약학회지 제 48 권 제 5 호 303~308 (2004)
Yakhak Hoeji Vol. 48, No. 5

藥學會誌

6-트리아졸 엑소메칠렌펜남 유도체의 합성

김연숙 · 오정석 · 임채욱# · 임철부
중앙대학교 약학대학 의약화학 교실

(Received October 5, 2004; Revised October 19, 2004)

Synthesis of 6-Triazole Exomethylenepenams Derivatives

Youn Sook Kim, Jung Suk Oh, Chaeuk Im# and Chul Bu Yim
Division of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chung-ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract — The synthesis of new 6-triazole exomethylenepenams was described. The 6,6-dibromopenam **5** was reacted with CH_3MgBr and substituted triazole **4** to afford the 6-bromo penicillanate **6**, which was treated with acetic anhydride to give acetoxy compound **7**. The deacetobromination of acetoxy compound **7** with zinc and acetic acid gave 6-exomethylene penams **8** and **9**, which were oxidized to sulfones **10** and **11** by *m*-CPBA. The *p*-methoxybenzyl compounds **6~11** were deprotected by $AlCl_3$ and neutralized to give the sodium salts **12~17**.

Keywords □ 6-exomethylene penam, β-lactamase inhibitors

β-Lactam 항생제에 대한 내성균의 출현으로 기존 항생제의 약효가 감소하여 임상에서 감염성 질환의 치료에 심각한 문제가 발생하고 있다. 세균의 β-lactam 항생제에 대한 일반적인 내성기전은 β-lactamase라는 효소를 내성균이 분비하여 항생제의 β-lactam ring을 가수분해하고 약효를 감소시키는 것이다.[1] 이 효소는 그람음성균과 그람양성균은 물론, actinomycetes, blue-green algae 등에서도 발견되고 있고, plasmid 등을 통해서 다른 종의 세균으로 쉽게 내성 유전자를 전이시킬 수 있어서 과거에 β-lactam 항생제에 의하여 치료되었던 세균들이 점차적으로 내성을 나타내는 문제가 발생되고 있다. 이러한 내성균 문제를 극복하는 방법으로 β-lactamase 효소에 안정한 항생제를 개발하는 방법이 있으나, 이들도 곧 새로운 β-lactamase 효소에 파괴되는 경향을 보여 주고 있다. 따라서, 내성균을 치료할 수 있는 보다 근본적인 방법은 β-lactamase 효소를 억제하는 β-lactamase 억제제를 개발하고, β-lactam 항생제와 병용 투여하여 β-lactam항생제를 β-lactamase 효소로부터 보호하는 것이다. 이러한 β-lactamase 억제제로 clavulanic acid[2] **1a**, sulbactam[3] **1b** 및 tazobactam[4] **1c**가 개발되어서 임상에서 사용되고 있다.

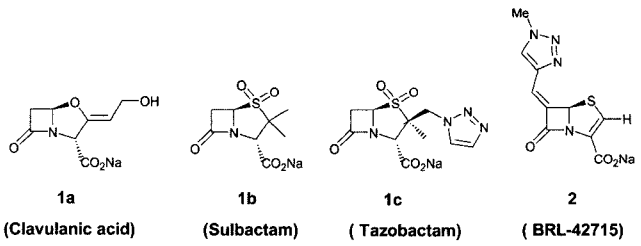


Fig. 1 – Structure of β-lactamase inhibitors.

현재 β-lactamase 억제제로 6-exomethylene penam유도체들이 개발되고 있고[5] 특히, 6-triazole 환을 갖고있는 penem 화합물 **2**(BRL-42715)[6,7]는 β-lactamase 억제제에 내성을 갖는 대부분의 β-lactamase에 대하여도 매우 강력한 억제활성을 나타내었다.[8] 그리고, Chen 등에 의해 exomethylene penam과 sulfone 구조를 갖는 화합물이 β-lactamase에 대하여 우수한 억제 효과를 가지고 있다고 보고하였다.[9] 이상의 사실을 바탕으로 하여 본 연구자는 보다 우수한 β-lactamase 억제활성을 갖는 구조를 탐색할 목적으로 sulbactam과 tazobactam의 penam sulfone 구조와 **2**의 6-triazolylmethylene 구조를 결합시킨 6-triazole exomethylene penamsulfone 유도체를 합성하였다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-820-5603 (팩스) 02-815-2199
(E-mail) chaeukim@cau.ac.kr

실험방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용된 시약들은 Aldrich사와 Fluka사의 것을 사용하였고, 각종 용매는 특급시약을 사용하였다. ^{1}H-NMR spectra는 JEOL JNM-EX 90A(90 MHz)와 Varian Gemini 2000(300 MHz)을 사용하여 얻었고, $CDCl_3$의 경우 TMS(tetramethylsilane)를 내부 표준물질로 사용하였으며 DMSO-d_6의 경우 잔류하는 DMSO를 내부 표준물질로 사용하였다. TLC는 Merck silica gel 60 F_{254}를 사용하였고 Reverse TLC로는 Merck RP-18F_{254S}를 사용하였으며, UV Lamp로 spot을 확인하였다. 융점측정은 Büchi 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_{18}-OPN을 사용하였다.

1-[2-(*p*-Methoxybenzyl-1-tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde(4)

1-(2-Hydroxyethyl)-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde **3** 2.92 g (20.69 mmol)을 무수 dichloromethane 100 m*l*에 녹인 용액에 triethylamine 3.48 m*l*을 가한 후, -15~-20°C로 냉각하고 Ar gas에서 반응시킨다. 40분 후, trifluoromethanesulfonic anhydride 3.48 m*l*를 서서히 가하고 -15~-20°C에서 3시간 더 교반한다. *p*-Methoxybenzyl 5-mercapto-1-tetrazoleacetate 5.83 g(20.69 mmol)과 triethylamine 3.48 m*l*을 녹인 dichloromethane 50 m*l* 용액을 상기 반응혼합액에 -15~-20°C에서 30분 동안에 적가한 후, 실온에서 하루 방치한다. 반응혼합물을 dichloromethane으로 추출하고 5% NaCl 용액으로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 액상 화합물 **4** 2.73 g(33%)을 얻었다.

R_f=0.30(hexane : ethylacetate=1 : 3); mp: 106~107°C; IR (NaCl, neat) cm^{-1}; 1761, 1700, 1030; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 3.78(s, 3H, OCH_3), 4.47(s, 2H, CO_2CH_2), 4.61-4.86(m, 4H, CH_2N, SCH_2), 5.06(s, 2H, CH_2CO_2), 6.75-6.90(m, 2H, Ph of PMB), 7.12-7.41(m, 2H, Ph of PMB), 8.33(s, 1H, tria-H), 10.08(s, 1H, COH).

***p*-Methoxybenzyl 6-Bromo-6-[1-hydroxy-1-[1-[2-(*p*-methoxy benzyl-1-tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide(6)**

화합물 **5** 1.70 g(3.33 mmol)을 Ar gas에서 무수 THF 60 m*l*로 녹인 용액에 CH_3MgBr 0.40 g의 ether용액을 가한 후, -78°C에서 15분간 교반한다. 화합물 **4** 1.34 g을 dichloromethane 40 m*l*에 녹여서 반응액에 가하고, -78°C에서 10시간 반응한다. 10% NH_4Cl 용액을 가하여 반응을 정지시키고 ethylacetate로 추출하여 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후, 감압 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **6** 0.42 g(18%)을 얻었다.

R_f=0.14(hexane : ethylacetate=1 : 2); IR(NaCl, neat) cm^{-1}; 1802, 1757, 1334; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.30(s, 3H, CH_3), 1.56(s, 3H, CH_3), 3.83(s, 3H, OCH_3), 3.87(s, 3H, OCH_3), 4.49-4.59(m, 3H, C_3-H, CO_2CH_2), 4.62-4.74(m, 4H, CH_2N, SCH_2), 5.06-5.21(m, 3H, C_5-H, CH_2CO_2), 5.25(d, 2H, J= 7.8 Hz, CO_2CH_2), 5.51-5.62(m, 1H, CHOH), 6.82-7.07(m, 4H, Ph of PMB), 7.27-7.49(m, 4H, Ph of PMB), 7.83 and 7.92(s, 1H, tria-H).

***p*-Methoxybenzyl 6-Bromo-6-[1-acetoxy-1-[1-[2-(*p*-methoxy benzyl-1-tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl] penicillanate 1,1-Dioxide(7)**

화합물 **6** 2.08 g(2.44 mmol)을 무수 dichloromethane 20 m*l*에 녹인 용액에 pyridine 2.31 g과 acetic anhydride 2.49 g을 0°C, Ar gas에서 가하고 실온에서 20시간 반응한다. 반응 혼합물을 dichloromethane로 추출하고 1% HCl, 5% $NaHCO_3$ 및 5% NaCl 용액으로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축한다. 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **7** 0.66 g (32%)을 얻었다.

R_f=0.49(hexane : ethylacetate=1 : 2); IR(NaCl, neat) cm^{-1}; 1805, 1755, 1334; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.18(s, 3H, CH_3), 1.45(s, 3H, CH_3), 2.21(s, 3H, $OCOCH_3$), 3.76(s, 3H, OCH_3), 3.80(s, 3H, OCH_3), 4.45-4.53(m, 3H, C_3-H, CO_2CH_2), 4.58-4.71(m, 4H, SCH_2, CH_2N), 4.96-5.07(m, 3H, C_5-H, CH_2CO_2), 5.13-5.27(m, 2H, CO_2CH_2), 6.39 and 6.51(two s, 1H, CHOAc), 6.74-6.98(m, 4H, Ph of PMB), 7.21-7.40(m, 4H, Ph of PMB), 7.75(s, 1H, tria-H).

***p*-Methoxybenzyl(6Z)-6-[1-[1-[2-(*p*-Methoxybenzyl-1-tetrazole acetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene] penicillanate 1,1-Dioxide(8)과 *p*-Methoxybenzyl(6E)-6-[1-[1-[2-(*p*-Methoxy benzyl-1-tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide(9)**

화합물 **7** 3.73 g(4.34 mmol)을 CH_3CN 100 m*l*에 녹이고 acetic acid 0.52 g을 가한 후, Zn 분말 1.42 g을 넣고 0°C에서 3시간 반응하고 고체물질을 여과 제거한다. 반응액을 dichloromethane으로 추출하고 5% $NaHCO_3$으로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **8** 0.68 g(18%)과 **9** 0.31 g(8%)을 얻었다.

화합물(**8**) R_f=0.25(ethylacetate : hexane=2 : 1); IR(NaCl, neat) cm^{-1}; 1787, 1757, 1322; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(s, 3H, CH_3), 1.52(s, 3H, CH_3), 3.75(s, 3H, OCH_3), 3.81(s, 3H, OCH_3), 4.42-4.50(m, 3H, C_3-H, CO_2CH_2), 4.54-4.62(m, 4H, SCH_2, CH_2N), 4.98(s, 2H, CH_2CO_2), 5.19(d, 2H, *J*=5.5 Hz, CO_2CH_2), 5.65(s, 1H, C_5-H), 6.76-7.03(m, 4H, Ph of PMB), 7.19-7.43(m, 5H, CH, Ph of PMB), 7.73(s, 1H, tria-H).

화합물(**9**) R_f=0.43(ethylacetate : hexane=2 : 1); IR(NaCl, neat) cm^{-1}; 1751, 1324, 1247; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.53(s, 3H, CH_3), 3.77(s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.45(s, 1H, C_3-H), 4.46(s, 2H, CO_2CH_2), 4.54-4.67 (m, 4H, CH_2N, SCH_2), 5.01(s, 2H, CH_2CO_2), 5.90-5.26(m, 3H, C_5-H, CO_2CH_2), 6.74-6.97(m, 4H, Ph of PMB), 7.11(s, 1H, CH), 7.19-7.40(m, 4H, Ph of PMB), 8.76(s, 1H, tria-H).

p-Methoxybenzyl(6Z)-6-[1-[1-[2-(p-Methoxybenzyl-1-tetrazoleacetate-5-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl] methylene]penicillanate 1,1-Dioxide(10)

화합물 **8** 0.62 g(0.82 mmol)을 dichloromethane 20 m*l*에 녹이고, *m*-chloroperbenzoic acid(*m*-CPBA) 0.28 g을 넣고 상온에서 20시간 동안 반응시킨다. 반응액을 5% $NaHCO_3$ 용액과 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후, silica gel column으로 정제하여 화합물 **10**를 0.21 g(33%) 얻었다.

R_f=0.21(hexane : ethylacetate=1 : 2); IR(NaCl, neat) cm^{-1}; 1785, 1756, 1322; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.28(s, 3H, CH_3), 1.48(s, 3H, CH_3), 3.72(s, 3H, OCH_3), 3.76(s, 3H, OCH_3), 4.36-4.43(m, 3H, C_3-H, CO_2CH_2), 4.49-4.66(m, 4H, CH_2N, SCH_2), 5.00(s, 1H, CH_2CO_2), 5.14(d, 2H, *J*=5.6 Hz, CO_2CH_2), 5.62(s, 1H, C_5-H), 6.71-6.98(m, 4H, Ph of PMB), 7.22-7.53 (m, 5H, CH, Ph of PMB), 7.95(s, 1H, tria-H).

p-Methoxybenzyl(6E)-6-[1-[1-[2-(p-Methoxybenzyl-1-tetrazoleacetate-5-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl] methylene]penicillanate 1,1-Dioxide(11)

화합물(**9**) 0.21 g(0.27 mmol)을 출발물질로 하여 화합물(**10**)과 동일한 방법으로 합성하여 화합물(**11**) 0.14 g(43%)를 얻었다.

R_f=0.43(dichloromethane : ethylacetate=1 : 2); IR(NaCl, neat) cm^{-1}; 1753, 1323, 1250; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.31(s, 3H, CH_3), 1.54(s, 3H, CH_3), 3.77(s, 3H, OCH_3), 3.81(s, 3H, OCH_3), 4.39-4.53(m, 3H, C_3-H, CO_2CH0), 4.62-4.76(m, 4H, CH_2N, SCH_2), 5.11-5.28(m, 5H, C_5-H, CO_2CH_2, CH_2CO_2), 6.79-6.98(m, 4H, Ph of PMB), 7.08-7.58(m, 5H, CH, Ph of PMB), 8.81(s, 1H, tria-H).

Disodium 6-Bromo-6-[1-hydroxy-1-[1-[2-(1-tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide(12)

화합물 **6** 0.29 g(0.34 mmol)을 무수 dichloromethane 20 m*l*과 anisole 10 m*l*에 녹여 N_2 gas에서 -40°C로 냉각하고, 무수 $AlCl_3$ 0.23 g을 넣고 반응시킨다. 1시간 후, 물을 넣어 반응을 중지시키고 0.1 N NaOH 용액으로 pH를 7.0으로 조절한다. 수층을 동결건조한 후, 역상 column으로 정제하여 얻은 용액을 동결 건조하여 화합물 **12** 0.17 g을 (76%) 얻었다.

R_f=0.26(water : acetonitrile=3 : 1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 1.31 and 1.35(two s, 3H, CH_3), 1.45(s, 3H, CH_3), 3.75-3.84 (m, 3H, SCH_2, C_3-H), 4.46(s, 2H, CH_2), 4.50(t, 2H, *J*= 5.3 Hz, CH_2N), 5.08 and 5.17(two s, 1H, C_5-H), 5.27 and 5.40(two s, 1H, CHOH), 8.11 and 8.18(two s, 1H, tria-H).

위와 같은 방법으로 PMB ester 화합물인 **7**, **8**, **9**, **10**, **11**를 원료로 사용하여 화합물 **13**, **14**, **15**, **16**, **17**을 합성하였다.

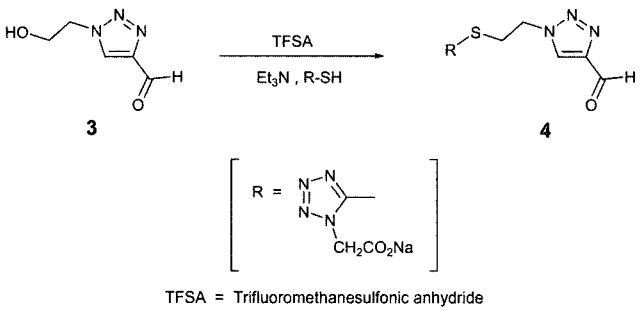
Disodium 6-Bromo-6-[1-acetoxy-1-[1-[2-(1-tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide(13)

화합물 **7** 0.33 g(0.37 mmol)을 원료로 하여 화합물 **12**과 동일한 방법으로 실험하여 화합물 **13** 0.21 g을 (81%) 얻었다.

R_f=0.21(water : acetonitrile=3 : 1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 1.29 and 1.33(two s, 3H, CH_3), 1.42 and 1.45(two s, 3H, CH_3), 2.09(s, 3H, $OCOCH_3$), 3.82 and 3.86(two s, 1H, C_3-H), 4.38-4.46(m, 4H, CH_2CO_2, SCH_2), 4.63-4.70(m, 2H, CH_2N), 5.16 and 5.28(two s, 1H, C_5-H), 6.34 and 6.38(two s, 1H, CHOAc), 8.36 and 8.41(two s, 1H, tria-H).

Disodium(6Z)-6-[1-[1-[2-(1-Tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide(14)

화합물 **8** 0.35 g(0.47 mmol)을 원료로 하여 화합물 **12**와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 **14** 0.22 g을 (85%) 얻었다.

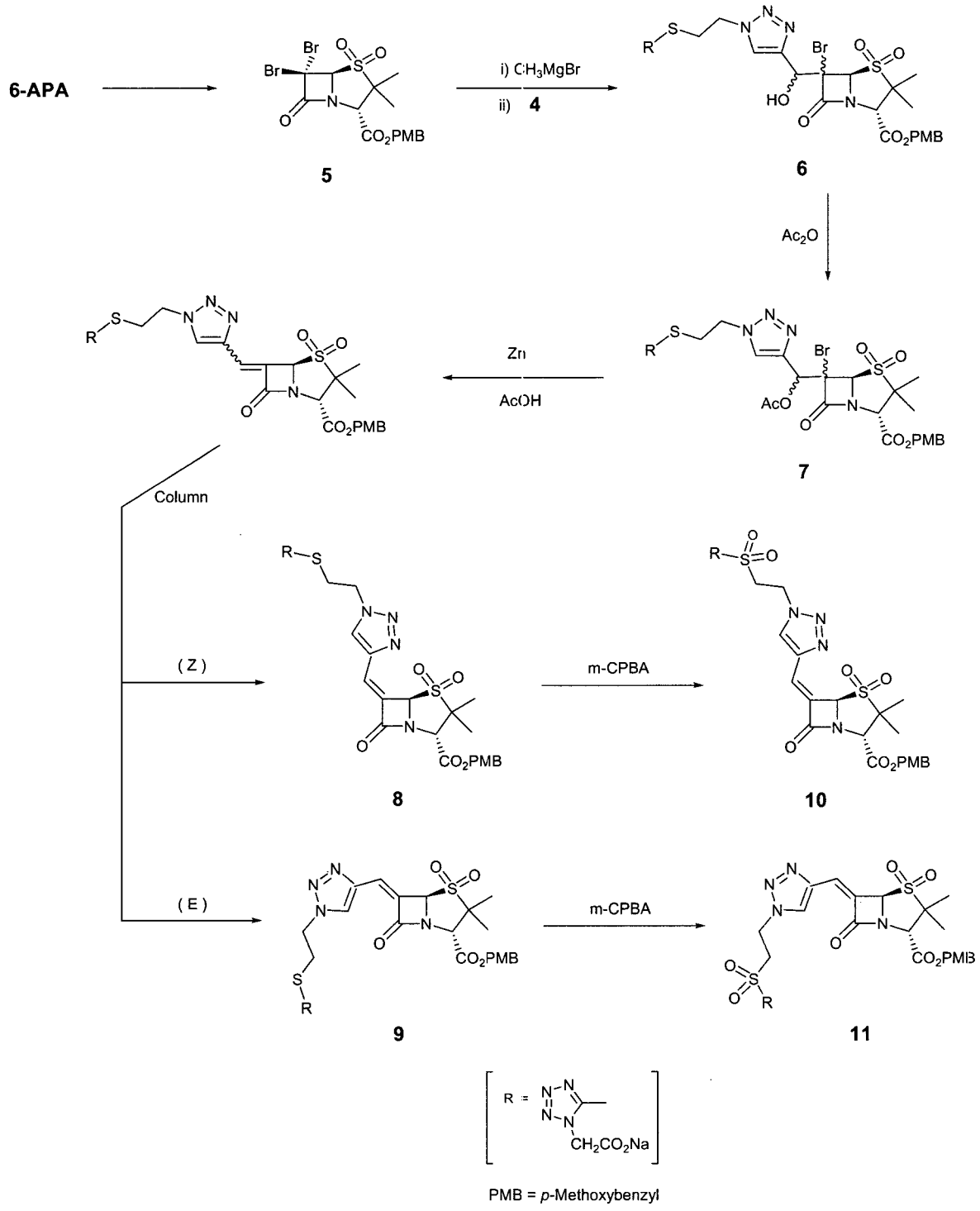


Scheme 1 – Synthesis of 1-substituted triazole-4-carbaldehyde compound.

R_f=0.29(water : acetonitrile=3 : 1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 1.49(s, 3H, CH_3), 1.54(s, 3H, CH_3), 3.91(s, 1H, C_3-H), 4.60-4.69(m, 2H, SCH_2), 4.71-4.84(m, 2H, CH_2N), 5.47(s, 2H, CH_2CO_2), 5.89(s, 1H, C_5-H), 7.40(s, 1H, CH), 8.49(s, 1H, tria-H).

Disodium(6E)-6-[1-[1-[2-(1-Tetrazoleacetate-5-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide(15)

화합물 **9** 0.21 g(0.28 mmol)을 원료로 하여 화합물 **12**와 동일한 방법으로 실험하여 화합물 **15** 0.17 g을 (39%) 얻었다.



Scheme 2 – Synthesis of 6-exomethylene penam derivatives.

R_f=0.62(water : acetonitrile=3 : 1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 1.36(s, 3H, CH_3), 1.45(s, 3H, CH_3), 3.78(s, 1H, C_3-H), 4.38-4.45(m, 4H, CH_2N, SCH_2), 4.72-4.83(m, 2H, CH_2CO_2), 5.53 (s, 1H, C_5-H), 7.10(s, 1H, CH), 8.80(s, 1H, tria-H).

Disodium(6Z)-6-[1-[1-[2-(1-Tetrazoleacetate-5-yl)sulfonyl ethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (16)

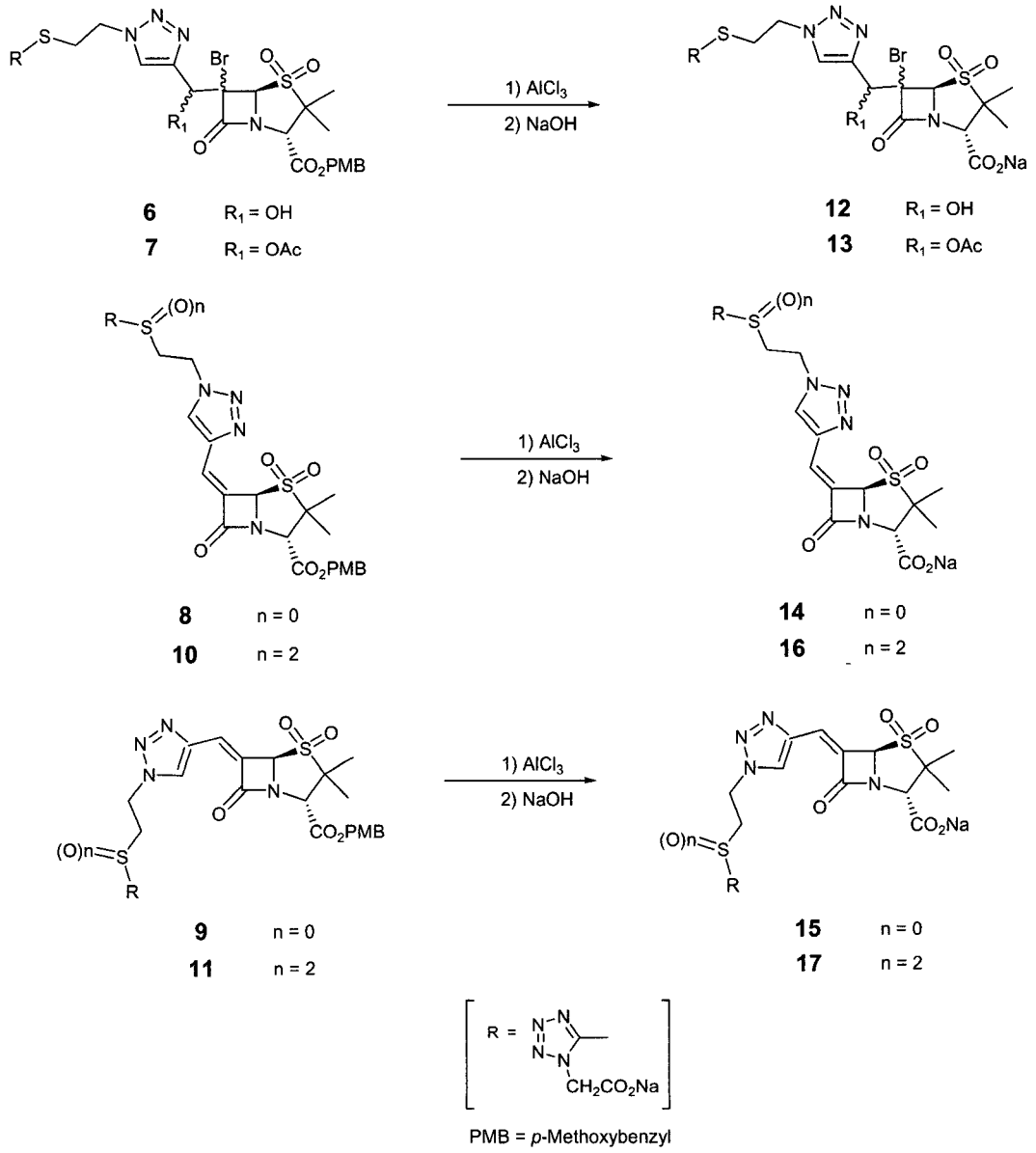
화합물 **10** 0.20 g(0.26 mmol)을 원료로 하여 화합물 **12**과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 **16** 0.11 g을 (72%) 얻었다.

R_f=0.63(water : acetonitrile=3 : 1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 1.39(s, 3H, CH_3), 1.44(s, 3H, CH_3), 3.79(s, 1H, C_3-H), 4.42-4.53(m, 2H, SCH_2), 4.66-4.74(m, 2H, CH_2N), 5.03(s, 2H, CH_2CO_2), 5.83(s, 1H, C_5-H), 7.31(s, 1H, CH), 8.42(s, 1H, tria-H).

Disodium(6E)-6-[1-[1-[2-(1-Tetrazoleacetate-5-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide(17)

화합물 **11** 0.14 g(0.18 mmol)을 원료로 하여 화합물 **12**과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 **17** 0.08 g을 (76%) 얻었다.

R_f=0.35(water : acetonitrile=3 : 1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :



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

1.37(s, 3H, CH_3), 1.45(s, 3H, CH_3), 3.79(s, 1H, C_3-H), 4.41 (t, 2H, J=5.2 Hz, CH_2N), 4.50(t, 2H, J=5.2 Hz, SCH_2), 4.62-4.83(m, 2H, CH_2CO_2), 5.54(s, 1H, C_5-H), 7.32(s, 1H, CH), 8.75(s, 1H, tria-H).

결과 및 고찰

이미 보고된 방법을 이용하여 sodium azide와 2-bromoethanol을 반응시켜 2-azidoethanol을 합성하고,[10] propargyl alcohol을 CrO_3로 산화시켜 propargyl aldehyde를 만들었다.[11] 2-azidoethanol과 propargyl aldehyde를 반응시켜 triazole-4-carboxaldehyde **3**을 합성하였고,[8] trifluoromethane sulfonic anhydride(TFSA)로 처리하여 trifluorosulfonyl 유도체로 만든 후, thiol 화합물과 반응시켜 2-치환 thioethyl triazole 화합물 **4**를 33%의 수득율로 합성하였다(Scheme 1).

6,6-Dibromopenam 화합물 **5**를 CH_3MgBr로 처리한 후, triazole carbaldehyde 화합물 **4**와 반응하여 hydroxy 화합물 **6**을 18%의 수득율로 얻었고, 화합물 **6**을 acetic anhydride로 처리하여 acetoxy 화합물 **7**을 32%의 수득율로 얻었다. 화합물 **7**을 acetic acid와 Zn으로 처리하여 penam sulfone의 **6**번 위치에 exomethylene의 2중 결합을 도입한 *E*와 *Z* form의 화합물 **8**과 **9**를 각각 18%와 8% 수득율로 얻었다. *E*-isomer에서 triazole 링의 수소는 β-lactam링의 carbonyl기와 가까이 있기 때문에 ^{1}H-NMR 스펙트럼에서 carbonyl기의 anisotropic 효과에 의하여 peak가 왼쪽으로 이동하였다(δ 8.76). 그러나, *Z*-isomer에서 triazole링의 수소는 carbonyl기와 멀리 떨어져 있어서 anisotropic 효과의 영향을 받지 않았다(δ 7.73). 비슷한 결과를 sulfonyl 화합물 **10**에서도 발견되었다(Scheme 2).

p-Methoxy ester 화합물 **6~11**은 $AlCl_3$로 처리하여 carboxylic acid 화합물로 만든 후, 0.1 N NaOH 용액을 사용하여 pH를 7.0으로 조절하고 sodium salt 용액을 만들었다(Scheme 3). β-Lactam 화합물은 염기에 약하기 때문에 pH 조절에서 0.1 N NaOH 용액으로 천천히 적정하였다. 이렇게 얻은 sodium salt 용액을 동결건조하고 물과 CH_3CN을 이용하여 역상 column으로 정제한 후, 다시 동결 건조하여 화합물 **12~17**을 39~85%의 수득율로 합성하였다.

참고문헌

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) Chen, Y. L., Chang, C. W. and Hedberg, K. : Synthesis of a potent β-lactamase inhibitor 1,1-dioxo-6-(2-pyridyl)methyl-enepenicillanic acid and its reaction with sodium methoxide. *Tetrahedron Lett.* **27**, 3449 (1986).

6) Bennett, I. S., Brooks, G., Broom, N. J., 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).

7) Bennett, I., Broom, N. J., 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).

8) Broom, N. J. P., Brooks, G. and Clark, B. P. : β-(Substituted methylene) penems. *Eur. Pat. Appl.* 321187 A1, (1989).

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 β-lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* **40**, 803 (1987).

10) Boyer, J. H. and Hamer, J. : The acid-catalyzed reaction of alkyl azides upon carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 951 (1995).

11) Sauer, J. C. : In Organic syntheses Collective volume **IV**., Robjohn, John Wiley and Sons, Inc., New York, 813 (1963).