

7-酰氨基-3-(1,2,3-三唑甲基)头孢菌素衍生物的合成及其抗菌活性*

张存瑜 胡树琛 周慧殊 段廷汉

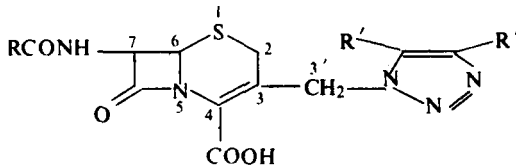
(中国药科大学半合成抗生素研究室, 南京 210009)

摘要 本文以青霉素G扩环而得的7-苯乙酰氨基-3-甲基-3-头孢烯-4-羧酸(I)为原料,合成了12个C₃位上有1,2,3-三唑甲基取代的新头孢菌素衍生物(VIII_{1~12}),并经分析确证了各化合物的结构。体外抑菌试验结果表明,其中6个化合物,即VIII_{2~4,9~11},不仅对革兰氏阳性菌有较高的抑制作用,而且对革兰氏阴性菌也有高度敏感性。

关键词 口服头孢菌素; 7-酰氨基-3-(1,2,3-三唑甲基)头孢菌素; 抗菌活性; 构效关系

半合成头孢菌素是β-内酰胺类抗生素中疗效比较突出的一类药物,近十年来发展极为迅速。开发抗菌谱广、胃肠道吸收好的口服头孢菌素是当今半合成头孢菌素发展中的一个重要方面^(1~3)。

大量的研究结果已证实⁽⁴⁾: 头孢菌素的C₇位侧链对决定抗菌谱和抗菌活性起主要作用; C₃位取代基主要影响代谢稳定性和药代动力学性质,对抗菌活性和抗菌谱也有一定的影响。因此,具有适当亲脂性、代谢稳定的C₃位取代基是获得口服头孢菌素的必要条件。而目前第三代注射头孢菌素中,C₃位取代基大多为甲硫基杂环,极性较大,亲脂性小,代谢稳定性差。如果以杂环氮与头孢母核的C₃位甲基相连,就可能提高取代基的代谢稳定性和亲脂性。我们把1,2,3-三唑杂环引入3'位,合成了12个未见文献报道的头孢菌素衍生物(VIII);其结构、物理性质及¹HNMR数据见表1。

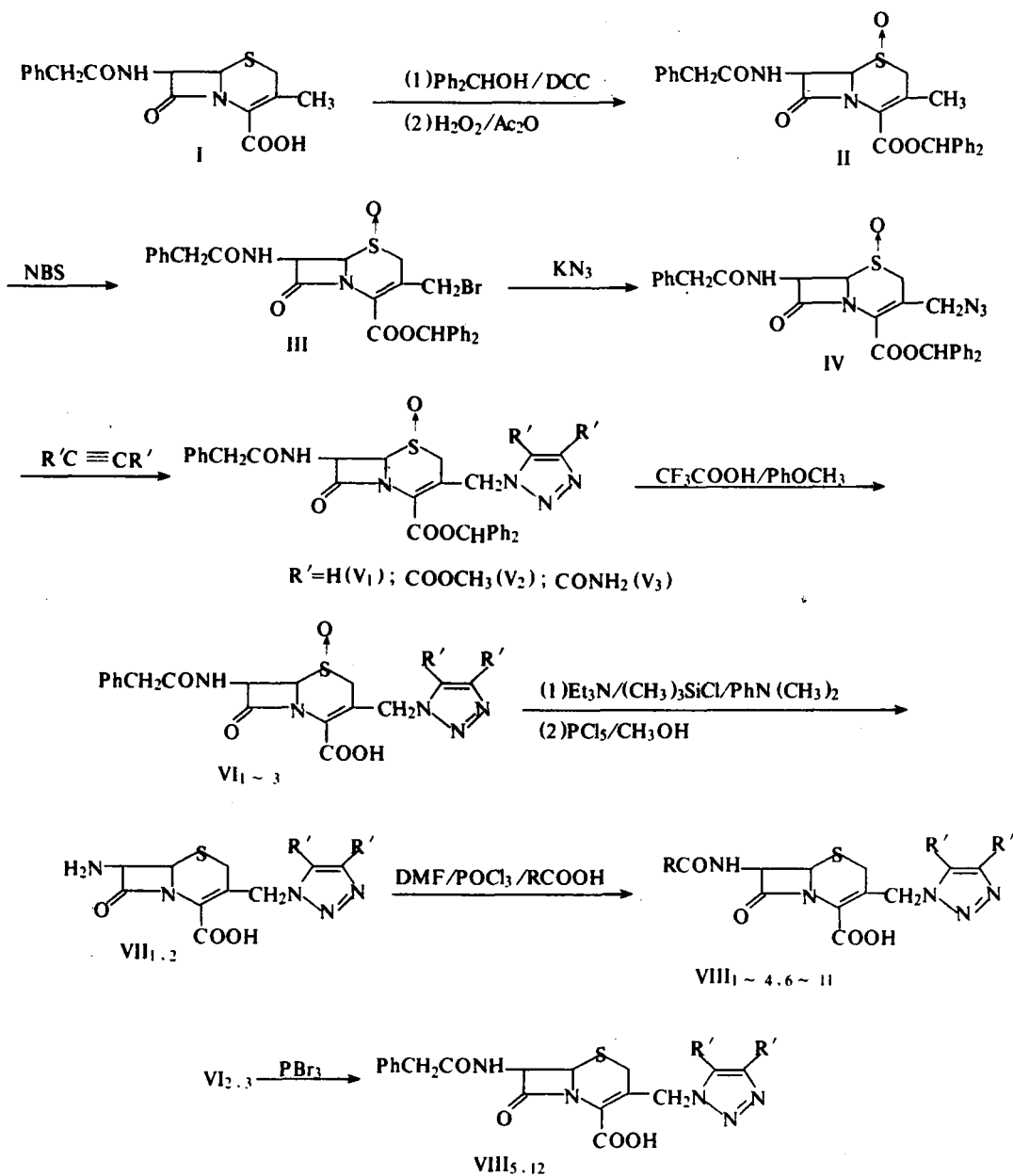


VIII

母核VII的合成以青霉素G扩环而得的7-苯乙酰氨基-3-甲基-3-头孢烯-4-羧酸(I)为起始原料,合成路线见图1。I先经酯化氧化,溴代;叠氮取代,然后再环合,脱保护基及裂解而得。VII以Vilsmeier试剂法与各种侧链酸缩合。所得各化合物粗品先经溶媒转提,再离心薄层色谱分离纯化。最后,通过元素分析,红外光谱,核磁共振谱等确证了结构。

本文于1989年12月20日收到。

* 本文曾在1989年11月扬州第六届全国抗生素学术会议上宣读。



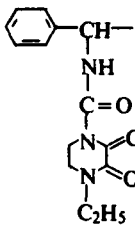
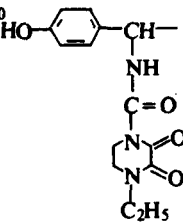
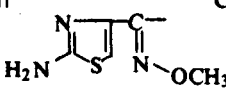
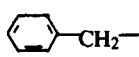
Scheme 1. Route for synthesis of compounds VIII.

初步体外抑菌试验结果表明,除了 VIII₅ 和 VIII₁₂ 无效 (MIC > 100 μg/ml) 外,其余 10 个化合物对革兰氏阳性菌及阴性菌都有较显著的抑制作用,最低抑菌浓度 (MIC) 见表 2.

VIII_{1,6-8}, 4 个化合物主要对革兰氏阳性菌及其耐药株有效,而对革兰氏阴性菌活性低或无效。VIII_{2-4,9-11}, 6 个头孢菌素不仅对革兰氏阳性菌有较强的抑制作用,而且对革兰氏阴性菌也有高度敏感性。在对临床分离 (南京地区) 的伤寒杆菌 (*Bacillus typhi*) 的试验中,只有化合物 VIII₄ 和 VIII₁₁ 有较好的作用,因而认为 Z-2-(2-氨基噻唑-4)-2-甲氧胺乙酰氨基是比较突出的 C₇ 位侧链。所有化合物对绿脓杆菌 (*Ps. aeruginosa*) 的作用不

Tab 1. Structures, physical properties and ¹HNMR data of compounds VIII

Compd ^a	R	R'	Formula	MP ^o C (d) ^b	¹ HNMR (δ, ppm; J, Hz) ^c
VIII ₁		H	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₆ S • 3.5C ₂ H ₅ OH • 0.5H ₂ O	~ 188 ^d	
VIII ₂		H	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O ₇ S • CHCl ₃ • 0.5H ₂ O	176 ~ 178	^c 1.07 (t, 3H, CH ₃), 3.38 (q, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3.06 ~ 3.92 (br. s, 6H, 2-H, NCH ₂ CH ₂ N), 4.90 (d, 1H, J=5.6-H), 5.18 ~ 5.62 (m, 4H, 3'-H, 7-H, PhCH), 7.32 (m, 5H, Ph-H), 7.62 and 8.24 (s, 2H, triazolyl-H), 9.34 (d, 1H, J=9, CONH), 9.79 (d, 1H, J=9, CONH).
VIII ₃		H	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O ₈ S • 4H ₂ O	168 ~ 170	^c 1.07 (t, 3H, CH ₃), 3.38 (q, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3.50 ~ 3.97 (br. s, 6H, 2-H, NCH ₂ CH ₂ N), 5.00 (d, 1H, J=4.5, 6-H), 5.28 ~ 5.63 (m, 3H, 3'-H, PhCH), 5.70 (dd, 1H, J=4.5, 7, 7-H), 6.68, 7.17 (ABq, 4H, J=9, Ph-H), 7.71 and 8.06 (s, 2H, triazolyl-H), 9.25 (d, 1H, J=7, CONH), 9.65 (d, 1H, J=7, CONH).
VIII ₄		H	C ₁₆ H ₁₆ N ₈ O ₅ S ₂ • 2CF ₃ COOH • 2CHCl ₃ • H ₂ O	~ 230 ^d	^c 3.65 (overlapped by water peak, 2H, 2-H), 3.82 (s, 3H, OCH ₃), 5.04 (d, 1H, J=4.5, 6-H), 5.29 ~ 6.00 (br. s, 3H, 3'-H, 7-H), 6.69 (s, 1H, thiazolyl-H), 7.10 (br. s, 3H, N-H ₃), 7.66 and 8.17 (s, 2H, triazolyl-H), 9.36 (d, 1H, J=8, CONH).
VIII ₅		COOCH ₃	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₈ S • H ₂ O	~ 215 ^d	3.20 (overlapped by water peak, 2H, 2-H), 3.57 (s, 2H, PhCH ₂), 3.92 and 3.98 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 4.19 (s, 2H, 3'-H), 5.29 (d, 1H, J=4.5, 6-H), 5.75 (dd, 1H, J=4.5, 8, 7-H), 7.27 (s, 5H, Ph-H), 9.12 (d, 1H, J=8, CONH).
VIII ₆		COOCH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₁₀ S • 0.5H ₂ O	160 ~ 162	3.41 (br, 2H, 2-H), 3.87 and 3.92 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.19 (d, 1H, J=5.6-H), 5.52, 5.82 (ABq, 2H, J=15, 3'-H), 6.02 (dd, 1H, J=5, 8, 7-H), 7.38 ~ 8.05 (m, 4H, Ar-H), 8.92 (s, 1H, Ar-C ₄ -H), 9.33 (d, 1H, J=8, CONH).
VIII ₇		COOCH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₁₀ S • H ₂ O	180 ~ 182	3.27 (br, 2H, 2-H), 3.47 (s, 2H, ArCH ₂), 3.85 and 3.92 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 4.96 (d, 1H, J=5, 6-H), 5.40 ~ 5.89 (m, 3H, 3'-H, 7-H), 7.25 ~ 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-C ₄ -H), 9.20 (d, 1H, J=8, CONH).
VIII ₈		COOCH ₃	C ₁₇ H ₁₇ N ₉ O ₈ S • 3H ₂ O	202 ~ 203	3.25 ~ 3.70 (br. s, 2H, 2-H), 3.83 and 3.88 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 4.99 (d, 1H, J=4.5, 6-H), 5.35 (s, 2H, tetrazolyl-NCH ₂), 5.30 ~ 5.65 (br. s, 3H, 3'-H, 7-H), 9.32 (s, 1H, tetrazolyl-H), 9.42 (d, 1H, J=8, CONH).

Compd ^a	R	R'	Formula	MP ^c (d) ^b	¹ HNMR (δ, ppm; J, Hz) ^e
VIII ₉		COOCH ₃	C ₂₉ H ₃₀ N ₉ O ₁₁ S	174 ~ 176	1.12 (t, 3H, CH ₃), 3.47 (q, 2H, NCH ₂ CH ₃), 3.59 ~ 4.03 (br. s, 6H, 2-H, NCH ₂ CH ₂ N), 3.87 and 3.91 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 5.03 (d, 1H, J=5, 6-H), 5.57, 5.75 (ABq, 2H, J=15, 3'-H), 5.66 (d, 1H, J=7, PhCH), 5.86 (dd, 1H, J=5, 8, 7-H), 7.40 (m, 5H, Ph-H), 8.35 (d, 1H, J=8, CONH), 9.95 (d, 1H, J=7, CONH).
VIII ₁₀		COOCH ₃	C ₂₉ H ₃₀ N ₈ O ₁₂ S • 3CH ₃ OH	176 ~ 178	1.07 (t, 3H, CH ₃), 3.20 ~ 4.05 (br. s, 8H, 2-H, NCH ₂ CH ₃ , NCH ₂ CH ₂ N), 3.87 and 3.91 (s, 6H, 2 × OCH ₃), 4.88 (d, 1H, J=5, 6-H), 5.45 ~ 5.83 (br. s, 4H, 3'-H, 7-H, PhCH), 6.70, 7.20 (ABq, 4H, J=9, Ph-H), 9.28 (d, 1H, J=8, CONH), 9.68 (d, 1H, J=8, CONH).
VIII ₁₁		COOCH ₃	C ₂₀ H ₂₀ N ₈ O ₉ S ₂ • 2CF ₃ COOH • 4H ₂ O	~ 123 ^d	3.22 ~ 3.70 (br. s, 2H, 2-H), 3.85 and 3.93 (s, 9H, 3 × OCH ₃), 4.99 (d, 1H, J=5, 6-H), 5.61 (br. s, 3H, 3'-H, 7-H), 6.71 (s, 1H, thiazolyl-H), 7.15 (m, 3H, N ⁺ H ₃), 9.64 (d, 1H, J=8.4, CONH).
VIII ₁₂		CONH ₂	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₆ S	~ 210 ^d	3.57 (s, 2H, PhCH ₂), 3.73 ~ 3.85 (m, 2H, 2-H), 4.12 (s, 2H, 3'-H), 5.27 (d, 1H, J=4.5, 6-H), 5.67 (dd, 1H, J=4.5, 8, 7-H), 7.27 (s, 5H, Ph-H).

验

a. Elemental analyses for C, H and N of all compounds were within $\pm 0.5\%$ theoretical values. In IR (KBr) spectra, their β -lactam peaks were 1782 ~ 1760 cm^{-1} ; b. Uncorrected; c. All compounds were dissolved in DMSO- d_6 , except for VIII₉ (in acetone- d_6); d. No clear decomposed points were observed; e. The absorption peak of CHCl₃ in compound VIII₂ was overlapped by phenyl's, but 7.30 (s, 2H) in VIII₄. The hydroxyl on the phenyl rings of compound VIII₃ and VIII₁₀ was not observed. The peak of CH₃OH in VIII₁₀ was also overlapped.

Tab 2. *In vitro* antibacterial activity of compounds VIII₁ ~ 12

Compd	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a							
	<i>S. aureus</i> 209P	<i>S. aureus</i> S22 ^b	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> F2a	<i>P. vulgaris</i> OX19	<i>Salmonella typhi</i> ^c	<i>Ps. aeruginosa</i>
VIII ₁	0.78	1.56	3.13	> 100	> 100	3.13	> 100	> 100
VIII ₂	≤ 0.39	1.56	0.78	1.56	6.25	0.78	> 100	> 100
VIII ₃	< 0.39	1.56	0.78	< 0.20	0.78	0.39	> 100	> 100
VIII ₄	0.78	1.56	0.39	< 0.20	1.56	≤ 0.39	0.78	> 100
VIII ₅	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
VIII ₆	3.13	6.25	25	> 100	> 100	25	> 100	> 100
VIII ₇	< 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	> 100	> 100	0.78	> 100	> 100
VIII ₈	0.78	0.39	≤ 0.39	6.25	25	0.78	> 100	> 100
VIII ₉	0.39	3.13	0.78	0.78	0.78	1.56	> 100	> 100
VIII ₁₀	0.39	3.13	0.78	0.39	0.78	1.56	> 100	> 100
VIII ₁₁	0.78	1.56	0.78	0.39	3.13	0.78	1.56	> 100
VIII ₁₂	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
CEZ ^d	< 0.39	< 0.39	< 0.39	1.56	3.13	< 0.39	> 100	> 100
PEN ^e	< 0.39	25	6.25	50	> 100	6.25	> 100	> 100

a. MICs were determined by the twofold tube dilution method in nutrient broth (LB); b. Penicillin-resistant strain; c. Clinical isolated strain; d. Cefazolin; e. Commercial potassium salt of penicillin G.

显著 (MIC > 100 $\mu\text{g/ml}$)。

从总体上看, C_3 位取代基为 1, 2, 3-三唑-1-甲基的化合物的活性稍优于 4, 5-双羧甲酯-1, 2, 3-三唑-1-甲基的化合物, 这可能与前者有相对较大的亲水性有关。 C_7 位的侧链则以 Z-2-(2-氨基噻唑-4)-2-甲氧亚胺乙酰氨基和 D(-)- α -(4-乙基-2, 3-二羧基-1-咪唑啉酮)- α -(苯基或 4-羟基苯基)乙酰氨基为最好, 香豆素-3-甲酰氨基最差(化合物 VIII₅ 和 VIII₁₂ 除外)。值得一提的是, 香豆素-3-乙酰氨基明显优于香豆素-3-甲酰氨基⁽⁵⁾。

因此, 对广谱抗菌的 6 个化合物 VIII_{2-4, 9-11} 拟作进一步的体内药理试验及胃肠道吸收方面的研究。

实 验 部 分

熔点以毛细管法测得, 温度计未经校正; 元素分析仪为 CARLO Elemental Analyzer-MO1106; 红外光谱仪为 Shimadzu IR-400, KBr 压片; 核磁共振仪用 JEOL FX90Q, TMS 为内标。

侧链羧香豆素-3-甲酸及乙酸按文献制备^(5, 6); 四氮唑乙酸及 Z-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4)-2-甲氧亚胺乙酸亦按文献制备^(7, 8); D(-)- α -(4-乙基-2, 3-二羧基-1-咪唑啉酮)- α -(苯基及 4-羟基苯基)乙酸由太原制药厂提供。

7-苯乙酰氨基-3-溴甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 S-氧化物(III)

按文献制备⁽⁹⁾。

7-苯乙酰氨基-3-叠氮甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 S-氧化物(IV)

KN₃ 0.581 g, III 2.837 g 和含水乙腈 100 ml, 在冰浴冷却下混合, 同温搅拌 18 h 以上。减压浓缩, 残留物以乙酸乙酯溶解, 水洗, 干燥, 减压蒸去溶媒, 乙酸乙酯-乙醚重结晶, 得白色片状结晶 2.29 g, 收率 86.3%, mp 190 ~ 191 °C (d)。元素分析 C₂₉H₂₅N₅O₅S, 理论值 % C 62.69, H 4.54, N 12.61; 实验值 % C 62.68, H 4.42, N 12.25。IR (KBr) cm⁻¹ 2100 (N₃), 1780 (β -内酰胺), 1720, 1680 (C=O)。

7-苯乙酰氨基-3-(4, 5-双羧甲酯-1, 2, 3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 S-氧化物(V₂)

IV 1.18 g, 丁炔二羧酸甲酯⁽¹⁰⁾ 0.605 g 及二氧六环 50 ml 混合, 通氮下于 80 °C 加热 7 h。减压蒸去溶媒, 以乙醚充分洗涤, 过滤, 得白色结晶性粉末 1.427 g, 收率 96.4%, mp 203 ~ 204 °C (d)。元素分析 C₃₅H₃₁N₅O₉S, 理论值 % C 60.25, H 4.48, N 10.04; 实验值 % C 60.61, H 4.72, N 9.81。IR (KBr) cm⁻¹ 1790 (β -内酰胺), 1730, 1705, 1650 (C=O)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 3.10, 3.42 (ABq, 2H, J=18 Hz, 2-H), 3.60 (s, 2H, PhCH₂), 3.75 和 3.83 (s, 6H, 2 \times OCH₃), 4.87 (d, 1H, J=5 Hz, 6-H), 5.43, 5.85 (ABq, 2H, J=15 Hz, 3'-H), 5.94 (dd, 1H, J=5 Hz; 8 Hz, 7-H), 6.95 (s, 1H, OCHPh₂), 7.24 (m, 15H, 3 \times Ph-H), 8.25 (d, 1H, J=8 Hz, CONH)。

同上法制得 V₃, 淡黄色固体, 收率 70%, mp 197 ~ 198 °C (d)。元素分析 C₃₃H₂₉N₇O₇S, 理论值 % C 59.36, H 4.38, N 14.69; 实验值 % C 59.22, H 4.43, N 14.66。IR (KBr) cm⁻¹ 1790 (β -内酰胺), 1715, 1670 (C=O)。

7-苯乙酰氨基-3-(1, 2, 3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 S-氧化

物(V₁)

参照文献方法⁽¹⁾制得。白色结晶性粉末, 收率 97.2%, mp 192 ~ 194 °C (d)。元素分析 C₃₁H₂₇N₅O₅S, 理论值 % C 64.02, H 4.68, N 12.04; 实验值 % C 64.06, H 4.94, N 11.70。IR (KBr)cm⁻¹ 1795 (β-内酰胺), 1718, 1655 (C=O)。

7-苯乙酰氨基-3-(4,5-双羧甲酯-1,2,3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸 S-氧化物(VI₂)

V₂ 1.217 g、苯甲醚 3 ml 和二氯甲烷 12 ml 混匀, 冰冷下滴加三氟乙酸 12 ml, 搅拌 0.5 h 后加入苯 60 ml。减压浓缩, 加入适量乙酸乙酯研洗, 过滤, 乙醚洗, 得白色粉末 0.88 g, 收率 95%, mp 185.3 ~ 186.8 °C (d)。

同法制得 VI₁, 淡黄色粉末, 收率 99%, mp 178 ~ 181 °C (d); VI₁, 白色粉末, 收率 81.1%, mp 178 ~ 181 °C (d)。

7-氨基-3-(4,5-双羧甲酯-1,2,3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸(VII₂)

VI₂ 1.985 g 和二氯甲烷 15 ml 混匀, 于 -15 °C 依次加入三乙胺 0.616 ml、N,N-二甲基苯胺 1.887 ml、三甲基硅烷 0.953 ml, 搅拌 0.5 h。冷至 -40 °C, 加入 PCl₅ 1.814 g, 维持 -20 °C, 1 h; -10 ~ -5 °C, 1 h。再降温至 -40 °C, 滴加甲醇 3.549 ml, 维持反应温度 -30 ~ -15 °C, 1 h; -15 ~ -5 °C, 1 h。于 -20 °C 静置 7 h。在 -15 °C 滴加冰水 12.7 ml, 搅拌 0.5 h, 以 (NH₄)₂CO₃ 调至 pH 3.5, 过滤, 少许二氯甲烷洗, 水洗, 乙醚洗, 得桔黄色固体 1.392 g, 收率 93.9%, mp 193 ~ 196 °C (d)。

同法制得 VII₁, 褐色固体, 收率 64.7%, mp 206 ~ 210 °C (d)。

7-苯乙酰氨基-3-(4,5-双羧甲酯-1,2,3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸(VIII₂)

VI₂ 0.40 g 与 N,N-二甲基甲酰胺 10 ml 混匀, 冷至 -20 °C 滴加 PBr₃ 0.1 ml, 搅拌 0.5 h。倒入 100 ml 冰水中, 滤集析出的鲜黄色固体, 水洗, 干燥, 得 VIII₂ 粗品 0.35 g。

取粗品 150 mg, 含水四氢呋喃溶解, 离心取上清液, 以硅胶 GF₂₅₄ 薄板旋转薄层色谱纯化, 洗脱剂 CHCl₃ - C₂H₅OH - HAc (20:3:1 和 16:3:1)。减压浓缩洗脱液, 无水乙醚倾洗, 真空干燥, 得鲜黄色粉末状纯品, mp ~ 215 °C (d)。元素分析 C₂₂H₂₁N₅O₈S · H₂O, 理论值 % C 49.53, H 4.32, N 13.13; 实验值 % C 49.51, H 4.54, N 13.01。IR (KBr)cm⁻¹ 3400, 2955, 1782 (β-内酰胺), 1760 ~ 1718, 1650。

7-[D(-)-α-(4-乙基-2,3-二羧基-1-咪唑啉酰氨基)-α-(4-羟基苯基)乙酰氨基]-3-(1,2,3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸(VIII₃)

POCl₃ 0.07 ml 与乙酸乙酯 5 ml 混合, 于 -10 °C 滴加 N,N-二甲基甲酰胺 2 ml, 搅拌 0.5 h 后, 加入 D(-)-α-(4-乙基-2,3-二羧基-1-咪唑啉酰氨基)-α-(4-羟基苯基)乙酸 0.184 g, 在 -15 ~ -15 °C 搅拌 1 h, 得一无色澄明溶液。VII₁ 0.141 g, BSA* 0.38 ml 和乙酸乙酯 7 ml 室温混合, 搅拌 10 min, 得红棕色溶液, 冷至 -25 °C, 滴入上述无色澄明溶液, 于 -20 °C 搅拌 2.5 h。加入 6 ml 冰水, 分出有机层, 水洗, 干燥, 减压浓缩, 得油状物; 以旋转薄层色谱纯化, 洗脱剂为 CHCl₃ - CH₃OH - HCOOH (9:5:0.4), 得淡黄色粉末, mp 168 ~ 170 °C (d)。元素分析 C₂₅H₂₆N₈O₈S · 4H₂O, 理论值 % C 44.77, H 5.11, N 16.71; 实验值 % C 44.85, H 4.95, N 16.94。IR (KBr)cm⁻¹ 3300,

* BSA: N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide

2950, 1772 (β -内酰胺), 1710, 1670, 1604。

7-[Z-2-(2-氨基噻唑-4)-2-甲氧亚胺乙酰氨基]-3-(4,5-双羧甲酯-1,2,3-三唑-1-甲基)-3-头孢烯-4-羧酸(VIII₁₁)

POCl₃ 0.069 ml 与二氯甲烷 1.5 ml 混合, 于 -5 °C 滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺 0.058 ml, 搅拌 0.5 h, 加入 Z-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4)-2-甲氧亚胺乙酸 0.27 g, -5 ~ 0 °C 搅拌 1 h, 得一金黄色澄清液。VII₂ 0.22 g, 二氯甲烷 6 ml 及 BSA 0.45 ml, 室温搅拌至溶解, 冷却至 -18 °C, 滴入上述金黄色澄清液, -15 ~ -10 °C 搅拌 2 h, 加入 7 ml 冰水, 分出有机层, 水洗, 干燥, 减压浓缩, 以乙醚固化, 得暗红色粉末 0.41 g。

取上述酰化物 200 mg 以二氯甲烷 2 ml 溶解, 加苯甲醚 0.5 ml, 冰冷却下滴加三氟乙酸 2 ml, 搅拌 1.5 h。加入苯 15 ml, 减压浓缩, 乙醚研洗, 过滤, 得棕色粉末状粗品。离心薄层色谱纯化, 洗脱剂 CHCl₃ - CH₃OH - HCOOH (9:2:0.3), 得淡黄色粉末状纯品, mp ~ 123 °C (d)。元素分析 C₂₀H₂₀N₈O₉S₂ · 2CF₃COOH · 4H₂O, 理论值 % C 32.73, H 3.43, N 12.72; 实验值 % C 33.03, H 3.82, N 12.45。IR (KBr) cm⁻¹ 3400, 2930, 1772 (β -内酰胺), 1737, 1625 ~ 1600。

致谢 元素分析和核磁共振由本校理化测试中心测定; 抑菌试验承蒙本校生物工程教研室大力协助。

参 考 文 献

1. Yamanaka H, et al. Studies on β -lactam antibiotics IX. Synthesis and biological activity of a new orally active cephalosporin, cefixime (FK027). *J Antibiot* 1985; **38**: 1738.
2. Sadaki H, et al. Studies on β -lactam antibiotics for medicinal purpose XVIII. Synthesis and structure - activity relationships of 7 β -Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-substituted [(methyl-3-cephem-4-carboxylic acid derivatives). *Yakugaku Zasshi* 1986; **106**: 129.
3. Fujimoto K, et al. Studies on orally active cephalosporin esters. *J Antibiot* 1987; **40**: 370.
4. Hoover JRE. β -Lactam antibiotics: structure - activity relationships. In: Demain AL and Solomon NA, ed. *Handb Exp Pharm. Antibiotics Containing the Beta-lactam Structure II*. Vol 67. 1st ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heideberg, 1983: 119 ~ 245.
5. 范华娟, 等. 7-(4,7-二取代香豆素-3-乙酰氨基)头孢菌素的合成. *药理学报* 1989; **24**: 175.
6. 赵志诚, 等. 6-取代香豆素-3-甲酰氨基头孢菌素的合成. *南京药学院学报* 1985; **16**(4): 8.
7. 南京药学院抗菌素研究室, 等. 唑啉头孢菌素(cefazolin)的研制. 同上 1979; (1): 1.
8. Bucourt R, et al. Cephalosporines a chaines amino-2-thiazolyl-4-acetyles. *Tetrahedron* 1978; **34**: 2233.
9. 周慧殊, 等. 3-溴甲基头孢烯酸二甲酯 S-氧化物的合成. *南京药学院学报* 1985; **16**(1): 4.
10. Huntress EH, et al. Dimethyl acetylenedicarboxylate. In: Rabjohn N, ed. *Org Synthesis*. Coll. Vol 4. 1st ed. New York: John Wiley & Sons, 1963; 329 ~ 330.
11. Curtius TH and Raschig K. Benylazid und Dicarbonsäureester. *J Prakt Chem* 1930; **125**: 466.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 7-ACYLAMIDO-3-(1,2,3-TRIAZOL-1-YLMETHYL) CEPHALOSPORINS

CY Zhang , SC Hu , HS Zhou and TH Duan

(Division of Semisynthetic Antibiotics , China Pharmaceutical University , Nanjing 210009)

ABSTRACT In order to develop oral cephalosporin exhibiting broad-spectrum activity , a series of cephalosporin derivatives (VIII₁₋₁₂) bearing 1,2,3-triazolylmethyl substituents on the C₃ position were synthesized . 7-Phenylacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid (I) was employed as starting material and converted to VIII by procedures of esterification and oxidation , bromination , azido-substitution , dipolar cycloaddition , deprotection , cleavage , and condensation . Minimum inhibitory concentration (MIC) values *in vitro* showed that VIII_{2-4,9-11} had a wide antibacterial spectrum against Gram positive and Gram negative bacteria and possessed high activities . Further biological evaluation and the study of oral absorption for the six compounds will be performed .

Key words Oral cephalosporin ; 7-Acylamido-3-(1,2,3-triazol-ylmethyl) cephalosporins ; Antibacterial activity ; Structure-activity relationship