

7 β -(6-取代-2-噻诺酮-3-乙酰氨基)头孢菌素的合成

陈庆平 段廷汉 周慧殊

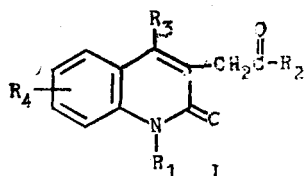
(中国药科大学制药化学教研室, 南京210009)

摘要 以6-取代-2-噻诺酮-3-乙酸为侧链, 用CDI法和活化酯法与7-ADCA, 7-ACA, 7-ACT, 和7-ACD缩合, 合成了16个新的7 β -(6-取代-2-噻诺酮-3-乙酰氨基)头孢菌素类化合物, 通过溶媒转提, 葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20)柱层析及离心薄层层析分离精制, 得到纯品。初步体外抑菌试验表明, 新化合物对革兰氏阳性及某些阴性菌具有高度敏感性。大多数化合物对所试试验菌的抗菌活性与头孢唑啉和青霉素G钠相当, 有些比它们还强。

关键词 7 β -(6-取代-2-噻诺酮-3-乙酰氨基)头孢菌素; 羰基二咪唑; 活化酯; 离心薄层层析; 抗菌活性

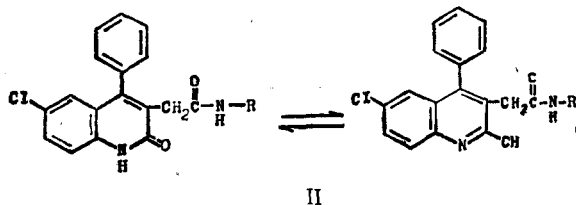
近十年来, 对头孢菌素的半合成改造, 主要是通过酰化7-氨基头孢羧酸(7-ACA)的C₇氨基以及亲核取代C₃乙酰氧基, 合成了一些具有特殊疗效的新一代头孢菌素, 取得了很大进展^(1, 2)。

文献报道^(3~6)取代-2-噻诺酮-3-乙酸及其衍生物(I)具有多种生物活性, 1973年



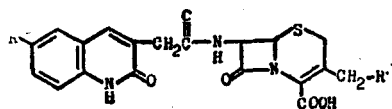
R₁=H, CH₃, Ph, p-PhOCH₃; R₂=OH, OCH₃, OC₂H₅, NH₂;
R₃=H, OH, Ph; R₄=H, Cl, OH, OCH₃, C₂H₅

Kohl H.等⁽⁷⁾报道了取代-2-噻诺酮-3-乙酸的酰胺衍生物(II)具有一定程度的抗菌活性。其结构中存在能够互变异构的活性氢。



II

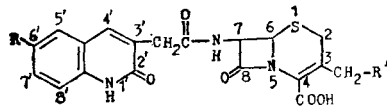
在半合成头孢菌素研究中, 人们发现⁽²⁾, C₇酰氨基侧链对头孢菌素的抗菌活性具有特殊的重要性, 连有极性取代基的芳香和芳杂环取代乙酸残基更为有效。沼田等人也认为⁽⁸⁾, 头孢菌素C₇侧链上有活性氢存在是增强抗菌活性的必要条件。



III

因此, 我们设计了一系列以含有活性氢结构的6-取代-2-噻诺酮-3-乙酸作为C₇酰氨基侧链的7 β -(6-取代-2-噻诺酮-3-乙酰氨基)头孢菌素类化合物, 合成了16个新的衍生物(III), 其结构式和理化常数见表1。

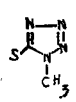
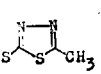
Tab 1. Physical properties and spectral data of compounds III
7β-(6-Substituted-2-quinolone-3-acetamido)cephalosporins

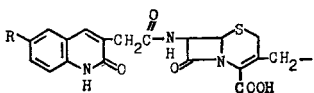


III

Compd	R	R'	Formula	MP (°C. d) ^b	¹ HNMR(ppm) ^c
III ₁	H	H	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₅ S · 1/2 H ₂ O	226.2~227.7	2.06(s, 3H, 3-CH ₃)
III ₂	H	OCOCH ₃	C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₅ S · H ₂ O	212.8~213.6	2.00(s, 3H, -OCOCH ₃)
III ₃	H		C ₂₁ H ₁₈ N ₇ O ₅ S ₂ · 1/2 H ₂ O	174.1~175.5	3.95(s, 3H, =N-CH ₃)
III ₄	H		C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	198.2~199.6	2.69(s, 3H, thiadiazole-CH ₃)
III ₄	Cl	H	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₅ S	203.3~204.9	1.99(s, 3H, 3-CH ₃), 7.30(d, 1H, 8'-H), 7.54(dd, 1H, 7'-H), 7.71(d, 1H, 5'-H)
III ₅	Cl	OCOCH ₃	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₅ S	199.4~200.8	2.00(s, 3H, OCOCH ₃), 7.25(d, 1H, 8'-H), 7.50(dd, 1H, 7'-H), 7.70(d, 1H, 5'-H)
III ₇	Cl		C ₂₁ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S ₂ · 1/2 H ₂ O	185.5~186.8	3.93(s, 3H, =N-CH ₃), 7.30(d, 1H, 8'-H), 7.50(dd, 1H, 7'-H), 7.70(d, 1H, 5'-H)
III ₈	Cl		C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₅ S · H ₂ O	198.8~200.3	2.69(s, 3H, thiadiazole-CH ₃), 7.30(d, 1H, 8'-H), 7.51(dd, 1H, 7'-H), 7.71(d, 1H, 5'-H)
III ₉	CH ₃	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₅ S · 1/2 H ₂ O	221.2~222.0	1.99(s, 3H, 3-CH ₃), 2.40(s, 3H, 6'-CH ₃)
III ₁₀	CH ₃	OCOCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₅ S · H ₂ O	230.7~232.2	2.00(s, 3H, OCOCH ₃), 2.35(s, 3H, 6'-CH ₃)
III ₁₁	CH ₃		C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₅ S ₂ · 1/2 H ₂ O	176.6~177.5	2.40(s, 3H, 6'-CH ₃), 3.90(s, 3H, =N-CH ₃)
III ₁₂	CH ₃		C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₅ S ₂ · 2H ₂ O	164.3~165.9	2.34(s, 3H, 6'-CH ₃), 2.70(s, 3H, thiadiazole-CH ₃)
III ₁₃	OCH ₃	H	C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O ₅ S	227.3~228.5	1.90(s, 3H, 3-CH ₃), 3.78(s, 3H, 6'-OCH ₃)

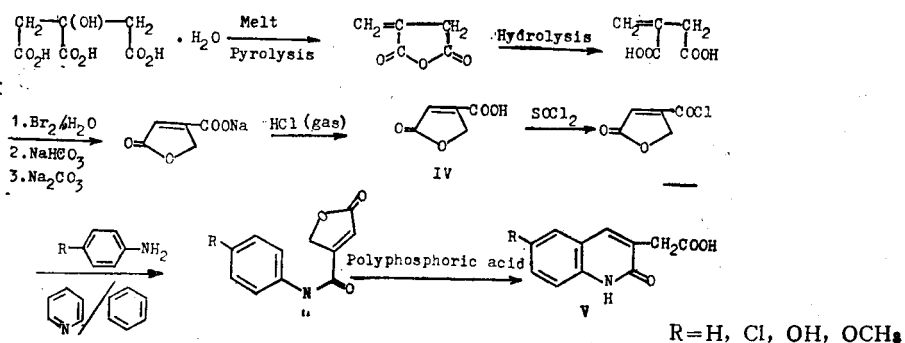
Continued

Compd	R	R'	Formula ^a	MP (°C, d) ^b	¹ HNMR (ppm) ^c
III ₁₄	OCH ₃	OCOCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₈ S·H ₂ O	195.7~196.7	2.00(s, 3H, OCOCH ₃) 3.75(s, 3H, 6'-OCH ₃)
III ₁₅	OCH ₃		C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₈ S ₂ ·H ₂ O	177.8~178.6	3.78(s, 3H, 6'-OCH ₃) 3.95(s, 3H, =N-CH ₃)
III ₁₆	OCH ₃		C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₈ S ₃ ·2H ₂ O	173.1~174.9	2.69(s, 3H, thiazole-CH ₃) 3.75(s, 3H, 6'-OCH ₃)

a. Elemental analyses for C, H and N of the compounds are within experimental error ($\pm 0.5\%$); IR (KBr) of compounds III cm^{-1} : 3260~3300 (NH, OH), 1760~1780 (β -lactam), 1660~1740 (carboxylic acid), 1640~1670 (amide I), 1520~1550 (amide II), 1220~1260 (amide III); b. Uncorrected; c. DMSO- d_6 as solvent, TMS as internal standard. ¹HNMR of  δ ppm: 3.45~3.56 (s, 2H, 3'-CH₂-), 3.40~3.62 (q, 2H, 2-H), 4.30~4.88 (q, 2H, 3-CH₂-)

4.92~5.08 (d, 1H, 6-H), 5.49~5.68 (dd, 1H, upon D₂O exchange, d, 7-H), 7.00~7.70 (m, 4H, 5'-, 6'-, 7'- and 8'-H) (R=H), 7.00~7.40 (m, 3H, 5'-, 7'- and 8'-H) (R=CH₃ or OCH₃), 7.73~7.83 (s, 1H, 4'-H), 8.80~8.99 (d, 1H, D₂O exchangeable, -CONH-), 11.70~11.93 (s, 1H, D₂O exchangeable, 1'-NH)

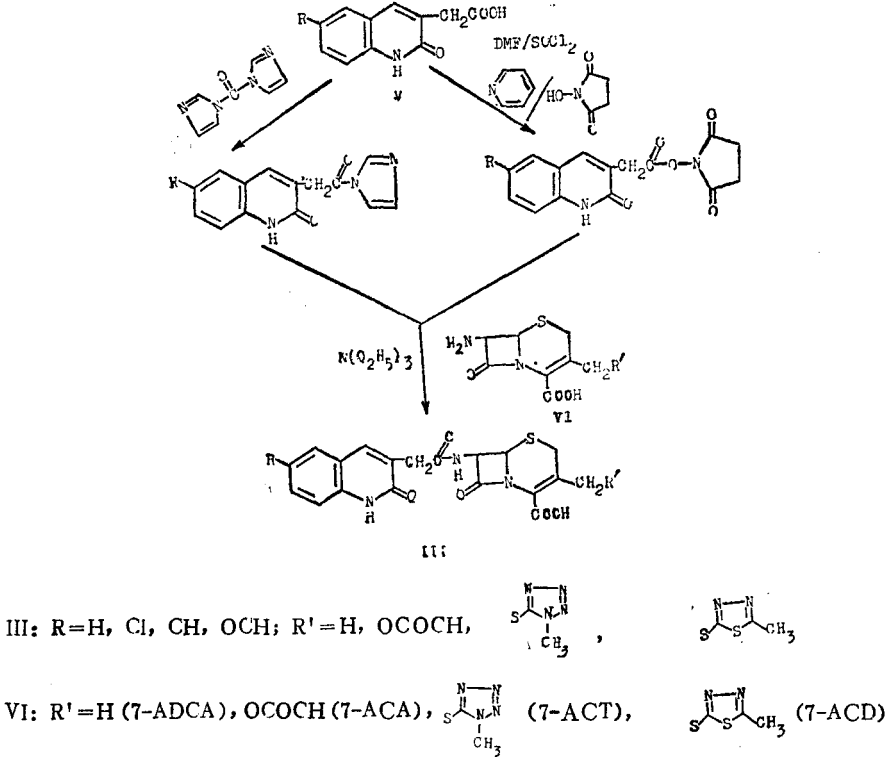
侧链酸的制备, 系参照文献方法^(9~11)、以一水合柠檬酸为原料, 经熔融热裂, 回流水解, 溴水加成, 碱化处理, 中和后得关键中间体阿康酸 (aconic acid)(IV); 该酸的酰氯与 4-取代苯胺反应, 经多聚磷酸催化环合, 得相应的 6-取代-2-喹诺酮-3-乙酸(V)、将文献上以溶媒重结晶的后处理方法改为酸碱处理。不仅不影响质量, 且简化了操作, 收率也有较大幅度提高。合成路线如下, 结果见表 2。



Scheme 1. Route for synthesis of 6-substituted-2-quinolon-3-acetic acids

系列化合物 (III) 的合成是以相应的侧链酸 (V) 通过羰基二咪唑 (N, N'-Carbonyldiimidazole 简称 CDI) 法⁽¹²⁾和活化酯法⁽¹³⁾与头孢菌素母核 (VI) (7-ADCA, 7-

ACA, 7-ACT 和 7-ACD)* 缩合。其合成路线如下:



Scheme 2. Routes for synthesis of 7β-(6-substituted-2-quinolone-3-acetamido)-cephalosporin

缩合粗品以溶媒转移, 葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20) 柱层析和离心薄层层析分离纯化。经元素分析、红外光谱和核磁共振谱确证其结构。

Tab 2. Reaction conditions and methods of purification of side-acids(V)*

R	Reaction condition			Method of purification			
	Ratio ^b	Temperature (°C)	Time (h)	Treated with base and acid		Recrystallization ⁽¹¹⁾	
				Yield (%)	MP (°C) ^c	Yield (%)	MP (°C) ^c
H	1/4	120~125	8~10	76.3	270~273	45	277~278
Cl	1/5	120~125	12~14	60	244~246	30	246~248
CH ₃	1/4	105~115	10~12	85	250~253	58	255~257
OCH ₃	1/5	90~100	10~12	50	236~238	60	238~240

a. 6-Methoxy-2-quinolone-3-acetic acid is an exception; b. The ratio of acyl amide(g) to polyphosphoric acid(ml); c. Uncorrected.

初步体外抑菌试验 (表 3) 表明: 新的头孢菌素衍生物, 对革兰氏阳性及某些阴性菌, 特别是对耐药性金黄色葡萄球菌有高度敏感性, 大多数化合物的抗菌活性与头孢唑啉和青霉素 G 钠相当, 化合物 III₃, III₄, III₅, III₁₀, III₁₁ 则过之。琼脂扩散法试验结果显示了

* 7-ADCA: 7-Amino-3-deacetoxycephaloporan acid; 7-ACA: 7-Aminocephaloporan acid
7-ACT: 7-Amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio)-methylceph-3-em-4-carboxylic acid;
7-ACD: 7-Amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-methylceph-3-em-4-carboxylic acid

新化合物对粘质沙雷氏菌的敏感性比头孢唑啉和青霉素 G 钠高。进一步的抗菌活性研究尚待进行。

Tab 3. Minimal inhibitory concentration of compounds(III)

Compd	MIC($\mu\text{g/ml}$) ^a						
	<i>Staph aureus</i> 209p	<i>Staph aureus</i> ^b (R)S22	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i> OX19	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
III ₂	0.15	0.15	0.31	0.31	/	/	/
III ₃	0.075	0.15	0.15	0.15	/	/	/
III ₄	0.038	<0.038	0.075	0.15	/	/	/
III ₅	1.56	12.5	12.5	6.25	/	/	/
III ₆	0.15	0.31	0.63	0.31	/	/	/
III ₇	0.15	0.31	0.31	0.31	/	/	/
III ₈	0.075	<0.038	0.31	0.31	/	/	/
III ₉	1.25	6.25	3.13	12.5	>100	>100	>100
III ₁₀	0.075	0.31	0.075	0.075	100	>100	>100
III ₁₁	0.075	0.31	0.15	0.075	100	>100	>100
III ₁₂	0.15	0.15	0.31	0.15	100	>100	>100
III ₁₄	0.15	0.31	0.63	0.63	/	/	/
III ₁₅	0.31	0.31	0.63	0.63	/	/	/
III ₁₆	0.15	0.31	0.31	0.31	/	/	/
Cefazolin Sodium	0.15	0.31	0.63	0.15	1.25	>100	>100
penicillin G	0.15	6.25	0.15	0.15	25	>100	>100

a. MICs were determined by double dilution method; b. S22(Tc^r, Pc^r, Gm^r, Sm^r); c. Compounds(III) were more active than Cefazolin and sodium penicillin G to the tested bacteria in agar diffusion test

实验部分

仪器 LBC-1 型离心薄层层析仪; BÜCHI 520 熔点测定仪; Nicolet 5 sxc FT-IR 红外仪; JEOL FX 90Q 核磁共振仪。

头孢母核 7-ADCA 为上海第五制药厂产品, 含量 90%; 7-ACA 为日本旭日株式会社产品, 含量 97%; 7-ACT 和 7-ACD 分别按文献制备^(14,15) mp 为 208°C(d)和 206°C(d)

洗脱剂 D₁:CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(16:3:1), D₂:CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(10:0.8:1), D₃:CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(10:0.5:1), D₄:CHCl₃-95% C₂H₅OH-HAc(10:1:1), D₅:CHCl₃-95% C₂H₅OH-HAc(10:0.6:0.5), D₆:CH₂Cl₂-CH₃OH-HAc(10:1:1), D₇:CH₂Cl₂-CH₃OH-HAc(10:0.8:1), D₈:CH₂Cl₂-C₂H₅OH-HAc(10:0.8:1)。

6-取代-2-噻诺酮-3-乙酸 (V) (以 R=H 为例)

阿康酸 (IV) 按文献方法^(9,10)制备。

阿康酸 19.2 g 悬浮在新鲜蒸馏的 SOCl₂ 42 ml 中, 加热回流至溶解, 冷至室温, 减压蒸除 SOCl₂ 得白色针晶, 溶于无水苯中, 搅拌下慢慢滴入含有苯胺 14 ml 和无水吡啶 13.2 ml 的无水苯液中, 控制温度 5~10°C。加毕, 相同温度下搅拌 1 h。转入冰水中, 过滤得粘土状固体, 苯-无水乙醇 (10:1) 重结晶, 得阿康酰苯胺无色针晶 18.3 g, 收率 60%; mp 180~181°C (181°C)⁽¹¹⁾

阿康酰苯胺 1 g 与多聚磷酸 4 ml 充分混匀。油浴加热至 120~125 °C, 反应 8~10 h 后, 冷至室温, 加入冰水, 搅拌, 过滤得沙状固体。溶于 10% Na₂CO₃ 中, 滤除不溶物, 用 mol/L 盐酸酸化至 pH 1~2。过滤, 滤饼用水洗至 pH 3~4, 干燥后, 得白色粉末状固体 0.76 g, 收率 76.3%, mp 273 °C (d)。

其它侧链酸均按同法制备, 反应条件及结果见表 2。

7β-(6-取代-2-噻诺酮-3-乙酰氨基) 头孢菌素 (III)

CDI法

7β-(6-甲基-2-噻诺酮-3-乙酰基) 氨基去乙酰氧基头孢霉烷酸 (III₀)

6-甲基-2-噻诺酮-3-乙酸 0.65 g, 溶于无水 DMSO 15 ml 中, 加入羰基二咪唑 0.54 g, 在 16~20 °C 搅拌反应 30 min。然后将此反应液加入预先用 7-ADCA 0.78 g, 无水三乙胺 0.5 ml 和无水 DMSO-CHCl₃ 混合溶剂制成的 7-ADCA·N(C₂H₅)₃ 盐溶液中, 相同温度下反应 48 h。加入 200 ml 乙醚、50 ml 水。分取水层, 醚层用 2% NaHCO₃ 溶液提取。合并水层, 依次用乙醚、醋酸乙酯洗涤, 稀 HCl 调至 pH 2, 醋酸乙酯提取数次。合并酯层, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。室温减压蒸除溶剂, 乙醚固化, 过滤, 得粗品 1 g。

取粗品 150 mg, 用 THF 1 ml 和 DMF 1.5 ml 溶解, 离心取上层清液。将 1 mm 厚的旋转薄层硅胶板 (GF₂₅₄) 用洗脱剂 D₃ 充分饱和。滴加样品液, 以 2 ml/min 的速度输入同种洗脱剂, 约 40 min 后, 换用洗脱剂 D₁, 以 3 ml/min 洗下产物色带。合并洗脱液, 过滤, 在室温下减压蒸除溶剂至析出大部分结晶, 加入无水乙醚, 使结晶完全析出。过滤, 滤饼分别用无水乙醚和无水丙酮洗涤, P₂O₅ 真空干燥得到白色粉末状固体。mp 221.2~222.0 °C(d)。元素分析 C₂₀H₁₉N₃O₅S·1 $\frac{1}{2}$ H₂O, 计算值 % C 54.53, H 5.04, N 9.54; 实测值 % C 54.56, H 4.56, N 9.32。IR(KBr) cm⁻¹ 3270 (NH, OH), 1763 (β-内酰胺), 1688 (羧酸), 1654, 1527, 1232 (酰胺 I, II, III)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.99 (s, 3H, 3-CH₃), 2.40 (s, 3H, 6¹-CH₃), 3.45 (q, 2H, J=18Hz, 2-H), 3.55 (s, 2H, 3¹-CH₂-), 5.00 (d, 1H, J=5Hz, 6-H), 5.61 (dd, 1H, J=5Hz, J=9Hz, 重水交换后呈 d, J=5Hz, 7-H), 7.10~7.40 (m, 3H, 5¹-, 7¹-and 8¹-H), 7.78 (s, 1H, 4¹-H), 8.88 (d, 1H, J=9Hz, 重水交换后峰消失, -CONH-), 11.70 (br.s, 1H, 重水交换后峰消失, 1¹-NH)。

7β-(6-甲氧基-2-噻诺酮-3-乙酰基) 氨基去乙酰氧基头孢霉烷酸 (III₁₃)

以相应侧链酸按化合物 III₀ 的制备方法合成。反应毕, 室温下减压蒸除氯仿, 加入等摩尔 40% 异辛酸钠丁醇溶液。搅拌 0.5 h 后, 加入无水乙醚, 得油状物沉淀。取油状物若干, 以 THF 配成溶液, 离心薄层纯化, 用洗脱剂 D₃ 洗脱。洗脱液冰箱放置, 析出白色结晶, 过滤得白色粉末。mp 227.3~228.5 °C (d)。元素分析 C₂₀H₁₉N₃O₅S, 计算值 % C 55.93, H 4.47, N 9.79; 实验值 % C 56.25, H 4.60, N 9.46。IR(KBr)cm⁻¹ 3267 (NH, OH), 1766 (β-内酰胺), 1690 (羧酸), 1656, 1544, 1248 (酰胺 I, II, III)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.90 (s, 3H, 3-CH₃), 3.40 (q, 2H, J=18Hz, 2-H), 3.48 (s, 2H, 3¹-CH₂-), 3.78 (s, 3H, 6¹-OCH₃), 4.92 (d, 1H, J=5Hz, 6-H), 5.49 (dd, 1H, J=5Hz, J=9Hz, 重水交换后呈 d, J=5Hz, 7-H), 7.00~7.30 (m, 3H, 5¹-, 7¹-and 8¹-H), 7.78 (s, 1H, 4¹-H), 8.80 (d, 1H, J=9Hz, 重水交换后峰消失, -CONH-), 11.70 (s, 1H, 重水交换后峰消失, 1¹-NH)。

7β-(6-氯-2-噻诺酮-3-乙酰氨基)-3-[(1-甲基-1H-四氮唑-5-硫)-甲基]-头孢-3-烯-4-羧酸 (III₇)

按制备 III₉ 的方法, 以 6-氯-2-噻诺酮-3-乙酸与 7-ACT 缩合。粗品先用葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20) 柱层析分离再以离心薄层纯化。取粗品 500 mg, 含水 THF 和少量 DMF 溶解, 离心, 取上层清液上柱, 以 85% 丙酮洗脱。取柱层析样品 120 mg 进样, 离心薄层分离, 联用洗脱剂 D₂, D₁ 洗脱。得黄色粉末, mp 185.5~186.8 °C(d)。元素分析 C₂₁H₁₈ClN₇O₅S₂ · 1½H₂O, 计算值 % C 43.86, H 3.69, N 17.06; 实验值 % C 43.97, H 3.43, N 16.81。IR (KBr) cm⁻¹ 3262 (NH, OH), 1764 (β-内酰胺), 1723 (羧酸), 1658, 1536, 1241 (酰胺 I, II, III)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 3.48 (s, 2H, 3'-CH₂-), 3.60 (q, 2H, J=18 Hz, 2-H), 3.93 (s, 3H, N-CH₃), 4.32 (q, 2H, J=13, 3-CH₂-), 5.03 (dd, 1H, J=6 Hz, J=10 Hz, 重水交换后呈 d, J=6 Hz, 7-H), 7.30 (d, 1H, J=9 Hz, 8'-H), 7.50 (dd, 1H, J=2.5 Hz, J=9 Hz, 7'-H), 7.70 (d, 1H, J=2.5 Hz, 5'-H) 7.78 (s, 1H, 4'-H), 8.91 (d, 1H, J=10, 重水交换后峰消失, -CONH-), 11.90 (s, 1H, 重水交换后峰消失, 1'-NH)。

活化酯法

7β-(6-甲基-2-噻诺酮-3-乙酰氨基)-3-[(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-硫)-甲基]-头孢-3-烯-4-羧酸 (III₁₂)

6-甲基-2-噻诺酮-3-乙酸 0.65 g 和 N-羟基琥珀酰亚胺 0.44 g 溶于无水 DMF 10 ml 中, 滴加新鲜处理的无水吡啶 0.96 ml, 搅拌下制成溶液。室温、搅拌下滴加新鲜蒸馏的 SOCl₂ 0.25 ml。反应 5~10 h, 过滤得白色结晶状固体活化酯 0.81 g。

7-ACD 0.35 g, 无水 DMSO 2 ml, 三乙胺 0.28 ml 制成溶液, 加入活化酯 0.32 g。

Tab 4. Methods for synthesis and solvents for purification of compounds III

Compd	Method	Solvent	Compd	Method	Solvent
III ₁	A	D ₃ *-D ₁	III ₈	A	D ₂ -D ₁
	B	D ₃ *-D ₁	III ₉	A	D ₃ -D ₁
III ₂	A	D ₂ *-D ₁	III ₁₀	B	D ₇
	B	D ₆ *		A	D ₂ -D ₁
III ₃	A	D ₂ -D ₁	III ₁₁	B	D ₆
III ₄	A	D ₂ -D ₁		A	D ₂ -D ₁
	A	D ₃ -D ₁	III ₁₂	B	D ₇
III ₅	B	D ₇		A	D ₂ -D ₁
	A	D ₂ -D ₁	III ₁₃	B	D ₄ -D ₁
III ₆	B	D ₃ -D ₁		A	D ₃ or D ₇
	A	D ₂ *-D ₁	III ₁₄	A	D ₂ *-D ₁
III ₇	B	D ₆ *	III ₁₅	A	D ₂ *-D ₁
			III ₁₆	A	D ₂ -D ₁

A: CDI method, B: Active ester method; *: Combined with Sephadex LH-20 column chromatography.

反应混合物于室温搅拌反应 12 h 至溶解。加入乙醚 50 ml, 3% NaHCO₃ 液 50 ml; 分取水层, 用乙醚和醋酸乙酯洗涤, 稀 HCl 酸化至 pH 2; 醋酸乙酯提取, 饱和 NaCl 液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。室温减压蒸除溶剂, 得粗品 350 mg。

粗品经离心薄层纯化, 用洗脱剂 D₇ 洗脱。得白色粉末, mp 164.3~165.9 °C(d)。元素分析 C₂₃H₂₁N₅O₅S₃·2H₂O, 计算值 % C 47.66, H 4.23, N 12.08; 实验值 % C 47.52, H 3.99, N 11.96。IR (KBr) cm⁻¹ 3264 (NH, OH), 1763 (β-内酰胺), 1718 (羧酸), 1654, 1534, 1232 (酰胺 I, II, III)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.34 (s, 3H, 6'-CH₃), 2.70 (s, 3H, thiadizole-CH₃), 3.45 (s, 2H, 3'-CH₂-), 3.57 (q, 2H, J=18Hz, 22-H), 4.39 (q, 2H, J=13Hz, 3-CH₂-), 5.00 (d, 1H, J=5Hz, 6-H), 5.88 (dd, 1H, J=5Hz, J=9Hz, 重水交换后呈 d, J=5Hz, 7-H), 7.10~7.40 (m, 3H, 5'-, 7'- and 8'-H), 7.75 (s, 1H, 4'-H), 8.88 (d, 1H, J=9, 重水交换后峰消失, -CONH-), 11.72 (s, 1H, 重水交换后峰消失, 1'-NH)。

其它化合物的合成和分离纯化见表 4。

致谢 元素分析、红外光谱和核磁共振谱承本校理化分析中心于燕玲、吴桥、孟怡大力协助; 抑菌试验在本校微生物学教研室程永宝指导下完成。

参 考 文 献

1. 陈岱宗. 1979~1983年国外抗生素品种动态和研究进展. 国外药学抗生素分册 1984;4:8.
2. Durckheimer W, et al(邓元伟译). β-内酰胺抗生素领域的新进展. 国外药学抗生素分册 1986; 7:241.
3. Peter HL, et al. Depressant 1, 2-dihydro-2-oxo-4-phenyl-3-quinoline-acetamides. *US* 3, 509, 156; *CA* 1970;73: 14717h.
4. Ulrich H. 4-Hydroxycarboxystyrylalkane-carboxylic acids and dihydrobenzazepinolone-carboxylates I. *Arch Pharm*(Weinheim) 1971; 304:81; *CA* 1971; 75:5656b.
5. Ulrich H, et al. Carboxystyryl derivatives as diuretics. *Brit* 1, 121, 411; *CA* 1968; 69:96493m.
6. Schroeder E, et al. Non-steroidal antiinflammatory agent IV. Substituted aza-naphthylacetic acids with antiinflammatory. *Eur J Med Chem-Chim Ther* 1979;14: 499; *CA* 1980;92:180966a.
7. Kohl H, et al. Synthesis and biological activity of quinolyl acetic acid derivatives. *J Pharm Sci* 1973;62:2028.
8. 横田 健(田生云译). β-内酰胺抗生素的结构与抗菌活性关系. 国外药学抗生素分册 1984;5:484.
9. Shriner RL, et al. Itaconic anhydride and itaconic acid. *Organic Synthesis*. Collective Vol 2. New York: John Wiley and Sons, 1943:368.
10. Campbell NR, et al. Unsaturated lactones. Some esters of aconic and coumalic acids. *J Chem Soc* 1947;1176.
11. Shanmugan P, et al. Syntheses von furo(2, 3-b)chinolinen. *Monatsh Chem* 1977; 108:725.
12. 陈庆平, 等. 巯基二咪唑酰化剂用于头孢菌素的合成. 中国药科大学学报 1988;19:192.
13. 户引乙雄, 等. Studies on lactam antibiotics IV. Synthesis of apalcillin. *薬学雑誌* 1980;100:49.
14. 李明华, 等. 氨基胍头孢菌素的合成. 南京药学院学报 1985;16:1.
15. 郭红, 等. 6-取代香豆素-3-甲酰胺头孢菌素的合成. 中国药科大学学报 1987;18:165.

SYNTHESIS OF 7 β -(6-SUBSTITUTED-2-QUINOLONE-3-ACETAMIDO)CEPHALOSPORINS

QP Chen , TH Duan and HS Zhou

(Department of Pharmaceutical Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT A series of new 7 β -(6-substituted-2-quinolone-3-acetamido)-cephalosporins has been prepared by acylation of the 7 β -amino group of 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACT and 7-ACD with 6-substituted-2-quinolone-3-acetic acids. CDI (N,N'-Carbonyldiimidazole) method was mainly adopted and active ester method was also employed 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 ¹HNMR. The preliminary *in vitro* antibacterial tests showed that these new compounds exhibited high activity to gram-positive and some negative bacteria. Bacteriostasis of most of the compounds was equal to cefazolin and sodium penicillin G. Compound III₃, III₄, III₈, III₁₀ and III₁₁ possessed higher activity on the resistant *Staphylococcus aureus* S22 and *Proteus vulgaris* OX19 than cefazolin and sodium penicillin G. Further biological evaluation for these compounds is expected to be carried out.

Key words 7 β -(6-Substituted-2-quinolone-3-acetamido)-cephalosporin; N,N'-Carbonyldiimidazole (CDI); Active ester; Centrifugal-TLC; Antibacterial activity