 2H, CH₂), 5.19(s, 2H, CO₂CH₂), 6.93(s, 1H, NH), 7.30(s, 16H, 3Ph 및 NH), 7.67(s, 1H, C=CH) ; IR(KBr) 3320(NH), 1730(C=O), 1670, 1640(C=C) cm⁻¹.

(E)- 및 (Z)-1-allylthio-5-benzyloxycarbonyl-6-methyl-2-phenylacetamido-4-aza-1,5-

heptadien -3-one(16)의 생성. 화합물 8(500 mg, 1.18 mmol), CS₂(126.3 mg, 1.58 mmol), triethylamine(120 mg, 1.18 mmol) 및 allyl bromide(210 mg, 1.73 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. CH₂Cl₂-EtOAc(5 : 1)을 전개용매로 사용하여 반응생성물(갈색 액체)을 판크로마토그래피로 분리하면 R_f =0.6인 16-(E)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 200 mg(36%) : mp 169 °C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.91(s, 3H, CH₃), 2.08(s, 3H, CH₃), 3.41(d, 2H, J =8.0 Hz, C=C-CH₂), 3.61(s, 2H, COCH₂), 5.02~5.29(m, 2H, allyl C=CH₂), 5.48~6.07(m, 1H, allyl C=CH), 7.38(s, 10H, 2Ph), 8.01(s, 1H, C=CH), 8.20(s, 1H, NH), 8.31(s, 1H, NH) ; IR(CHCl₃) 3320(NH), 1740(ester C=O), 1720(amide C=O), 1650(C=C) cm⁻¹.

같은 용매를 사용하여 판크로마토그래피로 계속하여 분리하면 R_f =0.3인 16-(Z)가 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 180 mg(32%) : mp 157 °C ; ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.79(s, 3H, CH₃), 2.08(s, 3H, CH₃), 3.44(d, 2H, J =8.0 Hz, C=C-CH₂), 3.79(s, 2H, COCH₂), 5.18(s, 2H, CO₂CH₂), 5.01~5.29(m, 2H, allyl C=CH₂), 5.49~6.10(m, 1H, allyl C=CH), 6.90(br s, 1H, NH), 7.19(s, 11H, 2Ph 및 NH), 7.60(s, 1H, C=CH) ; IR(CHCl₃) 3320(NH), 1740(C=O), 1640(C=C) cm⁻¹ ; MS m/e(상대세기) 447(12.6), 391(M⁺-SCH₂CH=CH₂, 8.5), 283(8.2), 194(14.2), 91(100).

2-benzyl-4-(3-benzyloxycarbonyl-4-methyl-1-oxo-2-aza-3-pentenyl)thiazole(17)의 생성. 화합물 8(500 mg, 1.18 mmol), CS₂(126.3 mg, 1.58 mmol), triethylamine(120 mg, 1.18 mmol) 및 n-butyl bromide(255 mg, 1.86 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시켰다. 반응마무리 후 용매를 제거하면 17이 흰 고체로 얻어진다. 수득률, 286 mg(60%) : ¹H NMR(60 MHz, CDCl₃) δ 1.89(s, 3H, CH₃), 2.21(s, 3H, CH₃), 4.20(s, 2H, N=C-CH₂-Ph), 5.11(s, 2H, CO₂CH₂), 7.12(s, 10H, 2Ph), 7.90(s, 1H, C=CH), 8.48(s, 1H, NH).

화합물 8(1.0 g, 2.36 mmol), CS₂(252.6 mg, 3.

16 mmol), triethylamine(240 mg, 2.36 mmol) 및 isopropyl bromide(435 mg, 3.54 mmol)를 사용하여 같은 방법으로 반응시키면 17이 75%의 수득률로 생성된다.

본 연구는 한국과학재단의 목적기초연구비에 의해 이루어졌으며 동 재단에 감사의 뜻을 표합니다. 또한 NMR 측정에 도움을 주신 서울대학교 화학과 이조웅 교수와 정정용군, 그리고 럭키화학 연구소에도 감사의 뜻을 표합니다.

인 용 문 헌

1. (a) G. Albers-Schonberg, B. M. Arison, O. D. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E. A. Kaczka, R. E. Rhodes, J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. Walton, L. J. Ruswinkel, R. B. Morin, and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6491 (1978); (b) J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegeham, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, and J. Birnbaum, *J. Antibiot.*, **32**, 1 (1979); (c) U. S. Patent., 3,950,357 (April 13, 1976).
2. I. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengrass, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8214 (1978).
3. (a) F. Dininno, E. V. Linek, and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2210 (1979); (b) P. C. Cherry, C. E. Newall, and N. S. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 663 (1979).
4. (a) T. Hayashi, A. Yoshida, N. Takeda, S. Oida, S. Sugawara, and E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3158 (1981); (b) S. Oida, A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, T. Nishimura, and E. Ohki, *J. Antibiot.*, **33**, 107 (1980); (c) M. Lang, K. Prasad, J. Gosteli, and R. B. Woodward, *Helv. Chim. Acta.*, **63**, 1093 (1980).
5. Y. M. Goo, "Antibiotics, Research, and Development of Penicillins, and Cephalosporins", (1983), Seoul National University Press, Seoul, Korea, p.27.
6. A. W. Chow, N. M. Hall, and J. R. E. Hoover, *J. Org. Chem.*, **27**, 1381 (1962).
7. S. Yamamoto, S. Kamata, N. Haga, Y. Hashimoto, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3089 (1981).
8. J. E. Baldwin, and M. A. Christie, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 239 (1978).