

## 트리아졸환 함유 6-엑소메틸렌 페남 유도체의 합성

임채욱<sup>#</sup> · 오정석 · 임철부

중앙대학교 약학대학 의약화학 교실

(Received March 3, 2001; Revised March 23, 2001)

### Synthesis of 6-Exomethylene Penam Derivatives with Triazole Ring

Chaek Im<sup>#</sup>, Jung Suk Oh and Chul Bu Yim

Division of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chung-ang University,  
Seoul 156-756, Korea

**Abstract** – The synthesis of new 6-exomethylene penams with triazole ring for  $\beta$ -lactamase inhibitor was described. The 6,6-dibromopenam **6** was treated with  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  and carbaldehyde **5** to afford the 6-bromo-6-(1-hydroxy-1-methyl)penicillanate **7**, which was reacted with acetic anhydride to give acetoxy compound **8**. The deacetoxybromination of **8** with zinc and acetic acid gave 6-exomethylenepenams, *Z*-isomer **9** and *E*-isomer **10**, which were oxidized to sulfones **11** and **12** by *m*-CPBA. The *p*-methoxybenzyl compounds **9**–**12** were deprotected by  $\text{AlCl}_3$  and neutralized to give the sodium salts **13**–**16**.

**Keywords** □ Triazole, 6-exomethylenepenam,  $\beta$ -lactamase inhibitor

임상에서 널리 사용되고 있는  $\beta$ -lactam 항생제에 대한 내성균의 출현으로 기존 항생제의 약효가 감소하여 내성균에 유용한 새로운 항생제 개발의 필요성이 끊임없이 제기되고 있다.<sup>1)</sup> 가장 일반적인 세균의 내성 기전은  $\beta$ -lactam 항생제를 파괴시키는  $\beta$ -lactamase라는 효소를 내성균이 분비하여 항생제의 약효를 제거하는 것이다. 이러한 내성균 문제를 극복하는 방법으로  $\beta$ -lactamase 효소에 안정한 항생제를 개발하는 방법이 있으나, 이들도 곧 새로운  $\beta$ -lactamase 효소에 파괴되는 경향을 보여 주고 있다. 내성균을 치료할 수 있는 보다 근본적인 방법은  $\beta$ -lactamase 효소를 파괴하는  $\beta$ -lactamase 억제제를 개발하고,  $\beta$ -lactam 항생제와 병용 투여하여  $\beta$ -lactam 항생제를  $\beta$ -lactamase 효소로부터 보호하는 것이다.

이러한  $\beta$ -lactamase 억제제로 clavulanic acid<sup>2)</sup>가 의약품으로 개발에 성공한 이후, sulbactam<sup>3)</sup>과 tazobactam<sup>4)</sup>이 개발되어 임상에서 사용되고 있다. 특히, 6-triazolylmethylene penem인 **1**(BRL-42715)<sup>5,6)</sup>과 **2**는  $\beta$ -lactamase 억제제에 내성을 갖는 대부분의 class I  $\beta$ -lactamase에 대하여도 매우 강력한 억제활성을 나타내었다. 화합물 **1**의  $\text{N}_1$  위치를 변형시킨 화합물 **2**에서  $\beta$ -lactamase에 대한 효소 억제력과 미생물 세포벽에 대한 투과성이 증가된다고 알려졌다.<sup>7)</sup> 최근  $\beta$ -Lactamase 억제제로 6-exomethylene penam 유도체들이 개발되고 있고,<sup>8)</sup> exomethylene penam과 sulfone 구조를 갖는 화합물의  $\beta$ -lactamase에 대한 우수한 억제 효과가 보고되었다.<sup>9)</sup> 이상의 사실을 바탕으로 하여 본 연구자는 보다 우수한  $\beta$ -lactamase 억제활성을 갖는 구조를 탐색할 목적으로 sulbactam과 tazobactam의 penam 구조와 **1**과 **2**의 6-triazolylmethylene 구조를 결합시킨 6-triazolylmethylene penam 유도체 **3**을 합성하였다.

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-820-5603 (팩스) 02-815-2199

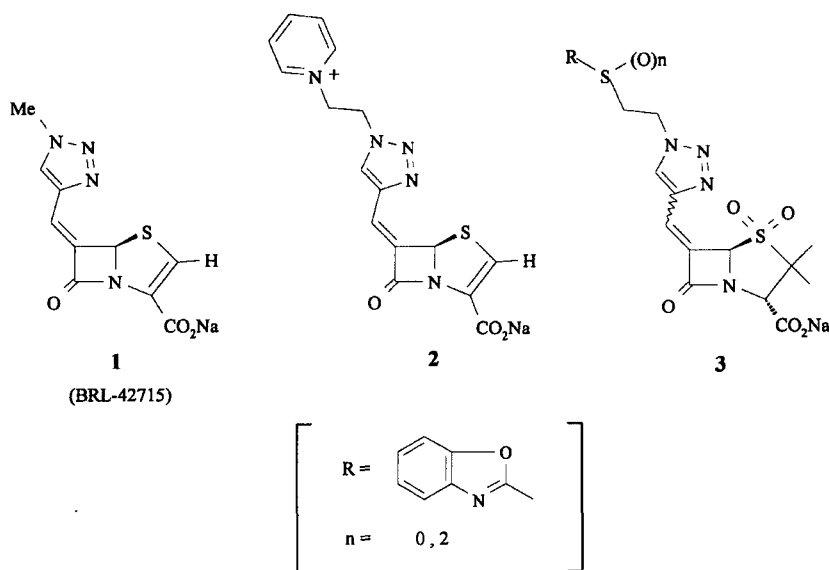


Fig. 1 - Structures of  $\beta$ -lactamase inhibitors.

실험방법

시약 및 분석기기

본 실험에서 사용된 시약들은 Aldrich사와 Fluka사의 것을 사용하였으며 각종 용매는 특급시약을 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR spectra는 JEOL JNM-EX 90A (90 MHz)와 Varian Gemini 2000(300 MHz)을 사용하여 얻었고, CDCl<sub>3</sub>의 경우 TMS(tetramethylsilane)를 내부 표준물질로 사용하였고 DMSO-d<sub>6</sub>의 경우 잔류하는 DMSO를 내부 표준물질로 사용하였다. TLC는 Merck silica gel 60 F<sub>254</sub>(thickness 0.2 μm)를 사용하였고, Reverse TLC로는 Merck RP-18F<sub>254S</sub>(thickness 0.25 mm)를 사용하였으며 UV Lamp로 spot을 확인하였다. 용점측정은 Bühi Melting point B-540을 사용하였고, IR spectra는 Jasco FT/IR 300E을 사용하여 얻었다. Column chromatography는 silica gel(Merck type 9355, 230~400 mesh)을 사용하였고, 역상 column chromatography는 Comosil 75 C<sub>18</sub>-OPN을 사용하였다.

1-[2-(Benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde (5)

1-(2-Hydroxyethyl)-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde 4 5.00 g(35.43 mmol)을 무수 dichloromethane 80 ml에

녹인 용액에 triethylamine 5.00 ml을 가한 후, -15~-20°C로 냉각하고 반응시킨다. 1시간 후, trifluoromethanesulfonic anhydride(TFSA) 10.00 g을 서서히 가하고 4시간 더 교반한다. 2-Mercaptobenzoxazole 5.35 g(35.39 mmol)과 triethylamine 5.00 ml이 녹아있는 dichloromethane 80 ml용액을 상기 반응혼합액에 -15~-20°C에서 40분 동안에 적가한 후, 실온에서 하루 방치한다. 반응혼합물을 dichloromethane으로 추출하고 5% NaCl용액으로 세척한 후, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 탈수하고 감압 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 5를 9.12 g(94%) 얻었다 : R<sub>f</sub>=0.33 (hexane : ethyl acetate=1:1); m.p.: 163~164°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2860, 1684 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.75 (t, 2H, J=6.9 Hz), 5.01 (t, 2H, J=6.9 Hz), 7.25~7.70 (m, 4H), 8.21 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

p-Methoxybenzyl 6-Bromo-6-[1-hydroxy-1-[1-[2-(benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide (7)

p-Methoxybenzyl 6,6-dibromopenam-3-carboxylate 1,1-dioxide 6 0.60 g(1.17 mmol)을 무수 THF 15 ml에 녹인 용액에 CH<sub>3</sub>MgBr 0.56 ml(2.50M ether 용액)을 가한 후, -78°C에서 20분간 교반한다. 화합물 5 0.32 g(1.17 mmol)을 dichloromethane 10 ml에 녹여

서 반응액에 가하고, 상온에서 10시간 반응한다. 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액을 가하여 반응을 정지시키고 ethyl acetate로 추출하여 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 탈수시킨 후, 감압 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 stereoisomer 혼합물 **7**을 0.45 g(55%) 얻었다:  $R_f=0.48$ (hexane : ethyl acetate=1:2); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1801, 1751, 1260  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.13 (br s, 1H), 3.57~3.79 (m, 5H), 4.39 (s, 1H), 4.67~4.86 (m, 3H), 5.90~5.26 (m, 2H), 5.39 and 5.46 (two s, 1H), 6.62~6.81 (m, 2H), 7.12~7.59 (m, 6H), 7.83 (s, 1H).

***p*-Methoxybenzyl 6-Bromo-6-[1-acetoxy-1-[1-[2-(benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide (8)**

화합물 **7** 0.64 g(0.91 mmol)을 무수 dichloromethane 10 ml에 녹인 용액에 pyridine 0.93 ml과 acetic anhydride 0.92 ml를 가하고 실온에서 20시간 반응한다. 반응 혼합물을 dichloromethane로 추출하고 1% HCl, 5%  $\text{NaHCO}_3$  및 5% NaCl 용액으로 세척한 후, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 탈수하고 감압 농축한다. 생성물을 silica gel column으로 정제하여 stereoisomer 혼합물 **8**을 0.50 g(74%) 얻었다:  $R_f=0.80$ (hexane : ethyl acetate=1:2); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1807, 1755, 1214  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.12 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.62~3.81 (m, 5H), 4.32 and 4.41 (two s, 1H), 4.68~4.92 (m, 3H), 4.82~5.02 (m, 2H), 6.24 and 6.43 (two s, 1H), 6.69~6.88 (m, 2H), 7.12~7.60 (m, 6H), 7.73 (s, 1H).

***p*-Methoxybenzyl (6Z)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (9) and *p*-Methoxybenzyl (6E)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (10)**

화합물 **8** 10.00 g(13.36 mmol)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  100 ml에 녹이고 acetic acid 1.61 g을 가한 후, Zn분말 4.37 g을 넣고 0°C에서 4시간 반응한다. 반응 혼합액을 dichloromethane로 추출하고 5%  $\text{NaHCO}_3$ 으로 세척한 후, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 탈수하고 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **9** 4.10

g과 화합물 **10**을 2.10 g 얻었다.

화합물 **(9)**: 50% yield;  $R_f=0.26$ (ethyl acetate : hexane=1:1); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1783, 1755, 1249  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.31 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.65~3.86 (m, 5H), 4.42 (s, 1H), 4.90 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 5.21 (d, 2H,  $J=5.9$  Hz), 5.57 (s, 1H), 6.82~7.01 (m, 2H), 7.22~7.64 (m, 7H), 7.91 (s, 1H).

화합물 **(10)**: 26% yield;  $R_f=0.49$  (ethyl acetate : hexane=1:1); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1770, 1751, 1173  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.44 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.97 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 5.08 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 5.32 (s, 1H), 5.37 (d, 2H,  $J=5.8$  Hz), 7.01~7.14 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.41~7.88 (m, 6H), 8.98 (s, 1H).

***p*-Methoxybenzyl (6Z)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (11)**

화합물 **9** 0.50 g(0.82 mmol)을 dichloromethane 10 ml에 녹이고, *m*-chloroperbenzoic acid(*m*-CPBA) 0.28 g을 넣고 상온에서 20시간 동안 반응시킨다. 반응액을 5%  $\text{NaHCO}_3$  용액과 물로 세척하고 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, silica gel column으로 정제하여 화합물 **11**을 0.24 g(46%) 얻었다:

$R_f=0.54$ (hexane : ethyl acetate=1:2); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1772, 1752, 1259  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (t, 2H,  $J=7$  Hz), 4.45 (s, 1H), 5.02 (t, 2H,  $J=7$  Hz), 5.21 (d, 2H,  $J=4.2$  Hz), 5.63 (s, 1H), 6.86~7.01 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.28~7.66 (m, 6H), 7.89 (s, 1H).

***p*-Methoxybenzyl (6E)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (12)**

화합물 **11**을 합성한 방법으로 화합물 **10**을 0.73g (1.20 mmol) 사용하여 화합물 **12**를 0.41 g(44%)을 얻었다:  $R_f=0.68$ (ethyl acetate : hexane=2:1); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1771, 1750, 1248  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.33 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 4.47 (s, 1H), 5.07 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 5.12~5.24 (m, 3H), 7.84~7.98 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.28~7.87 (m, 6H), 8.80 (s, 1H).

**Sodium (6Z)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (13)**

화합물 9 0.50 g(0.82 mmol)을 무수 dichloromethane 10 ml과 anisole 5 ml에 녹여 -40°C로 냉각하고, 무수 aluminum chloride 0.27 g을 넣고 반응시킨다. 1시간 후, 물을 넣어 반응을 중지시키고 0.1N NaOH용액으로 pH를 7.0으로 조절한다. 수층을 역상 column으로 정제하여 얻은 용액을 동결 건조하여 화합물 13을 0.26 g(62%) 얻었다:  $R_f=0.54$  (water : acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.87 (t, 2H,  $J=6.2$  Hz), 4.94 (t, 2H,  $J=6.2$  Hz), 5.71 (s, 1H), 7.34~7.38 (m, 3H), 7.66~7.69 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

위와 같은 방법으로 PMB ester 화합물인 10, 11, 12를 원료로 사용하여 화합물 14, 15, 16를 합성하였다.

**Sodium (6E)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (14)**

수득율 81%;  $R_f=0.47$ (water : acetonitrile=1:1); IR (Nujol) 1762  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ , (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.39 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.85 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 4.97 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 5.57 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.33~7.38 (m, 2H), 7.64~7.68 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

**Sodium (6Z)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (15)**

수득율 76%;  $R_f=0.44$  (water : acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1766  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ , (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 4.11 (t, 2H,  $J=5.7$  Hz), 4.81 (t, 2H,  $J=5.7$  Hz), 5.79 (s, 1H), 7.34~7.95 (m, 5H), 8.47 (s, 1H).

**Sodium (6E)-6-[1-[1-[2-(Benzoxazol-2-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (16)**

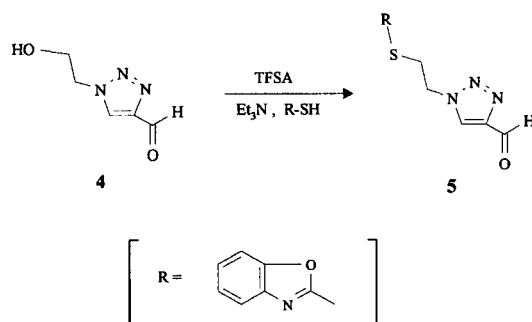
수득율 69%;  $R_f=0.55$  (water : acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1774  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ , (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.37

(s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 4.10 (t, 2H,  $J=6.3$  Hz), 4.77 (t, 2H,  $J=6.3$  Hz), 5.54 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.31~7.91 (m, 4H), 8.78 (s, 1H).

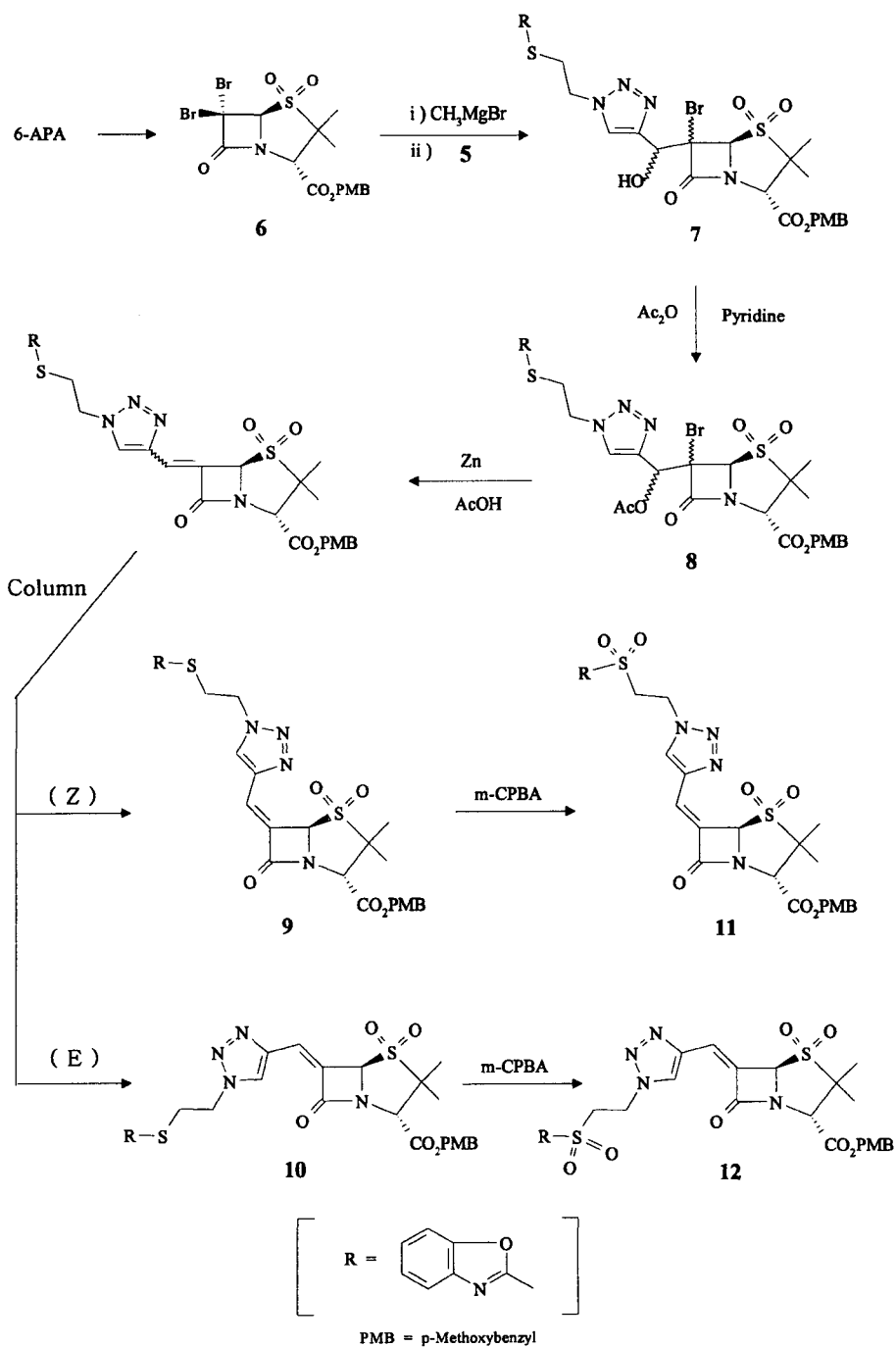
**결과 및 고찰**

Hydroxyethyl 화합물 4를 trifluoromethanesulfonic anhydride로 처리하여 trifluorosulfonyl 유도체로 만든 후, thiol 화합물과 반응시켜 2-치환 thioethyl 화합물 5를 94%의 수득률로 합성하였다(Scheme 1).

6,6-Dibromopenam 화합물 6을  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ 로 처리한 후, carbaldehyde 화합물 5와 반응하여 hydroxy 화합물 7을 55% 수득률로 얻었다. 이 화합물의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에서 CHOH의 수소가 singlet이 아니고 2개 이상의 peak를 보여주어서 화합물 7은 stereoisomer의 혼합물임을 알 수 있었다. 이 isomer 들은 silica gel column에서 분리가 되지 않았다. 화합물 7을 acetic anhydride로 처리하여 acetoxy화합물 8을 74%의 수득율로 얻었고, 이 화합물의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 CHOAc의 peak가  $\delta 6.24$ 와 6.43에서 크기가 약 3:1인 2개의 peak로 관찰되어서 가능한 stereoisomer 중에서 2개의 major isomer가 3:1의 비율로 존재함을 알 수 있었다. 화합물 8을 acetic acid와 Zn으로 처리하여 penam sulfone의 C6번 위치에 exomethylene의 이중 결합을 도입하였고, Z-isomer 9는 50% E-isomer 10은 26%의 수득률로 얻었다. 화합물 9와 10에서 (Z)-form과 (E)-form의 구별을 triazole ring proton으로 하였는데, 이와 유사한 화합물의 논문을 보면 Z-form의 triazole ring



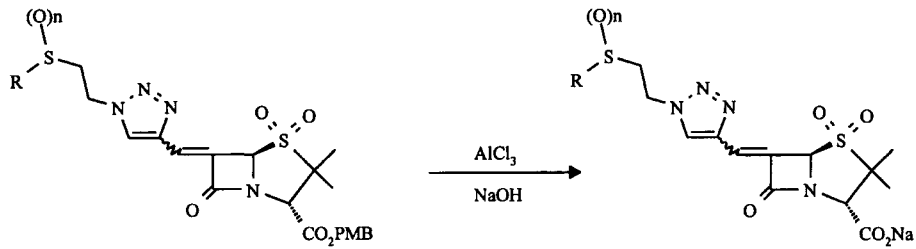
**Scheme 1** – Synthesis of 1-(substituted thioethyl)-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde.



Scheme 2 - Synthesis of 6-exomethylene penams.

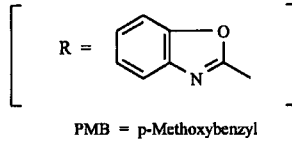
proton은 대개  $\delta$  8 근처의 수치를 보여주고, *E*-form의 triazole ring proton은 이보다 왼쪽에서 peak를 보여 주었다.<sup>5)</sup> <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼에서 화합물 9의 triazole

ring proton은  $\delta$  7.91에서, 화합물 10의 triazole ring proton은  $\delta$  8.98에서 각각 관찰되었다. 비슷한 결과가 sulfonyl 화합물 11과 12에서도 발견되었다(Scheme 2).



9. Z - form, n = 0  
 10. E - form, n = 0  
 11. Z - form, n = 2  
 12. E - form, n = 2

13. Z - form, n = 0  
 14. E - form, n = 0  
 15. Z - form, n = 2  
 16. E - form, n = 2



Scheme 3 – Synthesis of 6-exomethylene penam sodium salts.

p-Methoxy ester 화합물 9~12은 AlCl<sub>3</sub>로 처리하여 free carboxylic 화합물로 만든 후, 0.1N NaOH 용액을 사용하여 pH를 7.0으로 조절하고 sodium salt 용액을 만들었다(Scheme 3). β-Lactam 링은 염기에 약하기 때문에 pH 조절에서 0.1N NaOH 용액을 조금씩 적정해야 한다. 이렇게 얻은 sodium salt 용액을 동결건조하고 역상column으로 정제 한 후, 다시 동결 건조하여 화합물 13~16을 62~81%의 수득율로 합성하였다.

### 문헌

- 1) Neu, H. C. : The crisis in antibiotic resistance. *Science*, **257**, 1064 (1992).
- 2) Reading, C. and Cole, M. : Clavulanic acid : A β-lactamase-inhibiting β-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **11**, 852 (1977).
- 3) English, A. R., Retsema, J. A., Girard, A. E., Lynch, J. E. and Barth, W. E.: CP-45,899, a β-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of β-lactams; initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **14**, 414 (1978).
- 4) Micetich, R. G., Maiti, S. N., Spevak, P., Hall, T. W., Yamabe, S., Ishida, N., Tanaka, M., Yamazaki, T., Nakai, A. and Ogawa, K. : Synthesis and β-lactamase inhibitory properties of 2β-[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2α-methylpenam-3α-carboxylic acid 1,1-dioxide and related triazolyl derivatives. *J. Med. Chem.* **30**, 1469 (1987).
- 5) Bennett, I. S., Brooks, G., Broom, N. J. P., Calvert, S. H., Coleman, K. and Francois, I. : 6-(Substituted methylene)penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial β-lactamase V. Chiral 1,2,3-triazolyl derivatives. *J. Antibiotics*, **44**, 969 (1991).
- 6) Bennett, I., Broom, N. J. P., Bruton, G., Calvert, S., Clarke, B. P., Coleman, K., Edmondson, R., Edwards, P., Jones, D., Osborne, N. F. and Walker, G. : 6-(Substituted methylene)penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial β-lactamase III. Structure-activity relationships of the 5-membered heterocyclic derivatives. *J. Antibiotics* **44**, 331 (1991).
- 7) Broom, N. J. P., Brooks, G. and Clark, B. P. : β-(Substituted methylene) penems *Eur. Pat. Appl.* 321187 A1 (1989).
- 8) Chen, Y. L., Chang, C. W. and Hedberg, K. : Synthesis of a potent β-lactamase inhibitor 1,1-

- dioxo-6-(2-pyridyl)methylenepenicillanic acid and its reaction with sodium methoxide. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3449 (1986).
- 9) Chen, Y. L., Chang, C. W., Hedberg, K., Guarino, K., Welch, W. M. and Kiessling, L. : Structure-activity relationships of 6-(heterocyclyl) methylene penam sulfones; a new class of  $\beta$ -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* **40**, 803 (1987).