

# 半合成头孢菌素抗生素的研究

## II. 7-(7-或8-取代香豆素-3-甲酰胺基)头孢菌素的合成\*

夏文水\*\* 段廷汉 李明华

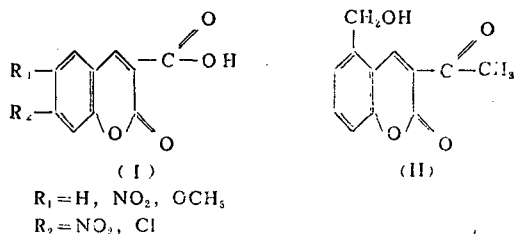
(南京药学院制药化学教研室)

**提要** 本文报道了以7-或8-取代香豆素-3-羧酸为侧链酸,用酰氯法和 Vilsmeier 试剂法与7-ADCA, 7-ACA 和7-ACT 缩合,合成了17个7-或8-取代香豆素-3-甲酰胺头孢菌素类衍生物,通过有机溶媒、葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20)及离心薄层层析纯化精制,得到纯品。

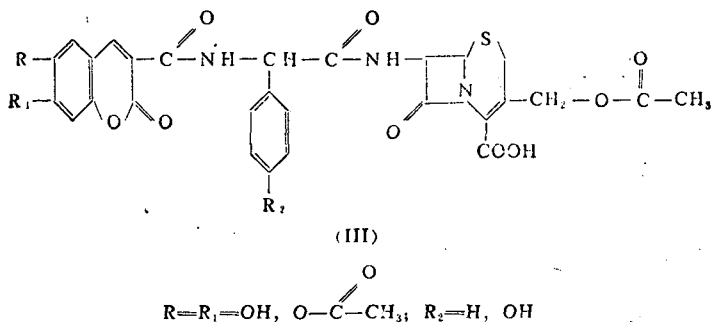
初步抑菌试验结果表明:化合物 V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>8</sub>, V<sub>9</sub>, V<sub>14</sub> 和 V<sub>15</sub> 对耐药性金黄色葡萄球菌有较强的作用。

**关键词** 7-或8-取代香豆素-3-甲酰胺头孢菌素; 酰氯; Vilsmeier 试剂; 离心薄层层析; 抗菌活性

近十年来,半合成头孢菌素的发展极为迅速,在世界抗生素的生产和抗感染治疗中占有极其重要的地位。据文献报道,6-或7-取代香豆素-3-羧酸(I)及我国创制的香豆素衍生物亮菌甲素(II)分别具有抗菌及抗传染性肝炎的作用。



取代香豆素-3-羧酸与氨苄头孢菌素的  $\alpha$ -氨基缩合,得到的酰胺衍生物(III)有广谱及增强抗菌活性。

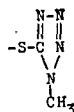
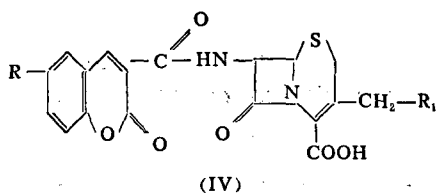


赵志城等<sup>(1)</sup>曾合成了一系列6-取代香豆素-3-甲酰胺头孢菌素类化合物(IV),经初步抑菌试验,对革兰氏阳性菌有中度或中度以上的抑菌作用。

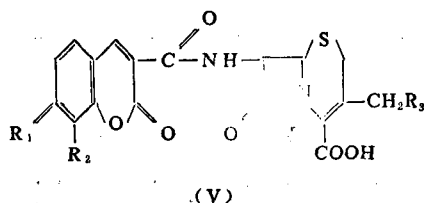
本文于1985年12月8日收到。

\* 本文曾在中国药学会第五次全国抗生素学术会议上宣读。

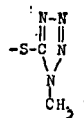
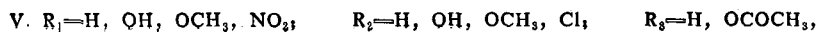
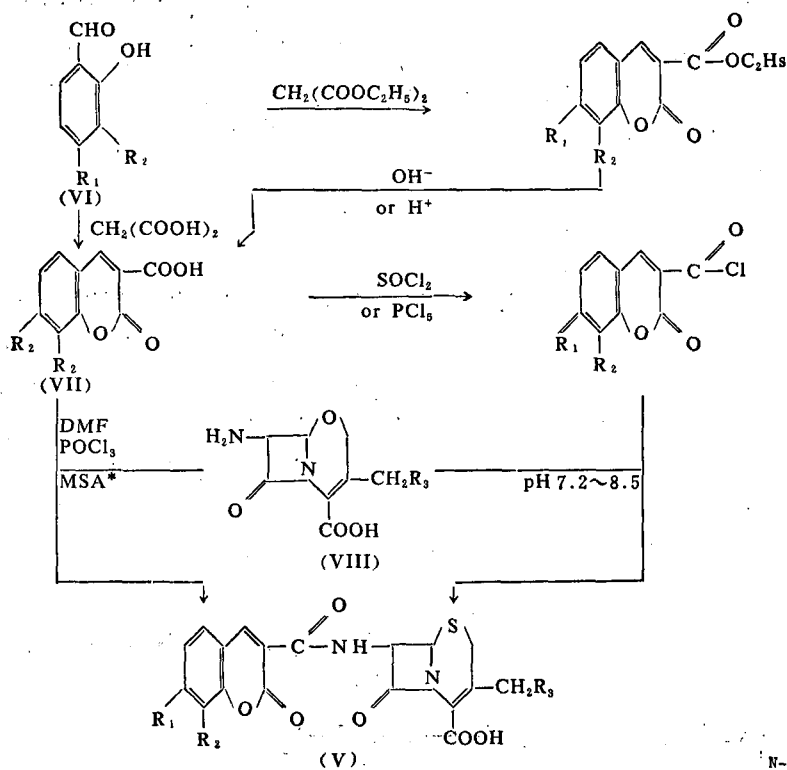
\*\* 南京药学院1985届硕士研究生,现地址江苏省无锡市轻工业学院。

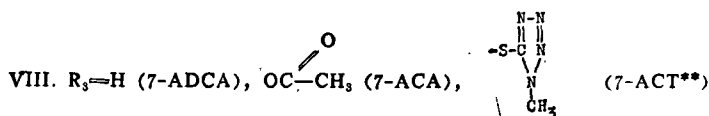


因此, 我们又设计了 7-或 8-取代香豆素-3-甲酰胺头孢菌素类化合物, 合成了 16 个新的化合物(V), 其结构式和理化常数见表 1。



一系列化合物(V)的合成是以相应的 3-或 4-取代水杨醛(VI)与丙二酸或丙二酸二乙酯进行 Knoevenagel 缩合, 再水解制备成相应的 7-或 8-取代香豆素-3-羧酸(VII), 通过酰氯法<sup>(2)</sup>或 Vilsmeier 试剂法<sup>(3)</sup>与头孢菌素母核(VIII)(7-ADCA, 7-ACA, 7-ACT)缩合, 其合成路线如下:





Scheme 1. Route of synthesis of compounds V

MSA, abbreviation for monomethylsilylacetamide; \*\* 7-ACT, abbreviation for 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio)-methyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid

以有机溶媒、葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20)及离心薄层层析纯化所得的缩合反应产物。

初步体外抑菌试验表明:大多数化合物对革兰氏阳性菌有中度或中度以上的抑菌程度,其中化合物  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_8$ ,  $V_9$ ,  $V_{14}$  和  $V_{15}$  对耐药性金黄色葡萄球菌有较强的作用,进一步的抗菌筛选工作尚待进行。

## 实 验 部 分

温度计读数未经校正;红外光谱仪为 IR-400 型, KBr 压片;核磁共振谱仪为 FT-80 MHz, TMS 为内标。

### 3-或 4-取代水杨醛(VI)和 7-或 8-取代香豆素-3-羧酸(VII)

按文献方法制备。

### 7-(8-氯代香豆素-3-甲酰基)氨基去乙酰氧基头孢烷酸( $V_1$ )

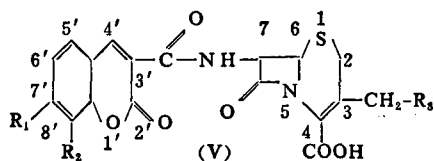
8-氯代香豆素-3-羧酸 1.0 g 和新蒸馏的氯化亚砷 2 ml, 加热回流 1 h。冷却, 滤集结晶, 用少量无水苯洗涤, 得无色片状结晶, 溶解于无水丙酮约 25 ml 中待用。

7-ADCA 0.78 g 悬浮于 50% 丙酮 26 ml 中, 在搅拌下徐徐加入  $NaHCO_3$  0.37 g, 全溶后, 冷却至  $-3^\circ C$ , 滴加上述制备的酰氯丙酮液, 并用 5%  $NaHCO_3$  溶液控制 PH 7.2~7.5, 约 0.5 h 滴完。继续于  $0^\circ C$  搅拌 0.5 h, 室温搅拌 1 h。反应完毕, 过滤, 滤液中加水 20 ml, 减压抽除丙酮。剩余物在冷却下用稀 HCl 调节 pH=2, 析出沉淀。滤集, 水洗, 真空干燥, 得粗品 1.36 g。

取粗品 100 mg 溶于四氢呋喃 2 ml 和少量 DMF, 离心取上清液。将旋转薄层硅胶板用洗脱剂(A)( $CHCl_3-HAc-H_2O=4:1:1$ , 下层)润湿, 滴加样品液, 以 3 ml/min 的速度输入冰冻的洗脱剂进行洗脱, 约 20 min 后, 洗下产物色带。合并收集液, 过滤, 在室温下减压抽除滤液中的溶剂至析出大部分结晶。过滤, 滤饼用无水乙醚洗涤, 真空干燥得到白色粉状物。熔点  $256\sim 257^\circ C(d)$ 。元素分析  $C_{18}H_{13}N_2O_6SCl$ , 计算值% C 51.37, H 3.11, N 6.66; 实验值% C 51.06, H 3.06, N 6.34。IR  $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$  3280 (NH, OH), 1760 ( $\beta$ -lactam), 1720 (carboxylic acid)。 $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  Ppm 2.08 (s, 3 H, 3- $CH_3$ ), 3.56(q, 2 H, J=18, 2- $CH_2$ -), 5.23(d, 1 H, J=5, 6-H), 5.96(dd, 1 H, J=5, 重水交换后呈双重峰, 7-H), 7.47~8.08(m, 3 H, coumarin 5, 6, 7-H), 8.95(s, 1 H, coumarin 4-H), 9.26 (d, 1 H, J=9, 重水交换后峰消失,  $-C(=O)-NH-$ )。

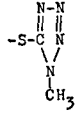
化合物 ( $V_2$ ), ( $V_3$ ), ( $V_4$ )和( $V_5$ ) 均以此法制备。但在缩合中: ( $V_5$ ), pH 7.5~7.8; ( $V_4$ )用 5%  $Na_2CO_3$  调 pH 至 8.0~8.5。离心薄层层析: ( $V_3$ )和( $V_5$ )用洗脱剂(B)( $CHCl_3-C_2H_5OH-HAc=16:3:1$ )。

Tab 1. Physical properties and spectral data of compound(V):7-(7-or 8-substituted coumarin-3-formamido)-cephalosporin



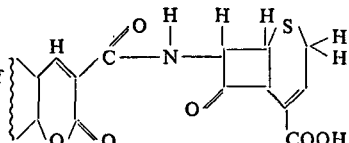
Compd <sup>a</sup>	Substitution			Formula	MP <sup>c</sup> (d) <sup>b</sup>	<sup>1</sup> HNMR( $\delta$ ppm) <sup>c</sup>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
V <sub>1</sub>	H	Cl	H	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> SCl	256~257	2.08 (s, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 7.38~8.08 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>2</sub>	H	Cl	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> SCL	155~156	2.07 (s, 3H, -OCOCH <sub>3</sub> ), 4.90 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -) 7.38~8.07 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>3</sub>	H	Cl		C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> CL	170~172	3.97 (s, 3H, =N-CH <sub>3</sub> ), 4.38 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 7.37~8.07 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>4</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	257~258	2.07 (s, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 8.28~8.34 (m, 3H, 5', 6'- and 8'-H)
V <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> S	186~187	2.07 (s, 3H, -OCOCH <sub>3</sub> ), 4.91 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -) 8.28~8.37 (m, 3H, 5', 6'- and 8'-H)
V <sub>6</sub>	NO <sub>2</sub>	H		C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	214~215	3.96 (s, 3H, =N-CH <sub>3</sub> ), 4.45 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 8.28~8.35 (m, 3H, 5', 6'- and 8'-H)
V <sub>7</sub> <sup>d</sup>	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	210~211	2.07 (s, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 3.97 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 7.39~7.66 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>8</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	180~182	2.06 (s, 3H, -OCOCH <sub>3</sub> ), 3.92 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 4.91 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 7.36~7.62 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>9</sub>	H	OCH <sub>3</sub>		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	169~170	3.96 (s, 6H, -OCH <sub>3</sub> and =N-CH <sub>3</sub> ), 4.37 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 7.38~7.64 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>10</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	234~235	2.07 (s, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 3.93 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 7.04~7.97 (m, 3H, 5', 6'- and 8'-H)
V <sub>11</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	173~174	2.07 (s, 3H, -OCOCH <sub>3</sub> ), 3.94 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 4.91 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -) 7.06~8.04 (m, 3H, 5', 6'- and 8'-H)
V <sub>12</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	178~180	3.93 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.97 (s, 3H, =N-CH <sub>3</sub> ) 4.36 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 7.01~7.96 (m, 3H, 5', 6'- and 8'-H)
V <sub>13</sub>	H	OH	H	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	213~214	2.07 (s, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 7.24~7.46 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)
V <sub>14</sub>	H	OH	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	156~158	2.07 (s, 3H, -OCOCH <sub>3</sub> ), 4.91 (q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 7.25~7.53 (m, 3H, 5', 6'- and 7'-H)

续表

Compd <sup>a</sup>	Substitution			Formula	MP <sup>c</sup> (d) <sup>b</sup>	<sup>1</sup> NMR( $\delta$ ppm) <sup>a</sup>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
V <sub>16</sub>	H	OH		C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	188~190	4.00(s, 3 H, =N-CH <sub>3</sub> ), 4.45(q, 2 H, 3-CH <sub>2</sub> -) 7.36~7.62(m, 3 H, 5', 6'-and 7'-H)
V <sub>18</sub>	OH	H	H	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	176~178	2.07 (s, 3 H, -CH <sub>3</sub> ), 6.85~7.85(m, 3 H, 5', 6'-and 8'-H)
V <sub>17</sub>	OH	H	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	238~240	2.07(s, 3 H, -OCOCH <sub>3</sub> ), 5.00(q, 2H, 3-CH <sub>2</sub> -), 6.86~7.84(m, 3H, 5', 6'-and 8'-H)

a. Elemental analyses for C, H and N of the compounds are within experimental error; IR of compound V  $\nu_{max}^{KBr}$ : cm<sup>-1</sup> 3400~3250 (NH, OH), 1780~1760 ( $\beta$ -lactam), 1720~1700 (carboxylic acid) and 1530~1520 and 1350~1340 (-NO<sub>2</sub> of V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub> and V<sub>6</sub>)

b. Uncorrected

c. <sup>1</sup>HNMR of   $\delta$  ppm 3.55~3.85(q, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>-), 5.21~5.29(d, 1H, 6-H),

5.94~6.10 (q, 1H, D<sub>2</sub>O exchanged, one doublet peak disappeared, 7-H), 8.85~9.08 (s, 1H, 4'-H), 9.26~9.40 (d, 1H, D<sub>2</sub>O exchanged, the peak disappeared -CONH-); compounds V<sub>6</sub>, V<sub>15</sub> and V<sub>17</sub> were dissolved in (D<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>CO-d<sub>0</sub> and the rest in DMSO-d<sub>6</sub>

d. Known compound

Tab 2. Minimal inhibitory concentration (MIC  $\mu$ g/ml) of compounds

V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>8</sub>, V<sub>9</sub>, V<sub>14</sub> and V<sub>15</sub><sup>a</sup>

Strain <sup>b</sup>	Compound						Cefazolin	Sodium penicillin G
	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>8</sub>	V <sub>9</sub>	V <sub>14</sub>	V <sub>15</sub>		
<i>Staph. aureus</i> 209p	0.4	3.13	0.4	0.1	0.2	0.4	<0.02	<0.05
<i>Bacillus subtilis</i>	6.25	50	3.13	12.5	6.25	1.56	<0.02	<0.05
Sarcina	12.5	12.5	25	6.25	25	6.25	<0.02	<0.05
<i>Staph. aureus</i> (R)S <sub>10</sub>	0.78	12.5	3.13	0.78	1.56	0.78	0.1	6.25
<i>Staph. aureus</i> (R)S <sub>1</sub>	0.78	12.5	1.56	0.78	0.78	0.78	0.05	6.25
<i>Staph. aureus</i> (R)S <sub>3</sub>	6.25	12.5	3.13	6.25	6.25	3.13	6.25	50
<i>Streptococcus haemolyticus a</i>	25	6.25	25	6.25	25	6.25	<0.02	<0.02
<i>Streptococcus haemolyticus beta</i>	100	50	100	50	100	100	0.78	<0.02

a. MICs were determined by double dilution method

b. S<sub>10</sub> (Pc' Ap' Cp' Tc' Km' Gm' Cm' Sm')

S<sub>1</sub> (Pc' Ap' Cp' Tc' Km' Gm' Cm' Sm' Em')

S<sub>3</sub> (Pc' Ap' Cp' Cm' Km' Gm' Cm' Sm' Em')

### 7-(8-甲氧基香豆素-3-甲酰胺)头孢霉烷酸(V<sub>8</sub>)

8-甲氧基香豆素-3-羧酸 1.0 g、无水苯 30 ml 和五氯化磷 1.2 g 于 90°C 回流 2 h。冷却析出结晶。过滤，无水苯洗涤，得到黄绿色菱片状结晶，溶于无水丙酮约 60 ml 中待用。

7-ACA 0.81 g，按化合物(V<sub>1</sub>)的缩合方法进行缩合。后处理为：将反应液过滤，滤液中加水 30 ml，用乙醚 15×2 ml 和醋酸乙酯 20 ml 依次洗涤。水层用稀 HCl 酸化至 pH=2，析

出沉淀, 滤集, 水洗, 真空干燥得粗品 1.2 g。

粗品 120 mg 溶于 DMF 1.5 ml 和少量丙酮中, 离心, 取上清液, 离心薄层纯化, 洗脱剂 (B), 得浅黄色粉末, mp 180~182°C (d)。元素分析  $C_{21}H_{18}N_2O_9S$ , 计算值% C 53.16, H 3.82, N 5.90; 实验值% C 52.85, H 3.79, N 5.46。IR  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  3400(NH), 3300(OH), 1760

( $\beta$ -lactam), 1710(carboxylic acid)。 $^1H$ NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.06 (s, 3 H,  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$ ), 3.64 (s, 2 H, 2- $CH_2$ -), 3.92 (s, 3 H,  $-OCH_3$ ), 4.91 (q, 2 H, J=13, 3- $CH_2$ -), 5.27 (d, 1 H, J=5, 6-H), 6.03 (dd, 1 H, J=5, 重水交换后呈双重峰, 7-H), 7.36-7.62 (m, 3 H, coumarin 5, 6, 7-H), 8.89 (s, 1 H, coumarin 4-H), 9.36 (d, 1 H, J=9, 重水交换后峰消失,  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$ )。

化合物 ( $V_7$ ) 和 ( $V_9$ ) 按此法制备。离心薄层纯化。粗品 ( $V_7$ ) 用含水四氢呋喃 2 ml 溶解, 洗脱剂 (A)。

#### 7-(7-甲氧基香豆素-3-甲酰胺) 头孢霉烷酸 ( $V_{11}$ )

7-甲氧基香豆素-3-羧酸 0.9 g、无水氯仿 5 ml 和新蒸馏的氯化亚砷 2 ml 加热回流至反应停止。加石油醚 (bp 60~90°C) 15 ml, 析出黄色细小结晶。将结晶溶于约 20 ml 无水丙酮中待用。

7-ACA 0.85 g, 按制备 ( $V_1$ ) 的方法与上述酰氯丙酮液进行缩合, 得到粗品 1.4 g。粗品先用葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20) 柱层析纯化再进行离心薄层分离。取 300 mg 粗品, 溶于含水丙酮 4 ml, 上样, 洗脱剂为 85% 丙酮。取柱层析分离的粉末 120 mg 进行离心薄层分离, 洗脱剂 (A), 得到白色针状结晶, mp 173~174°C (d)。元素分析  $C_{21}H_{18}N_2O_9S$ , 计算值% C 53.16, H 3.82, N 5.90; 实验值% C 53.25, H 3.95, N 5.72。

化合物 ( $V_{10}$ ) 和 ( $V_{12}$ ) 按此法制备。

化合物 ( $V_{13}$ ) 和 ( $V_{14}$ ) 也按此法制备, 但其酰氯的制备法如下: 8-羟基香豆素-3-羧酸 0.5 g、无水二氧六环 2 ml 和新蒸馏的氯化亚砷 1.2 ml 于 115°C 回流反应 3 h。加石油醚 (bp 60~90°C) 15 ml, 析出黄色沉淀, 过滤, 用石油醚洗, 得到黄色粉末, 溶于 15 ml 无水丙酮中备用。

#### 7-(8-羟基香豆素-3-甲酰胺)-3-[(1-甲基-1-氢-四氢唑-5-硫)-甲基]-头孢-3-烯-4-羧酸 ( $V_{15}$ )

将无水 DMF 0.29 g 与 2 ml 无水醋酸乙酯冷却至 -5°C, 在搅拌下滴加新蒸馏的三氯氧磷 0.39 g 溶于 2 ml 无水醋酸乙酯的溶液。加完后, 继续在此温度下搅拌 1.5 h。分批少量加入 8-羟基香豆素-3-羧酸 0.5 g, 约 20 min 加完。然后, 于 0~3°C 搅拌 2 h, 反应物呈黄色糊状。

将 7-ACT 0.75 g 悬浮于 16 ml 无水醋酸乙酯, 加入三甲基硅乙酰胺 (MSA) 2.1 g, 于 35°C 搅拌至全溶。冷却至 -10°C, 滴加上述制备的糊状物, 糊状物随即溶解, 约 10 min 加完, 继续搅拌 2 h。加入水 30 ml, 搅拌 10 min, 分去水层, 酯层加水 20 ml, 用 5%  $NaHCO_3$  调至 pH 7.2~7.5。分出水层, 用稀 HCl 酸化至 pH=2, 析出沉淀, 过滤, 水洗, 干燥, 得到浅绿黄色粗品 0.83 g。

粗品的精制按处理化合物 ( $V_{11}$ ) 的方法进行。离心薄层分离时用洗脱剂 (B), 得到的浅黄

色粉末, 熔点 188~190°C(d)。二元素分析  $C_{19}H_{16}N_6O_7S_2$ , 计算值% C 46.50, H 3.12, N 16.27; 实验值% C 46.39, H 3.21, N 16.39。IR  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  3300 (NH, OH), 1770 ( $\beta$ -lactam), 1720 (carboxylic acid)。 $^1H$ NMR [ $(CD_3)_2CO-d_6$ ]  $\delta$  ppm 3.85 (q, 2 H, J=18, 2-CH<sub>2</sub>-), 4.00 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 4.45 (q, 2 H, J=13, 3-CH<sub>2</sub>-), 5.25 (d, 1 H, J=5, 6-H), 6.10 (dd, 1 H, J=5, 重水交换后呈双重峰, 7-H), 7.32 (m, 3 H, coumarin 5, 6, 7-H), 8.90 (s, 1 H, coumarin 4-H), 9.40 (d, 1 H, J=9, 重

水交换后峰消失,  $-C \begin{array}{c} \diagup O \\ \diagdown \end{array} -NH-$ )

化合物(V<sub>16</sub>)和(V<sub>17</sub>)按此法制备。

**7-(7-硝基香豆素-3-甲酰胺)-3-[(1-甲基-1-氢-四氮唑-5-硫)-甲基]-头孢-3-烯-4-羧酸(V<sub>6</sub>)**

7-硝基香豆素-3-羧酸 0.5 g 按制备(V<sub>1</sub>)的方法制成酰氯, 溶于无水醋酸乙酯待用。

7-ACT 0.80 g 悬浮于 8 ml 无水醋酸乙酯, 加入三甲基硅乙酰胺(MSA) 2.4 g, 于 35°C 搅拌至全溶。冷却至 -10°C, 滴加上述酰氯液, 约 1 h 滴完, 继续搅拌 2 h, 析出沉淀。过滤, 用少量水洗涤, 得到棕黄色粗品 0.9 g。

粗品 150 mg 溶于含水丙酮 2 ml, 离心薄层分离时用洗脱剂(B)。得到的浅黄色粉末, 熔点 214~215°C。元素分析,  $C_{19}H_{15}N_6O_6S_2$ , 计算值% C 44.04, H 2.77, N 17.97, 实验值% C 44.38, H 3.10, N 17.83。IR  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  3300(NH), 3050(OH), 1775 ( $\beta$ -lactam), 1720 (carboxylic acid), 1520 和 1340 (nitro)。 $^1H$ NMR [ $(CD_3)_2CO-d_6$ ]  $\delta$  ppm], 见表 1V<sub>6</sub>。

致谢 元素分析由本院理化分析中心测定; 核磁共振谱由华东工学院仪器分析室协助测定; 抑菌试验在本院微生物学教研组方静娴老师指导下完成。

### 参 考 文 献

1. 赵志城等. 6-取代香豆素-3-甲酰胺头孢菌素的合成. 南京药学院学报 1985; 16:8.
2. 南京药学院抗菌素研究室. 唑啉头孢菌素(cefazolin)的研制. 同上 1979; 1:1.
3. Takaya T, et al. 3, 7-Disubstituted syn-isomers of 3, 7-cephem-4-carboxylic acid derivatives, Belg Pat 852, 427; CA 1978; 89:59892 h

## STUDIES ON ANTIBIOTICS OF SEMISYNTHETIC CEPHALOSPORINS. II. SYNTHESIS OF 7-(7- OR 8-SUBSTITUTED COUMARIN-3-FORMAMIDO)-CEPHALOSPORINS

XIA Wen-Shui, DUAN Ting-Han and LI Ming-Hua

(Department of Pharmaceutical Chemistry, Nanjing College of Pharmacy, Nanjing)

**ABSTRACT** A series of new 7-(7- or 8-substituted coumarin-3-formamido)-cephalosporins has been prepared by acylation of the 7-amino group of 7-ADCA, 7-ACA and 7-ACT with 7- or 8-substituted coumarin-3-carboxylic acids which were made from 3- or 4-substituted salicylaldehyde and malonic acid or its ester by Knoevenagel condensation. Acyl chloride method and Vilsmeier reagent method were adopted in the reactions. Isolation and purification were fulfilled with the combined methods of Sephadex LH-20 column chromatography and centrifugal-TLC technique. Sixteen new cephalosporin derivatives were synthesized. Their structures have been confirmed by elemental analysis, IR and  $^1H$ NMR. The preliminary antibacterial sensitivity tests showed that V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>8</sub>, V<sub>9</sub>, V<sub>14</sub> and V<sub>15</sub> of these new derivatives exhibited high sensitivity to staphylococcus aureus which was resistant to eight other antibiotics. Further biological evaluation for these compounds was expected to be carried out.

**Key words** 7-(7- or 8-Substituted coumarin-3-formamido)-cephalosporin; Acyl chloride; Vilsmeier reagent; Centrifugal-TLC; Antibiotic activity