

## 7-(4, 7-二取代香豆素-3-乙酰氨基) 头孢菌素的合成

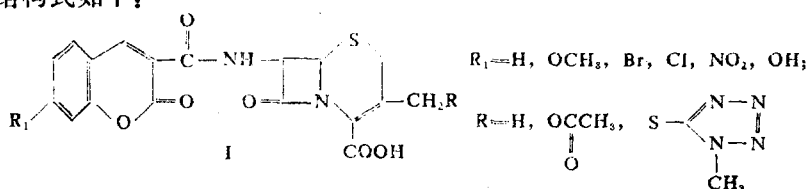
范华娟\* 段廷汉 李明华

(中国药科大学制药化学教研室, 南京210009)

**提要** 本文根据构效关系, 设计并合成了 17 个 7-(4, 7-二取代香豆素-3-乙酰氨基)头孢菌素衍生物。其缩合方法采用酰氯法、Vilsmeier 试剂法及混合酐法。初步体外抑菌试验表明, 化合物对革兰氏阳性菌和少数革兰氏阴性菌有较强的抗菌作用。进一步药理试验尚在进行。

**关键词** 7-(4, 7-二取代香豆素-3-乙酰氨基)头孢菌素; 酰氯; Vilsmeier 试剂; 混合酐; 抗菌活性

近几年来, 国内外进入临床的  $\beta$ -内酰胺抗生素的新品种中, 头孢菌素仍居首位。取代的香豆素-3-甲酸类衍生物具有抗菌活性, 将其与氨基头孢菌素缩合所得衍生物, 可提高抗菌活性, 扩大抗菌谱。赵志城等<sup>(1)</sup>合成了一系列 7-(6-取代香豆素-3-甲酰氨基)头孢菌素类衍生物 I, 结构式如下:



它们对革兰氏阳性菌有一定的抗菌作用, 而对革兰氏阴性菌不敏感。又鉴于广谱的头孢菌素, 其结构的共同特征, 是在  $C_7$  位侧链都带有乙酰基。Dürckheimer 等认为<sup>(2)</sup>, 7  $\beta$ -酰氨基侧链对抗菌活性具有特殊的重要性, 它们的性质和取代基的空间定向都与活性有关。以连有极性取代基的芳杂环乙酰基较好。Hoover 也认为<sup>(3)</sup>,  $C_7$  位酰基是酚或杂环取代乙酸将提高抗菌活性, 而且乙酸的同系物将导致抗菌活性降低。这可能是取代的香豆素甲酸类作为  $C_7$  位侧链, 受空间的影响, 阻碍与受体结合。而乙酰基中间有一个次甲基, 易转动, 可能会与受体更好的结合, 增强其抗菌活性。所以我们设计并合成了 17 个 7-(4, 7-二取代香豆素-3-乙酰氨基)头孢菌素衍生物 II。结构及理化数据见表 1。

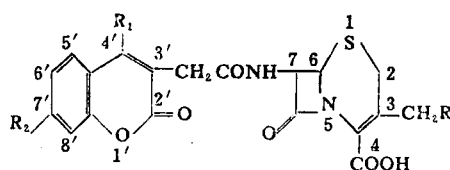
初步体外抑菌试验表明, 所合成的头孢菌素衍生物对革兰氏阳性菌及少数革兰氏阴性菌有较强的抗菌作用。其中化合物 II<sub>3</sub>, II<sub>13</sub> 对伤寒杆菌也有较强的抑制作用。总体看来, 4, 7-位有取代基的香豆素-3-乙酰氨基头孢菌素衍生物的抗菌活性略高于无取代基的香豆素-3-乙酰氨基头孢菌素衍生物, 可能是由于 -OH, -OCOCH<sub>3</sub> 等极性基团的引入, 增强了化合物的亲水性。且这些衍生物都比相应的 6-取代香豆素-3-甲酰氨基头孢菌素衍生物的抗菌作用显著增强。抑菌试验结果见表 2。进一步的药理试验尚在进行中。

据文献报道<sup>(4-6)</sup>, 以水杨醛与琥珀酸酐, 在琥珀酸钠存在下, 苯胺为催化剂, 经 Perkin 羟醛型缩合反应, 可得到香豆素-3-乙酸(III<sub>1</sub>)。但经多次反复实验, 改进了后处理方法, 才

本文于 1988 年 2 月 21 日收到。

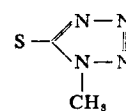
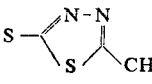
\* 现址: 南京医学院化学教研室

Tab 1. Physical data and spectral data of compounds II



Compd <sup>a</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Formula	MP <sup>c</sup> C(d)	<sup>1</sup> HNMR( $\delta$ ppm) <sup>b</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> )
II <sub>1</sub>	H	H	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S·H <sub>2</sub> O	208~210	2.00(s,3H,-OCOCH <sub>3</sub> ), 4.85(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -), 7.30~7.80(m,4H,5',6', 7' and 8'-H), 7.95(s,1H,4'-H)
II <sub>2</sub>	H	H	H	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S·H <sub>2</sub> O	232~234	2.00(s,3H,-CH <sub>3</sub> ), 7.35~7.70(m,4H,5', 6',7' and 8'-H), 7.95(s,1H,4'-H)
II <sub>3</sub>	H	H		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	158~160	3.91 (s, 3 H,N-CH <sub>3</sub> ), 4.28 (q,2H,3-CH <sub>2</sub> -), 7.30~7.75(m,4H,5',6',7' and 8'-H), 7.95(s,1H,4'-H)
II <sub>4</sub>	H	H		C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	192~193	
II <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S·2H <sub>2</sub> O	176~178	2.00(s,3H,-OCOCH <sub>3</sub> ), 3.30(s,1H,7'-OH), 4.85(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S·H <sub>2</sub> O	226~228	1.95(s,3H,3-CH <sub>3</sub> ), 3.40(s,1H,7'-OH)
II <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> · $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O	190~192	3.65(s,1H,7'-OH), 3.92(s,3H,N-CH <sub>3</sub> ), 4.30(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>8</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S·2H <sub>2</sub> O	168~170	2.00(s,3H,-OCOCH <sub>3</sub> ), 3.85(s,3H,7'-OCH <sub>3</sub> ), 4.70(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S·H <sub>2</sub> O	208~210	2.10(s,3H,3-CH <sub>3</sub> ), 3.70(s,3H,7'-OCH <sub>3</sub> )
II <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	174~176	3.85(s,3H,7'-OCH <sub>3</sub> ), 3.92(s,3H,N-CH <sub>3</sub> ), 4.30(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	182~183	2.68(s,3H,-N=C-CH <sub>3</sub> ), -S- 3.85(s,3H,7'-OCH <sub>3</sub> ), 4.32(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>12</sub>	CH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S·H <sub>2</sub> O	208~210	1.99(s,3H,3-CH <sub>3</sub> ), 2.36(s,3H,7'-OCOCH <sub>3</sub> )
II <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	184~186	2.35(s,3H,7'-OCOCH <sub>3</sub> ), 3.93(s,3H,N-CH <sub>3</sub> ), 4.29(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>14</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O	218~220	
II <sub>15</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	225~226	

Continued

Compd	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	Formula	MP°C(d)	<sup>1</sup> HNMR(δ ppm) <sup>b</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> )
II <sub>16</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	179~180	2.39(s,3H,7'-CH <sub>3</sub> ), 3.95(s,3H,N-CH <sub>3</sub> ), 4.30(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)
II <sub>17</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	188-190	2.40(s,3H,7'-CH <sub>3</sub> ), 2.64(s,3H,-N=C-CH <sub>3</sub> ), 4.85(q,2H,3-CH <sub>2</sub> -)

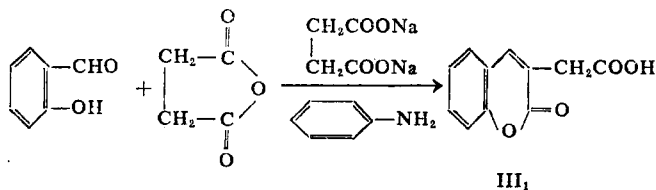
a. Elemental analyses for C, H and N of all compounds are within ±0.5% of theory; IR (KBr) cm<sup>-1</sup> of compounds II: 3300~3250(NH, OH), 1780~1760(β-lactam), 1720~1690(carboxylic acid)

b. <sup>1</sup>HNMR δ ppm of compounds II: 2.28~2.40(s,3H,4'-CH<sub>3</sub>),3.30~3.76 (q, 2H, 2-H),3.50~3.65(s,2H,-CH<sub>2</sub>CONH), 5.01~5.09(d,1H, 6-H), 5.60~5.70(dd,1H,D<sub>2</sub>O exchanged, one doublet peak disappeared,7-H) 6.75~7.20 (m, 2H, 6', 8' -H), 7.60~7.85 (d, 1H, 5' -H), 8.90~9.08 (d, 1H, D<sub>2</sub>O exchanged, the peak disappeared, -CONH-)

Tab2. Minimal inhibitory concentration (MIC μg/ml) of compounds II

Compd	Strain					
	<i>Staph. aureus</i> 207 p	<i>Bacillus subtilis</i>	Resistance <i>Staph. aureus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Salmonella typhoid</i>
II <sub>1</sub>	0.08	0.31	0.39	0.31	/	/
II <sub>3</sub>	<0.02	0.16	0.20	0.16	50	6.25
II <sub>4</sub>	<0.02	0.16	<0.20	0.08	/	/
II <sub>6</sub>	0.04	<0.02	0.20	0.04	/	/
II <sub>7</sub>	<0.02	0.08	0.20	0.04	/	/
II <sub>8</sub>	0.08	0.08	0.20	0.08	/	/
II <sub>10</sub>	0.04	0.04	0.20	0.04	/	/
II <sub>11</sub>	<0.02	0.08	0.20	0.08	/	/
II <sub>13</sub>	<0.02	0.08	0.20	0.04	50	6.25
II <sub>14</sub>	0.08	0.08	0.39	0.08	/	/
II <sub>15</sub>	0.04	0.04	0.20	0.04	/	/
II <sub>17</sub>	<0.02	0.08	0.20	0.08	/	/
Cefazolin	0.08	0.16	0.20	0.16	3.13	1.56
Sodium penicillin G	<0.02	<0.02	6.25	<0.02	>100	3.13

得到 III<sub>1</sub>。

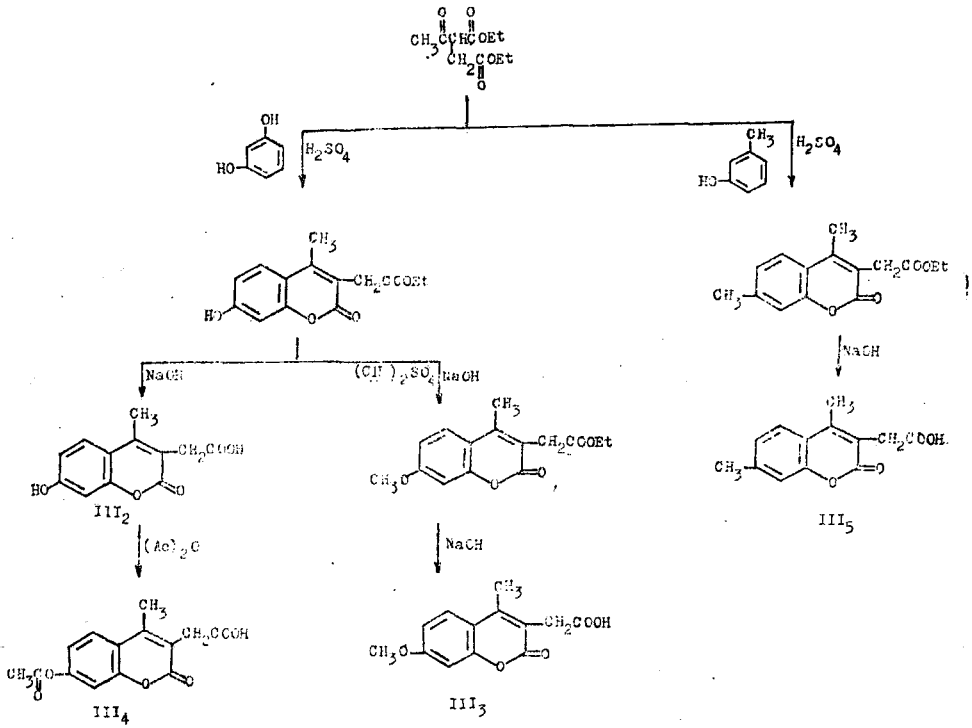


Scheme 1. Synthesis of coumarin-3-acetic acid

另按文献报道<sup>(6,7)</sup>, 将相应的酚在浓硫酸下和乙酰琥珀酸乙酯进行 Pechmann 香豆素环化作用, 得相应的 4,7-二取代香豆素-3-乙酸 III<sub>2~5</sub>。合成路线见路线图 2。

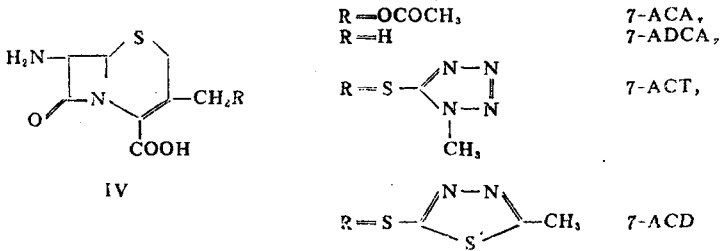
然后再将 4,7-二取代香豆素-3-乙酸 III<sub>1~5</sub> 分别与头孢菌素母核 IV (7-ACA, 7-ADCA, 7-ACT, 7-ACD)\*, 用酰氯法、Vilsmeier 试剂法及混合酐法进行缩合。得 7-(4,

\* 7-ACA, 7-氨基头孢羧酸; 7-ADCA, 7-氨基去乙酰氨基头孢羧酸; 7-ACT, 7-氨基-3-[(1-甲基-1-氢-四氮唑-5-硫)-甲基]-头孢-3-烯-4-羧酸; 7-ACD, 7-氨基-3-[(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-硫)-甲基]头孢-3-烯-4-羧酸。

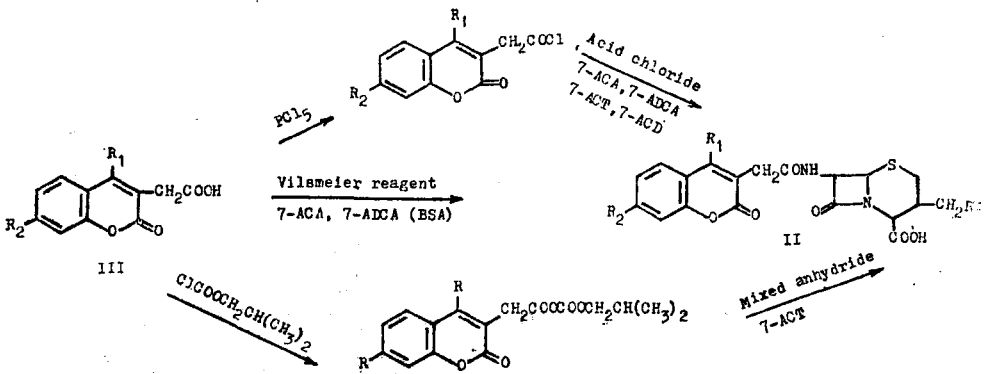


Scheme 2. Synthesis of 4, 7-di-substituted coumarin-3-acetic acids

7-二取代香豆素-3-乙酰氨基)头孢菌素衍生物 II。



其合成路线如下:



Scheme 3. Route of synthesis of compounds II  
BSA: Bis (trimethylsilyl) acetamide

## 实 验 部 分

温度计读数未经校正,用毛细管法测定熔点;元素分析仪用CARLO ERBA;红外光谱仪用IR-400型,KBr压片;核磁共振谱仪用JEOL FX-90 Q,以溶剂DMSO为内标。

香豆素-3-乙酸(III<sub>1</sub>)

水杨醛 25 g 和琥珀酸酐 58 g, 加热熔融。于 160°C 加入琥珀酸钠 46 g、苯胺 4 g, 178~180°C 搅拌 4 h。无水乙醇提取, 提取液减压浓缩, 残渣以饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶解, 乙酸乙酯洗涤, 稀盐酸酸化至 pH 3.5, 析出沉淀, 30% 乙醇重结晶, 得淡黄色片状晶体 10 g, mp 152~153°C (150°C)<sup>(6)</sup>。

7-(4-甲基-7-甲氧基香豆素-3-乙酰基)氨基-8-[ (2-甲基-1, 3, 4-噻二唑-5-硫) 甲基] 头孢-3-烯-4-羧酸(II<sub>11</sub>)

PCl<sub>5</sub> 1 g 和无水二氯甲烷 20 ml, 于 15°C 搅拌溶解, 加入 III<sub>1</sub> 0.5 g, 搅拌 2 h。减压浓缩, 残留物石油醚洗涤, 无水丙酮溶解, 得黄色溶液。

7-ACD 0.688 g 和 NaHCO<sub>3</sub> 0.17 g, 加水 20 ml, 搅拌 10 min, 加丙酮 20 ml, 搅至溶解, 冷却到 -12°C, 滴加上述侧链酰氯丙酮液, 同时滴加 5% NaHCO<sub>3</sub>, 控制反应液 pH 7.7 左右, 搅拌 1 h, 再室温搅拌 30 min。滤液用盐酸酸化, 析出沉淀, 过滤、干燥, 得黄色粗品 0.64 g。

取粗品 100 mg, 用含水的四氢呋喃溶解, 以硅胶 GF<sub>254</sub> 薄板旋转薄层层析, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH-HOAc (20:4:1) 洗脱, 减压浓缩, 无水乙醚洗涤, 过滤, 真空干燥, 得淡黄色粉末状产品, mp 182~183°C (d)。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, 理论值% C 48.65, H 4.05, N 9.46; 实验值% C 48.73, H 4.16, N 9.28。IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3280 (NH), 1779 (β-内酰胺), 1700 (羧酸), 1680, 1513, 1235 (酰胺)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.30 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 3 H, 噻二唑 2-CH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>CONH-), 3.61 (q, 2 H, J=18 Hz, 2-H), 3.85 (s, 3 H, 7'-OCH<sub>3</sub>), 4.32 (q, 2 H, J=14 Hz, 3-CH<sub>2</sub>-), 5.05 (d, 1 H, J=5 Hz, 6-H), 5.63 (dd, 1 H, J=5 Hz, J=9 Hz, 重水交换后呈双峰, 7-H), 6.95 (m, 2 H, 6', 8'-H), 7.72 (d, 1 H, 5'-H), 8.95 (d, 1 H, J=9 Hz, 重水交换后峰消失, -CONH-)。

按此法制备化合物 II<sub>1~4,8~17</sub>。而 II<sub>12</sub> 的后处理改为在侧链酰氯丙酮液与母核缩合后, 析出的白色沉淀, 加入四氢呋喃, 以稀盐酸酸化至 pH 2, 过滤, 滤液减压浓缩, 得白色产品。

层析时使用的洗脱剂分别为, II<sub>1~4,14~17</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH-HOAc (20:3:1); II<sub>8</sub>: CHCl<sub>3</sub>-EtOH-HOAc (16:3:1); II<sub>9</sub>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH-HOAc (20:1:0.8); II<sub>10</sub>: CHCl<sub>3</sub>-EtOH-HOAc (20:3:1); II<sub>12,13</sub>: 先用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH-HOAc (20:1:0.8) 待色带拉开后, 再用 CHCl<sub>3</sub>-EtOH-HOAc (15:4:1)。

7-(4-甲基-7-羟基香豆素-3-乙酰氨基)头孢霉烷酸(II<sub>5</sub>)

POCl<sub>3</sub> 0.92 g 与无水醋酸乙酯 25 ml, 冷却到 0°C, 滴加 N-二甲基甲酰胺 0.48 g, 搅拌 1 h, 加入 4-甲基-7-羟基香豆素-3-乙酸 1.17 g, 搅拌 2 h, 得澄清液。

7-ACA 1.36 g, BSA 5.2 g 和无水醋酸乙酯 35 ml, 40°C 搅至溶解, 冷到 -15°C, 滴加上述侧链酰氯溶液, 于 -10~-15°C 搅拌 2 h。加水 20 ml, 分出醋酸乙酯层, 水洗后, 加水 50 ml, 用 5% NaHCO<sub>3</sub> 调至 pH 8, 用稀盐酸酸化至 pH 2, 析出沉淀, 过滤、干燥, 得淡黄色粗品 1.7 g。

取粗品 500 mg, 用含水四氢呋喃溶解, 离心, 取上清液, 用 Sephadex HL-20 (200~400 目) 柱层析。85% 丙酮水洗脱, 收集样品, 减压浓缩, 得淡黄色粉末 330 mg。再以旋转薄层层析精制, 洗脱剂为  $\text{CHCl}_3$ -EtOH-HOAc (15:4:1), 得淡黄色粉末, mp 176~178°C (d)。元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 理论值% C 50.38, H 4.58, N 5.34; 实验值% C 50.49, H 4.33, N 5.17。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3250 (NH, OH), 1760 ( $\beta$ -内酰胺), 1690 (羧酸), 1680, 1540, 1230 (酰胺)。 $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.00 (s, 3 H, -OCOCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 1 H, 重水交换后峰消失, 7'-OH), 3.50 (q, 2 H, J=17 Hz, 2-H), 3.53 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>CONH-), 4.85 (q, 2 H, J=14 Hz, 3-CH<sub>2</sub>-), 5.06 (d, 1 H, J=6 Hz, 6-H), 5.64 (dd, 1 H, J=6 Hz, J=9 Hz, 重水交换后呈双峰, 7-H), 6.80 (m, 2 H, 6', 8', -H), 7.62 (d, 1 H, 5'-H), 8.90 (d, 1 H, J=9 Hz, 重水交换后峰消失, -CONH-).

按此方法制备化合物 II<sub>6</sub>。

#### 7-(4-甲基-7-羟基香豆素-3-乙酰氨基)-3-[(1-甲基-1-氢-四氮唑-5-硫)-甲基] 头孢-3-烯-4-羧酸 (II<sub>7</sub>)

7-ACT 1.78 g 加水 5 ml、三乙胺 0.606 g、四氢呋喃 20 ml, 室温搅至溶解。

4-甲基-7-羟基香豆素-3-乙酸 1.38 g、三乙胺 0.606 g、无水二氯甲烷 15 ml, 搅至溶解。冷到 -15°C, 滴加氯代甲酸异丁酯 0.84 g 和无水二氯甲烷 8 ml 的混合液, 搅拌 30 min。滴加上述母核液, 搅拌 2 h, 减压浓缩后, 加水 30 ml, 醋酸乙酯洗涤, 以盐酸酸化, 析出沉淀, 过滤、干燥, 得淡黄色粗品 1.9 g。

粗品先后以 Sephadex HL-20 柱层析, 及旋转薄层层析精制。洗脱剂为  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOH-HOAc (20:4:1) 得淡黄色粉末, mp 190~192°C (d)。元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , 理论值% C 47.74, H 3.80, N 15.19; 实验值% C 47.49, H 3.69, N 15.48。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3250 (NH, OH), 1760 ( $\beta$ -内酰胺), 1700 (羧酸), 1680, 1530, 1220 (酰胺)。 $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.30 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>CONH-), 3.65 (q, 2 H, J=18 Hz, 2-H), 3.65 (s, 1 H, 7'-OH), 3.92 (s, 3 H, 四氮唑 1-CH<sub>3</sub>), 4.30 (q, 2 H, J=13.5 Hz, 3-CH<sub>2</sub>-), 5.05 (d, 1 H, J=5 Hz, 6-H), 5.62 (dd, 1 H, J=5 Hz, J=9 Hz, 7-H), 6.75 (m, 2 H, 6', 8'-H), 7.60 (d, 1 H, 5'-H), 8.90 (d, 1 H, J=9 Hz, -CONH-).

致谢 元素分析、红外光谱、核磁共振谱由本校理化测试中心测定。抑菌试验在本校微生物教研室程永宝老师指导下进行。

### 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(4):8.
2. Dürckheimer W, et al. The new development of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Angew Chem Int Ed Engl* 1985; 24:182.
3. Hoover JRE.  $\beta$ -Lactams. In: Martin Grayson, ed. *Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control*. Encyclopedia reprint series. New York: Wiley-Interscience, 1982:104.
4. 一番ヶ瀬尚. 3-Coumarinacetamide および 3,4-Dihydro-2-oxo-2H-benzopyran-3-carboxamide 誘導体の合成. 薬学雑誌 1968; 88:755.
5. 伊藤磯雄. 3-Coumaryl-acetic acid 及び 3-(3,4-dihydro-coumaryl)-acetic acid の塩基性誘導体の合成. 薬学雑誌 1951; 71:150.
6. Biman, et al. Coumarin-3-acetic acids. *J Indian Chem Soc* 1931; 8:817.
7. Shah RH and Shah NM. Condensation of  $\alpha$ -substituted acetoacetates with phenols. VI. The condensation of phenols with ethyl acetosuccinate. *Ibid* 1942; 19:481.

## SYNTHESIS OF 7-(4,7-DI-SUBSTITUTED COUMARIN-3-ACETAMIDO)CEPHALOSPORINS

HJ Fan, TH Duan and MH Li

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

**ABSTRACT** Seventeen derivatives of 7-(4,7-di-substituted coumarin-3-acetamido)cephalosporins were synthesized with acid chloride method, Vilsmeier reagent method and mixed anhydride method. Isolation and purification were fulfilled with Sephadex LH-20 column chromatography and centrifugal-TLC technique. Their chemical structures were identified by elemental analysis, IR and  $^1\text{H}$ NMR spectrum. The preliminary antibacterial activity tests showed that these cephalosporin derivatives exhibited good activity against Gram-positive bacteria and individual Gram-negative bacteria. Further experiments in pharmacology will be made.

**Key words** 7-(4,7-Di-substituted coumarin-3-acetamido)cephalosporins; Acid chloride; Vilsmeier reagent; Mixed anhydride; Antibiotic activity