

7 β -[2-(치환 Benzylthio) Alkanamido] Cephalosporins의 합성 및 항균작용

박 정 섭 · 김 강 열 · 유 응 결*

충북대학교 약학대학 · *한국화학연구소

(Received July, 11, 1988)

Synthesis and Antibacterial Activity of 7 β -[2-(Substituted Benzylthio) Alkanamido] Cephalosporins

Jung Sup Park, Kang Yual Kim and Eung Kul Ryu*

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 360-763 Korea

*Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 302-343, Korea

Abstract—A series of substituted benzylthioalkanamidocephalosporins **3a-3p** were synthesized and tested *in vitro* antibacterial activity. Of these new cephalosporins exhibited good antibacterial activity against Gram-positive bacteria whereas none of the compounds possessed the activity against Gram-negative bacteria at the concentration tested.

Cephalosporin C와 cephamycin의 7-acylaminocephem의 결사슬을 S-치환 thioacetamido 결사슬로 변형된 즉 arylthioacetamido, alkylthioacetamido, heterocyclic thioacetamido 및 amidinothioacetamidocephalosporin류 등 많은 항생물질이 보고되었고¹⁾, 최근에는 halovinylthioacetamidocephalosporin류^{2,3)}에 관하여 보고되었다. 이들중에 cephalirin⁴⁾, cefazafur⁵⁾, cefametzole⁶⁾ 등이 임상적으로 쓰이고 있다.

저자 등은 보다 우수한 cephalosporin계 항생제 개발 연구의 일환으로 cephem핵의 C-3 위치는 acetoxymethyl, methyl기로 한정하고 C-7 위치의 amino기를 치환 benzylthio acetyl기로 치환 또는 acetyl기의 탄소에 methyl, ethyl기를 가진 새로운 cephalosporin 유도체를 합성하고 이들의 항균작용을 조사하였기에 이에 보고한다.

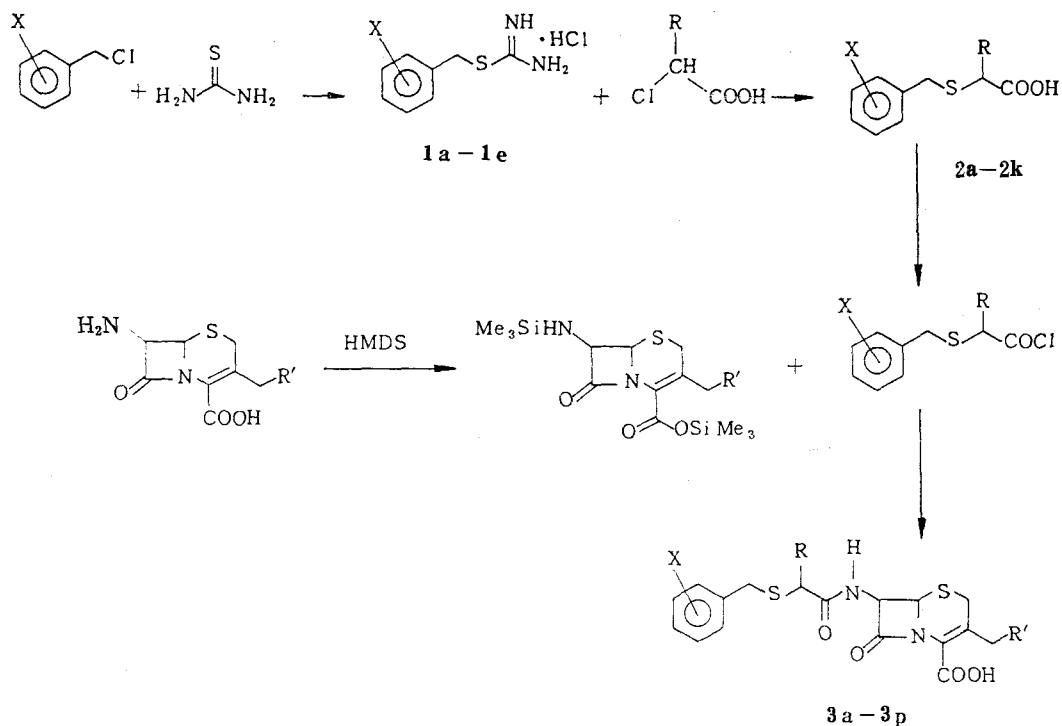
합 성

치환 benzylthioalkanamidocephalosporins **3a-3p**의 합성 및 중요중간체 **2a-2k**의 합성 과정을 요약하면 Scheme 1과 같다.

치환 benzyl chloride와 thiourea를 Me₂CO을 용매로 환류하여 치환 benzylisothiuronium chlorides **1a-1e**를 얻고, 이것을 haloalkanoic acid와 NaOMe을 염기로 무수 MeOH을 용매로 사용하여 치환 benzylthioalkanoic acids **2a-2k**를 합성하였다. 축합반응은 이미 알려진 방법을 수식하여 이용하였다^{7,8)}. 즉, 중간체 **2a-2k**는 dimethylformamide(DMF)와 POCl₃로 부터 얻은 Vismeier reagent로 acid chloride로 만들고 이것을 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA) 또는 7-aminodeacetoxycephalosporanic acid(7-ADCA)의 carboxylic acid기를 hexamethyldisilazane(HMDS)으로 trimethylsilylation하여 무수 상태에서 축합하고 가수분해시켜서 원하는 cephalosporins **3a-3p**를 얻었다.

항균작용시험 결과 및 고찰

합성된 S-치환 thioalkanamido cephem의 MIC data는 Table I과 II에 수록되었으며 CTX(cefotaxime)와 CDX(cefadroxil)을 대조 항생물질로 사용하였다.



	X	R	R'		X	R	R'
2 a	H	H		2 g	4-MeO	Me	
2 b	4-Cl	H		2 h	H	Et	
2 c	H	Me		2 i	2-Cl	Et	
2 d	2-Cl	Me		2 j	4-Cl	Et	
2 e	4-Cl	Me		2 k	4-MeO	Et	
2 f	4-F	Me					
3 a	H	H	H	3 i	2-Cl	Et	H
3 b	4-Cl	H	H	3 j	4-Cl	Et	H
3 c	H	Me	H	3 k	4-MeO	Et	H
3 d	2-Cl	Me	H	3 l	4-Cl	H	OAc
3 e	4-Cl	Me	H	3 m	2-Cl	Me	OAc
3 f	4-F	Me	H	3 n	4-Cl	Me	OAc
3 g	4-MeO	Me	H	3 o	4-F	Me	OAc
3 h	H	Et	H	3 p	4-Cl	Et	OAc

Scheme 1.

*B. subtilis*에 대한 항균력은 3l-3o가 cefotaxime 보다는 4~8배 강하였고 3a, 3b, 3p와는 동등하였으며 나머지 화합물은 4~32배 약한 항균력을 보였다. *M. luteus* 9431에 대하여 3n은 cefo-

taxime보다 2배, 3p는 같고 나머지 화합물은 16 배 이상 약하였고, *M. luteus* 10240에 대하여 모든 화합물이 2배 이상 약한 항균력을 나타냈다. *S. aureus*에 대하여 3l-3p는 cefotaxime보다 8~

Table I—Antibacterial activity of cephalosporins 3a-3j.

Organism ATCC	Compound, MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j
<i>Bacillus cereus</i> 27348	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>Bacillus subtilis</i> 6633	1	1	8	4	8	8	32	32	8	16
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	2	1	4	2	4	4	16	4	2	4
<i>Micrococcus luteus</i> 10240	8	16	64	16	32	32	128	32	8	64
<i>Staphylococcus aureus</i> 65389	2	2	4	4	4	4	32	8	4	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 12228	2	2	4	2	8	8	16	4	2	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10031	128	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	256
<i>Proteus mirabilis</i> 25934	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>Providencia rettgeri</i> 9919	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 25619	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256

Table II—Antibacterial activity of cephalosporins 3k-3p.

Organism ATCC	Compound, MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	3k	3l	3m	3n	3o	3p	CTX	CDX
<i>Bacillus cereus</i> 27348	>256	64	>256	128	256	>256	256	128
<i>Bacillus subtilis</i> 6633	16	0.125	0.25	0.25	0.25	1	1	2
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	4	0.125	0.125	0.031	0.125	0.063	0.063	0.063
<i>Micrococcus luteus</i> 10240	64	2	1	2	4	4	0.5	1
<i>Staphylococcus aureus</i> 65389	8	0.125	0.125	0.25	0.25	0.25	2	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 12228	8	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10031	>256	64	32	256	128	64	<0.016	8
<i>Proteus mirabilis</i> 25934	>256	>256	>256	>256	>256	>256	<0.016	16
<i>Providencia rettgeri</i> 9919	>256	>256	128	256	>256	256	<0.016	128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 25619	>256	>256	>256	>256	>256	>256	<0.5	>256

CTX : cefotaxime CDX : cefadroxil

16배 강하였고 cefadroxil보다는 16~32배 그리고 3a, 3b는 동등한 작용을 보였다. *S. epidermidis*에 대하여 3l-3p는 cefotaxime과 비교하여 모두 2~4배의 강한 활성을 보였고 나머지 화합물은 2~16배 약한 것으로 나타났다.

따라서 치환 benzylthioalkanoic acid의 7-ACA 유도체들은 시험된 그람 양성균들에 대하여 전반적으로 cefotaxime과 cefadroxil보다 우수한 항균력을 나타냈으나 Table에서 보는 것과 같이 *K. pneumoniae*에 대하여 약간의 활성을 보였을 뿐, 나머지 그람 음성균에 대하여 항균력이 없었다.

7-ACA 유도체 3l-3p는 시험된 그람 양성균에 대한 항균력이 7-ADCA 유도체 3a-3k보다 약 5배 이상 강력한 것으로 나타났다.

7-ACA류에 있어서 aromatic ring에 염소기의 위치 변화 및 불소기의 치환 및 thioacetyl기의 α -위치의 수소대신 Me, Et기로 치환하여도 그 양성균에 항균력 차이는 별로 없으나 4-Cl, Me기로 치환된 3n이 비교적 강한 활성을 보였고 7-ADCA류에서는 4-MeO 치환체 3g가 할로젠치환체보다 비교적 약한 활성을 보였으나 이들중에 수식되지 않은 benzylthioacetamido cephem 3a가 비교적 우수한 항균력을 보였다.

결 론

치환 benzylthioalkanoic acids의 7-ACA 및 7-ADCA 유도체 16종 **3a-3p**를 합성하여 *in vitro* 항균작용 시험을 하였으며 대조 항생제로서 cefotaxime 및 cefadroxil을 사용하여 비교 분석하였다.

항균작용 시험결과 합성된 cepheims는 그람양성균에 대하여 강력한 항균력을 보였으며 특히 7-ACA 유도체는 7-ADCA 유도체보다 그람양성균에 대하여 월등한 항균작용을 가졌고, 또한 cefotaxime 및 cefadroxil보다도 우수하였다. 그러나 그람음성균에 대하여는 항균력을 나타내지 않았다.

실 험 방 법

용점은 Büchi 510형으로 측정하였으며 보정되지 않았다. NMR spectra는 Varian FT-80A로 측정되었으며 내부 표준물질은 tetramethylsilane (TMS)을 사용하였다. IR spectra는 Perkin-Elmer 782로 측정하였고, 원소분석은 Perkin-Elmer 240C를 이용하였다.

항균력 측정—MIC 측정은 Mueller-Hinton agar(Difco Co.)를 이용하여 NCCLs⁹⁾의 방법에 따라 평판희석법(agar dilution method)¹⁰⁾에 의하여 측정하였다. 하룻밤 배양한 균액을 McFarland 0.5 탁도로 접종 균량을 조절한 후 automatic incubator(Dynatech MIC-2,000, U.S.A.)를 사용하여 배지표면에 약 10⁴CFU/spot 되게 접종하였다. 접종한 평판을 37°C에서 18시간 배양한 후 시험균의 생육을 억제한 가장 낮은 농도를 MIC로 결정하였다.

치환 benzylisothiuronium chloride류 **1a-1e**의 합성—Benzyl chloride 0.04mol과 thiourea 0.04mol을 Me₂CO 70~80ml에 혼합하고 교반하면서 2~3시간 동안 환류시키고 실온으로 방냉한다. 생성되는 결정을 여과, Me₂CO로 씻은 후에 P₂O₅상에서 rotary pump로 감압, 건조시켜서 백색결정을 얻었다.

Benzylisothiuronium chloride(**1a**) : mp 172~174°C; 수율 69.9%.

2-Chlorobenzylisothiuronium chloride(**1b**) : mp 193~194°C; 수율 76.4%.

4-Chlorobenzylisothiuronium chloride(**1c**) : mp 195~196°C; 수율 73.6%.

4-Methoxybenzylisothiuronium chloride(**1d**) : mp 163~166°C; 수율 93.5%.

4-Fluorobenzylisothiuronium chloride(**1e**) : mp 168~170°C; 수율 90.1%.

Benzylthioacetic acid(**2a**)—**1a** 7.00g(0.03 mol)을 10% NaOH 수용액 30ml에 녹이고 이에 chloroacetic acid 3.26g(0.03mol)을 10% NaOH 수용액 10ml에 녹인액을 적가한 후 2~3시간 저으면서 환류시킨다. 반응액을 실온까지 방냉한 다음 얼음물 50ml를 넣고 N-HCl로 pH 1~2로 조정, EtOAc로 추출한다. 유기층을 취하여 잔포화 NaHCO₃ 수용액, 물로 씻고 무수 MgSO₄로 건조, 여과하고 여액을 감압 증발시켜 백색결정을 얻었다 : mp 57~58°C; 수율 63.6%; IR (KBr) max cm⁻¹ : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO-d₆) : δ 3.1(2H, s, CH₂COOH), 3.79(2H, s, benzyl CH₂), 7.29(5H, s, phenyl).

4-Chlorobenzylthioacetic acid(**2b**)—**2a**의 방법에 따라서 합성하였다 : mp 57~59°C; 수율 41.1%; IR(KBr) max cm⁻¹ : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO-d₆) : δ 3.1(2H, s, CH₂COOH), 3.79(2H, s, benzyl CH₂), 7.29(4H, s, phenyl).

2-(4-Chlorobenzylthio)propionic acid(**2e-1b**) 11.86g(0.05mol)을 10% NaOH 수용액 30ml에 녹이고 이에 2-chloropropionic acid 5.43g(0.05mol)을 10% NaOH 수용액 30ml에 녹인액을 적가한 후 3~4시간 동안 환류시켰다. 이하 **2a**의 방법과 같다 : 백색결정 mp 57~58°C; 수율 82.1%; IR(KBr) max cm⁻¹ : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO-d₆) : δ 1.55(3H, d, CH₃-CH), 3.25(H, q, CH), 3.7(2H, s, benzyl CH₂), 7.3(4H, s, phenyl).

위의 **2e**의 합성법에 따라 **2c**, **2d**, **2f**와 **2g**을 얻었다.

2-Benzylthiopropionic acid(2c) : 백색결정, mp 78~80°C; 수율 75.6%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 2.3(3H, d, CH_3CH), 3.25(H, q, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH_2), 7.3(5H, s, phenyl).

2-(2-Chlorobenzylthio)propionic acid(2d) : 백색결정, mp 68~71°C; 수율 81.8%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 1.3(3H, d, CH_3CH), 3.3(H, q, CH), 3.9(2H, s, benzyl CH_2), 7.4(4H, m, phenyl).

2-(4-Fluorobenzylthio)propionic acid(2f) : 백색결정, mp 89~91°C; 수율 62.3%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 1.3(3H, d, CH_3CH), 3.2(H, q, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH_2), 7.25(4H, m, phenyl).

2-(4-Methoxybenzylthio)propionic acid(2g) : 백색결정, mp 62~64°C; 수율 56.6%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 1.3(3H, d, CH_3CH), 3.2(H, q, CH), 3.75(5H, s, OCH_3 , benzyl CH_2), 6.7 및 7.3(4H, d, phenyl).

2-(4-Chlorobenzylthio)butyric acid(2j)—**1e** 7.16g(0.03mol)을 MeOH 50ml에 녹이고 빙욕상에서 MeONa(28%/MeOH) 13.21g을 가하여 30분간 교반한다. 이에 methyl 2-bromobutyrate 5.43g(0.03mol)을 MeOH 20ml에 녹인 용액을 적가하고 2~3시간 환류시킨다. 반응액을 감압증발시키고 이에 얼음물 50ml, MeOH 30ml, 10% NaOH 수용액 30ml를 넣고 30~40°C에서 2시간 교반, 반응시킨다. 반응액을 감압증발시킨 다음 얼음물 50ml를 넣고 N-HCl로 pH 1~2로 조정된 후 EtOAc로 추출, 유기층을 취하여 물, 찬포화 NaHCO_3 수용액, 물로 차례로 씻고 무수 MgSO_4 로 건조, 여과하고 여액을 취하여 감압증발시켜 분말상 물질 2j를 얻었다 : mp 50~51°C; 수율 89.2%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 0.8(3H, t, CH_3CH_2), 1.6(2H, m, CH_3CH_2), 3.05(H, t, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH_2), 7.3

(4H, s, phenyl).

위의 2j의 합성법에 따라 2h, 2i, 2k를 얻었다.

2-(Benzylthio)butyric acid(2h) : 수율 98.8%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,710(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 0.8(3H, t, CH_3CH_2), 1.65(2H, m, CH_3CH_2), 3.05(H, t, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH_2), 7.25(5H, s, phenyl).

2-(2-Chlorobenzylthio)butyric acid(2i) : 수율 90.1%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 0.8(3H, t, CH_3CH_2), 1.7(2H, m, CH_3CH_2), 3.15(H, t, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH_2), 7.3(4H, m, phenyl).

2-(4-Methoxybenzylthio)butyric acid(2k) : 수율 89.4%; IR(KBr) max cm^{-1} : 3,000(OH), 1,700(C=O); NMR(DMSO- d_6) : δ 0.8(3H, t, CH_3CH_2), 1.2(2H, m, CH_3CH_2), 3.05(H, t, CH), 3.2(5H, s, CH_3O , benzyl CH_2), 7.0(4H, q, phenyl).

7 β -Benzylthioacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3a)—N, N-Dimethylformamide(DMF) 0.81g(11.10mmol)과 CH_2Cl_2 30ml를 혼합한 용액을 -10~0°C로 냉각시키고 교반하면서 POCl_3 1.69g(11.10mmol)를 적가하였다. 여기에 2a 1.82g(10.0mmol)을 넣고 실온에서 5~8시간 교반하였다(A용액). 따로 7-ADCA 2.14g(10.0mmol)을 CH_2Cl_2 에 현탁시키고 HMDS 1.64g(10.0mmol)을 넣어 무수조건하에서 5~8시간 환류시켜 얻은 용액을 0~5°C로 냉각후 dimethylaniline 1.2g(10.0mmol)을 가하고 이를 1.2N dimethylaniline HCl/ CH_2Cl_2 용액으로 pH 6~7로 조정한다(B용액). 위 A용액을 0~5°C에서 B용액에 서서히 가하고 1시간 교반하고 더욱 실온에서 2시간 교반 반응시킨후 이에 얼음물 50ml를 넣고 유기층을 분리하고 용매를 감압제거하였다. 잔사를 물 적량으로 씻고 Me_2CO 소량에 녹인후 물을 가하여 침전을 얻었다. 침전된 물질을 여과분리하고 P_2O_5 존재하에 감압건조시켜서 황백색 분말 2.33g(71.7%)을 얻었다 : mp 100°C(dec.); IR(KBr) max cm^{-1} : 1,770(lactam C=O), 1,650(CONH); NMR(DMSO-

d₆): δ 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.1(2H, s, SCH₂), 3.4(2H, s, C₂-CH₂), 3.7(2H, s, benzyl CH₂), 5.05(H, d, C₆-H), 5.6(H, dd, C₇-H), 7.25(5H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH).

위 3a의 합성법에 따라 3b-3p를 각각 얻었다.

7β-[2-(4-Chlorobenzylthio) acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3b): 황백색 결정, mp 108°C(dec.); 수율 2.02g(88.2%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,765(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.1(2H, s, SCH₂), 3.8(2H, s, C₂-CH₂), 3.55(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.30(4H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₁₇H₁₇N₂O₄S₂Cl: C, 49.69; H, 4.16; N, 6.82. Found: C, 49.36; H, 4.24; N, 6.65.

7β-[2-(Benzylthio)propionamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3c): 황백색 분말, mp 145°C(dec.); 수율 1.40g(35.7%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,760(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.3(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.5(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.6(H, dd, C₇-H), 7.3(5H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH).

7β-[2-(2-Chlorobenzylthio)propionamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3d): 백색 분말(Me₂CO-hexane), mp 150°C(dec.); 수율 3.0g(70.3%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,760(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.70(3H, d, CH₃CH), 2.05(3H, s, C₃-CH₃), 3.5(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.80(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, m, phenyl), 8.9(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₄S₂Cl: C, 49.59; H, 4.62; N, 6.42. Found: C, 49.92; H, 4.62; N, 6.28.

7β-[2-(4-Chlorobenzylthio)propionamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3e): 백색 분말(Me₂CO-hexane), mp 130~135°C(dec.); 수율 3.40g(79.6%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,770(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.25(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-CH₃),

3.45(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.80(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, m, phenyl), 8.9(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₄S₂Cl: C, 49.59; H, 4.62; N, 6.42. Found: C, 49.88; H, 4.69; N, 6.14.

7β-[2-(4-Fluorobenzylthio)propionamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3f): 황백색 결정, mp 148°C(dec.); 수율 3.60g(87.7%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,775(lactam C=O), NMR(DMSO-d₆): δ 1.3(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.4(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, m, phenyl), 8.8(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₄S₂F.1/2 H₂O: C, 51.58; H, 4.80; N, 6.68. Found: C, 51.58; H, 4.97; N, 6.33.

7β-[2-(4-Methoxybenzylthio)propionamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3g): 녹백색 분말, mp 150°C(dec.); 수율 0.30g(21.5%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,775(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.6(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.4(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.7(5H, s, CH₃O, benzyl CH₂), 5.0(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.0(4H, dd, phenyl), 8.8(H, d, CONH).

7β-(2-benzylthiobutyramido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3h): 황백색 분말, mp 98°C(dec.); 수율 2.76g(67.9%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,765(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 0.8(3H, t, CH₃CH₂), 1.6(2H, m, CH₂-CH₂), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.3(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.75(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.3(5H, s, phenyl), 8.8(H, dd, CONH).

7β-[2-(2-Chlorobenzylthio)butyramido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3i): 백색분말, mp 152°C(dec.); 수율 3.70g(83.3%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,760(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 0.8(3H, t, CH₃CH₂), 1.6(2H, m, CH₂CH₂), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.4(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH₂),

5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, m, phenyl), 8.9(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₁₉H₂₁N₂O₄S₂Cl: C, 51.7; H, 4.80; N, 6.35. Found: C, 51.34; H, 4.87; N, 6.38.

7β-[2-(4-Chlorobenzylthio)butyramido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3j): 백색분말(Me₂CO-hexane), mp 130°C(dec.); 수율 3.4g(79.6%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,765(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 0.8(3H, t, CH₃CH₂), 1.6(2H, m, CH₃CH₂), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.4(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.75(2H, s, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.6(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH).

7β-[2-(4-Methoxybenzylthio)butyramido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3k): 황백색 분말, mp 154°C(dec.); 수율 3.44g(78.8%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,765(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 0.8(3H, t, CH₃CH₂), 1.6(2H, m, CH₃CH₂), 2.0(3H, s, C₃-CH₃), 3.4(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.8(5H, m, CH₃O, benzyl CH₂), 5.1(H, d, C₆-H), 5.5(H, dd, C₇-H), 7.0(4H, dd, phenyl), 8.8(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₂₀H₂₄N₂O₅S₂: C, 55.02; H, 5.54; N, 6.42. Found: C, 54.98; H, 5.79; N, 6.20.

7β-[2-(4-Chlorobenzylthio)acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3l): 위 3a 합성법에 있어서 A액의 2a 대신 2-(4-chlorobenzylthio) acetic acid를, B용액의 7-ADCA대신 7-ACA를 사용하여 축합반응시키고 같은 방법으로 work-up함으로써 3l을 얻었다: 황백색분말, mp 75°C(dec.); 수율 0.91g(41.3%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,790(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 2.0(3H, s, C₃-COCH₃), 3.15(2H, s, CH₂), 3.6(2H, s, C₂-CH₂), 3.8(2H, s, benzyl CH₂), 4.8(2H, dd, CH₂OAc), 5.1(H, d, C₆-H), 5.7(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH).

위 3l 제법에 따라 3m-3p를 각각 얻었다.

7β-[2-(2-Chlorobenzylthio)propionamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3m): mp 75°C(dec.); 수율 3.41g(70.3%);

IR(KBr) max cm⁻¹: 1,785(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.3(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-COCH₃), 3.6(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.8(2H, s, benzyl CH₂), 4.8(2H, dd, CH₂OAc), 5.1(H, d, C₆-H), 5.6(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, m, phenyl), 8.9(H, d, CONH).

7β-[2-(4-Chlorobenzylthio)propionamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3n): 황백색분말, mp 130°C(dec.); 수율 1.60g(50.8%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,785(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.6(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-COCH₃), 3.5(3H, m, C₂-CH₂, CH), 3.7(2H, s, benzyl CH₂), 4.7(2H, dd, CH₂OAc), 5.2(H, d, C₆-H), 5.6(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₂₀H₂₁N₂O₆S₂Cl 1/2 H₂O: C, 48.63; H, 4.49; N, 5.67. Found: C, 48.83; H, 4.46; N, 5.52.

7β-[2-(4-Fluorobenzylthio)propionamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3o): 황백색 분말, mp 110°C(dec.); 수율 2.10g(63.8%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,770(lactam C=O); NMR(DMSO-d₆): δ 1.3(3H, d, CH₃CH), 2.0(3H, s, C₃-COCH₃), 3.6(3H, m, C₂-CH₂CH), 3.8(2H, s, benzyl CH₂), 4.8(2H, dd, CH₂OAc), 5.2(H, d, C₆-H), 5.7(H, dd, C₇-H), 7.2(4H, m, phenyl), 8.9(H, d, CONH). Anal. Calcd. for C₂₀H₂₁N₂O₆S₂F: C, 51.26; H, 4.52; N, 5.98. Found: C, 51.67; H, 5.26; N, 5.43.

7β-[2-(4-Chlorobenzylthio)butyramido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid(3p): 황백색 분말, mp 91°C(dec.); 수율 3.71g(74.4%); IR(KBr) max cm⁻¹: 1,780(lactam C=O), NMR(DMSO-d₆): δ 0.8(3H, t, CH₃-CH₂), 1.6(2H, m, CH₃CH₂), 2.0(3H, s, C₃-COCH₃), 4.8(2H, dd, CH₂OAc), 5.1(H, d, C₆-H), 5.7(H, dd, C₇-H), 7.3(4H, s, phenyl), 8.9(H, d, CONH).

감사의 말씀

본 연구수행에 협력한 한국화학연구소 박 두 한씨와 항균력 시험을 수행한 김 성욱 박사에게 깊이 감사하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Webber, J.A. and Ott, J.L.: Structure-activity relationships in the cephalosporins II. Recent development. In *Structure-Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics*. Ed., Perman D., pp.161-237, Academic Press, New York (1977).
- 2) Nishitani, Y., Aoki, T., Yoshida, T., and Nagata, W.: cis-Halovinylthioacetoamido side chain, A New effective structural element for 7β-substitution in cephem and oxacephem antibiotics. *J. Antibiotics* **41**, 316 (1988).
- 3) Nishitani, Y., Aoki, T., Konike, T., Takahashi, H., Yamamoto, S., Nishino, Y., Yoshioka, M., Tsuji, T., Komatsu, Y., Matsuura, S., Yoshida, T., and Nagata, W.: *J. Antibiotics* **41**, 332 (1988).
- 4) Chisholm, D.R., Leitner, F., Misiek, M., Wright, G.E., and Price, K.E.: *Antimicrob. Ag. Chemoiher.* **244**, 1967 (1970).
- 5) Actor, P., Guarini, M.R., Uri, J., Bartus, H.F., Zajac, I., and Weisbach, J.A.: *J. Antibiotics* **30**, 730 (1977).
- 6) Nakao, H., Yanagisawa, H., Shimizu, B., Kaneko, M., Nagano, M., and Sugawara S.: *J. Antibiotics* **29**, 544 (1976).
- 7) Kaplan, M.A.: *U.S. Patent* **3**, 970, 651.
- 8) Yamanaka, H., Takasugi, H., Masugi, T., Kochi, H., Miyai, K., and Takaya, T.: *J. Antibiotics* **38**, 1068 (1985).
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa. (1982).
- 10) Bary, A.L.: Procedure for testing antimicrobial agents in agar media. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Ed., Lorian, V., Willams & Wilkins, Baltimore, p.6 (1986).