

7-(1,7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-甲酰氨基) 头孢菌素的合成*

周家成 段廷汉 周慧殊

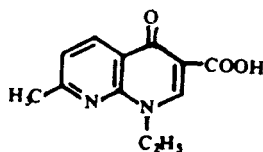
(中国药科大学制药化学教研室, 南京 210009)

提要 本文报道了以 1,7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-羧酸, 用混合酸酐法与 7-ACA, 7-ADCA, 7-ACT 和 7-ACD 缩合, 合成了 24 个 1,7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-甲酰胺头孢菌素衍生物, 通过葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20) 及离心薄层层析纯化精制, 得到纯品。体外抑菌试验结果表明: 大多数新头孢菌素衍生物对革兰氏阳性菌具有较好的抗菌作用, 尚有一些新头孢菌素衍生物对某些革兰氏阴性菌具有中等敏感程度。

关键词 1,7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-甲酰胺头孢菌素; 混合酸酐; 离心薄层层析; 抗菌活性

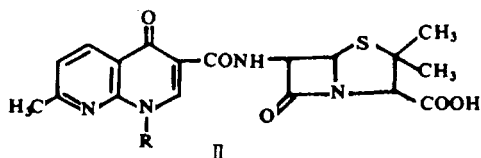
β -内酰胺类抗生素由于头孢菌素 C 的发现获得了重大突破。近二十年来, 围绕着扩大抗菌谱和提高抗菌活性在全世界范围内对头孢菌素 C 所进行的化学改造取得了令人瞩目的成就。

萘啶酸 (I) 是六十年代初从大量合成化合物中筛选出来的, 临床上主要用于治疗尿路感染的抗菌药物。



I

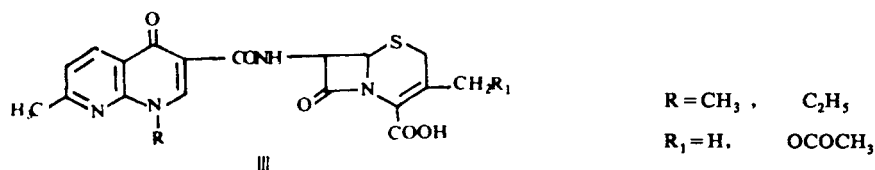
将萘啶酸及其衍生物与青霉素或头孢菌素母核缩合后得到的一系列衍生物(II, III)^(1~3)对革兰氏阳性菌和阴性菌都有一定的抗菌活性。



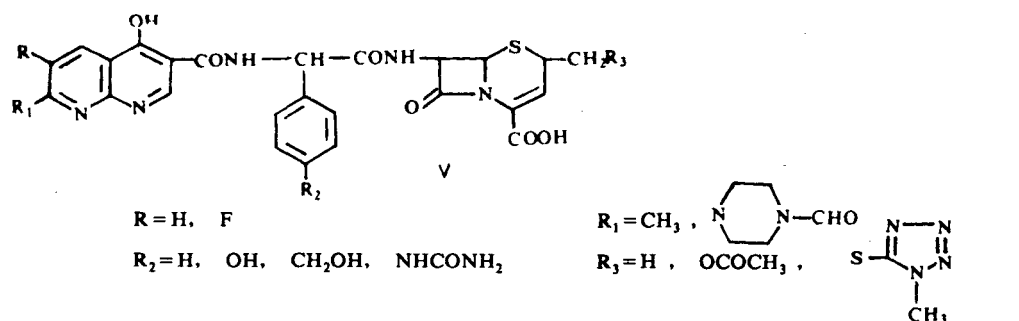
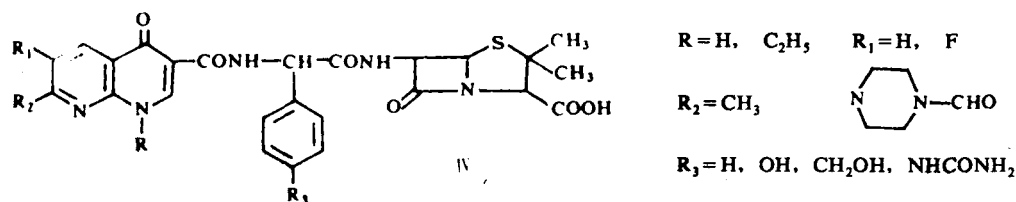
R = CH₃, C₂H₅, CH₂CH₂CH₃,
CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,
CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂

本文于 1988 年 7 月 6 日收到。

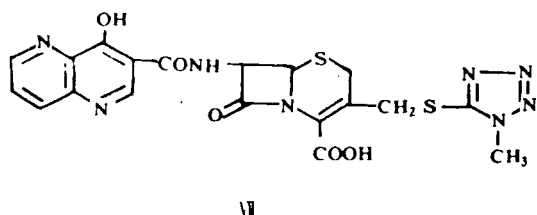
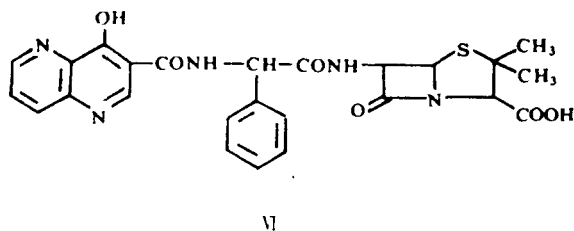
* 本文曾在 1987 年 9 月中国药学会武汉全国 β -内酰胺抗生素学术讨论会上宣读



取代的 1,8-萘啉-3-羧酸与氨苄青霉素和氨苄头孢菌素侧链上的 α-氨基缩合, 得到的酰胺衍生物 (IV, V) 扩大了抗菌谱, 增强了抗菌活性^(4~9)。



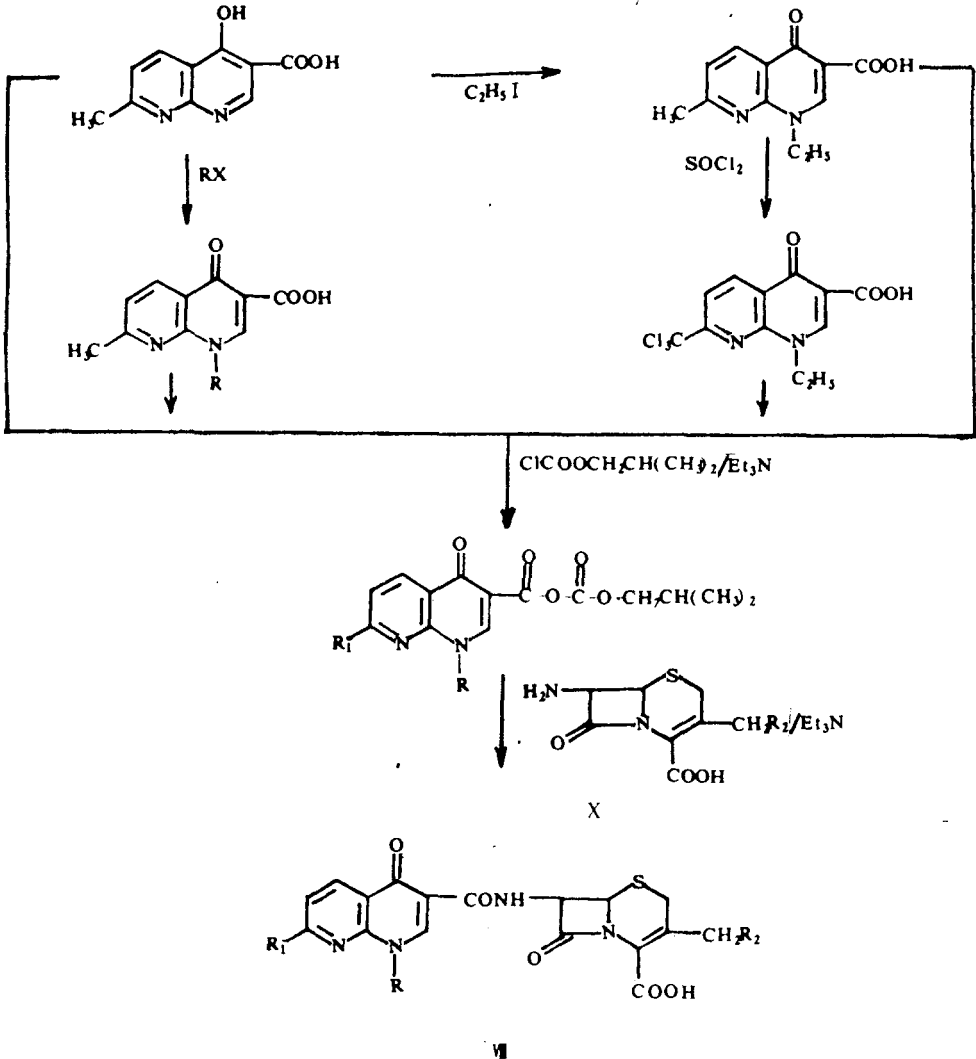
值得提到的是, 已经用于临床的萘啉青霉素 (VI) 和正处于深入研究阶段的萘啉头孢菌素 (VII) 都具有广谱、耐酶、高效的抗菌特点^(10,11)。



考虑到在 1,8-萘啉-3-羧酸的 1 位和 7 位分别引入极性和大小不同的取代基可影响吡啶酮酸类抗菌剂的抗菌活性, 我们设计将一类具有抗菌活性的 1,7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啉-3-羧酸分别与四个头孢菌素母核缩合, 合成了 24 个头孢菌素衍生物

(VIII), 其结构和理化常数见表 1。

VII 系采用混合酸酐法⁽¹²⁾由相应的 1,7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-羧酸 (IX) 与头孢菌素母核(X)(7-ACA, 7-ADCA, 7-ACT, 7-ACD)* 缩合制备。IX 分别由 4-羟基-7-甲基-1,8-萘啶-3-羧酸 (山东博山制药厂提供) 与相应的卤代烃反应和将萘啶酸与氯化亚砷反应获得, 合成路线如下:

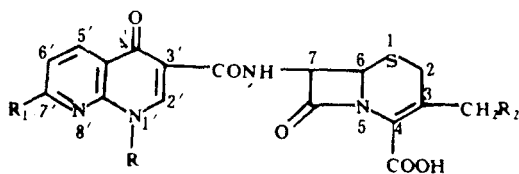


X: $R_2 = \text{H}(7\text{-ADCA}), \text{OCOCH}_3(7\text{-ACA}),$ (7-ACT), (7-ACD)

* 7-ACA: 7-Amino-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid; 7-ADCA: 7-amino-3-methyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid; 7-ACT: 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio)-methyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid; 7-ACD: 7-amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiodiazole-5-ylthio)-methyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid

粗产物经过有机溶媒洗涤、葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20) 柱层析和离心薄层层析分离精制得到纯品。

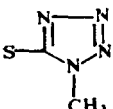
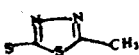
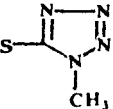
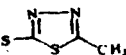
Tab 1. Physical properties and spectral data of 7-(1,7-disubstituted-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxamido)-cephalosporins



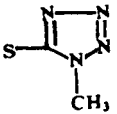
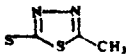
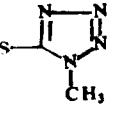
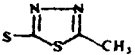
11

Compd ^a	R	R ₁	R ₂	Formula	MP(°C) (d) ^b	¹ HNMR(δ ppm) ^c
VII ₁	C ₂ H ₅	CH ₃	OCOCH ₃	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₇ S • H ₂ O	172~4	1.40(t,3H,1'-CH ₃), 2.01(s,3H,OCOCH ₃), 2.65(s,3H,7'-CH ₃), 4.58(q,2H,1'-CH ₂ -)
VII ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S • H ₂ O	186~8	1.40(t,3H,1'-CH ₃), 2.00(s,3H,3-CH ₃), 2.65(s,3H,7'-CH ₃), 4.58(q,2H,1'-CH ₂ -)
VII ₃	C ₂ H ₅	CH ₃		C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₅ S ₂ • 1/2 H ₂ O	161~3	1.40(t,3H,1'-CH ₃), 2.65(s,3H,7-CH ₃), 3.95(s,3H,tetrazol 1-CH ₃), 4.58(q,2H,1'-CH ₂ -)
VII ₄	C ₂ H ₅	CH ₃		C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₅ S ₃ • 2H ₂ O	156~8	1.40(t,3H,1'-CH ₃), 2.65(s,3H,7-CH ₃), 2.68(s,3H,thiodiazole 5-CH ₃), 4.58(q,2H,1'-CH ₂ -)
VII ₅	H	CH ₃	OCOCH ₃	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₇ S • 2H ₂ O	191~3	2.03(s,3H,-OCOCH ₃), 2.62(s, 3H,7'-CH ₃)
VII ₆	H	CH ₃	H	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S • 1/2 H ₂ O	242~4	2.00(s,3H,3-CH ₃), 2.62(s, 3H,7'-CH ₃)
VII ₇	H	CH ₃		C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₅ S ₂ • 3H ₂ O	194~6	2.62(s,3H,7'-CH ₃), 3.95(s, 3H,tetrazol 1-CH ₃)
VII ₈	H	CH ₃		C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₅ S ₃ • 1/2 H ₂ O	167~9	2.62(s,3H,7'-CH ₃), 2.68(s, 3H,thiodiazole 5-CH ₃)

Continued

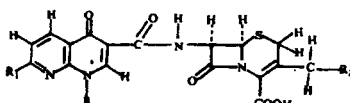
Compd ^a	R	R ₁	R ₂	Formula	MP(°C) (d) ^b	¹ HNMR(δ ppm) ^c
VII ₉	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	OCOCH ₃	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₆ S • H ₂ O	127~9	2.03(s,3H,OCOCH ₃), 2.65(s,3H,7'-CH ₃), 3.76(br.s,2H,1'-CH ₂ CH ₂ OH), 4.45~4.95(m,5H,1'-CH ₂ CH ₂ OH, 3-CH ₂ -and-OH)
VII ₁₀	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₂ • H ₂ O	222~4	2.01(s,3H,3-CH ₃), 2.66(s,3H,7'-CH ₃), 3.76(br.s,2H,1'-CH ₂ CH ₂ OH), 4.61(t,2H,1'-CH ₂ CH ₂ OH), 5.59(br.s,1H,-OH)
VII ₁₁	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₆ S ₂ • H ₂ O	165~7	2.66(s,3H,7'-CH ₃), 3.76(br.s,2H, 1'-CH ₂ CH ₂ OH), 4.60(m,3H,1'-CH ₂ CH ₂ OH and-OH), 3.95(s,3H,tetrazol 1-CH ₃)
VII ₁₂	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₆ S ₃ • 2H ₂ O	158~60	2.62(s,3H,7'-CH ₃), 2.68(s,3H,thiodiazole 5-CH ₃), 3.77(br.s,2H,1'-CH ₂ CH ₂ OH), 4.20~4.70(m,5H,1'-CH ₂ CH ₂ OH, 3-CH ₂ -and OH)
VII ₁₃	CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCOCH ₃	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₆ S • H ₂ O	142~4	1.02(t,3H,1'-CH ₃), 2.04(s,3H,OCOCH ₃), 2.65(s,3H,7'-CH ₃), 3.72(m, 4H,1'-CH ₂ - CH ₂ OCH ₂ CH ₃), 4.75(t,2H,1'- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃)
VII ₁₄	CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₆ S • H ₂ O	129~31	1.02(t,3H,1'-CH ₃), 2.00(s,3H,3-CH ₃), 2.66(s,3H,7'-CH ₃), 3.40(m, 4H,1'-CH ₂ - CH ₂ OCH ₂ CH ₃ and 2-H), 3.74(t,2H,1'- CH ₂ CH ₂ O-), 4.74(t,2H,1'-CH ₂ CH ₂ O-)
VII ₁₅	CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₃	CH ₃		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₆ S ₂ • 2H ₂ O	128~30	1.02(t,3H,1'-CH ₃), 2.66(s,3H,7'-CH ₃), 3.74(m,4H,1'-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃), 3.95(s,3H,tetrazol 1-CH ₃), 4.74(t,2H,1'-CH ₂ CH ₂ O-)
VII ₁₆	CH ₂ CH ₂ - OCH ₂ CH ₃	CH ₃		C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₆ S ₃	109~10	1.02(t,3H,1'-CH ₃), 2.65(s,3H,7'-CH ₃), 2.68(s,3H,thiodiazole 5-CH ₃), 3.70(m,4H, 1'-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃), 4.75(t,2H,1'-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃)
VII ₁₇	CH ₂ CH= CH ₂	CH ₃	OCOCH ₃	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S • H ₂ O	132~4	2.04(s,3H,OCOCH ₃), 2.65(s,3H, 7'-CH ₃), 4.85~5.40(m,5H, 1'-CH ₂ -CH=CH ₂ and 6-H), 6.00(m,1H,1'-CH ₂ CH=CH ₂)
VII ₁₈	CH ₂ CH= CH ₂	CH ₃	H	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S • H ₂ O	168~71	2.02(s,3H,3-CH ₃), 2.65(s,3H,7'- CH ₃), 5.10~5.30(m,5H,1'-CH ₂ - CH=CH ₂ and 6-H), 5.90~6.30(m,2H, 1'-CH ₂ CH=CH ₂ and 7-H)

Continued

Compd ^a	R	R ₁	R ₂	Formula	MP(°C) (d) ^b	¹ HNMR(δ ppm) ^c
VII ₁₉	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂ • 1½ H ₂ O	135~6	2.65(s,3H,7'-CH ₃),3.95(s,3H,tetrazol 1-CH ₃),5.10~5.30(m,5H,1'-CH ₂ -CH=CH ₂ and 6-H),5.85~6.25(m,2H,1'-CH ₂ -CH=CH ₂ and 7-H)
VII ₂₀	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃		C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₃ • H ₂ O	126~7	2.65(s,3H,7'-CH ₃),2.68(s,3H,thiodiazol 5-CH ₃),5.09~5.31(m,5H,1'-CH ₂ -CH=CH ₂ and 6-H),5.91~6.24(m,2H,1'-CH ₂ -CH=CH ₂ and 7-H)
VII ₂₁	CH ₂ CH ₃	CCl ₃	OCOCH ₃	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O ₃ S	151~3	1.47(t,3H,1'-CH ₃), 2.05(s,3H,OCOCH ₃), 4.64(q,2H,1'-CH ₂ CH ₃)
VII ₂₂	CH ₂ CH ₃	CCl ₃	H	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₃ S	174~6	1.47(t,3H,1'-CH ₃), 2.06(s,3H,3-CH ₃), 4.67(q,2H,1'-CH ₂ CH ₃)
VII ₂₃	CH ₂ CH ₃	CCl ₃		C ₂₀ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O ₃ S ₂	163~4	1.47(t,3H,1'-CH ₃), 3.95(s,3H,tetrazol 1-CH ₃), 4.63(q,2H,1'-CH ₂ CH ₃)
VII ₂₄	CH ₂ CH ₃	CCl ₃		C ₂₃ H ₁₉ Cl ₃ N ₆ O ₃ S ₃	168~70	1.47(t,3H,1'-CH ₃), 2.69(s,3H,thiodiazole 5-CH ₃), 4.70(q,2H,1'-CH ₂ CH ₃)

a. All compounds were analyzed for elements C,H and N with the relative error of 0.5% to the calculated values; IR(KBr) cm⁻¹3400~3250 (NH,OH), 1791~1762 (β-lactam), 1720~1700 (carboxylic acid);

b. The thermometer was not calibrated;



c. ¹HNMR of δ ppm 3.40~3.74 (q,2H,2-H),4.34~5.05 (q,2H,3-CH₂), 5.05~5.25 (d,1H,6-H), 5.88~6.18(dd,1H,D₂O exchanged, one doublet peak disappeared, 7-H), 7.40~8.25(d,1H,6'-H), 8.50~8.93(d,1H,5'-H), 8.70~9.20(s, 1H, 2'-H), 10.44~10.78 (d, 1H, D₂O exchanged, the peak disappeared, -CONH-); Compound VII₅ was dissolved in (D₃C)₂CO and the rest in DMSO-d₆;

d. Known compound.

初步体外抑菌试验表明: 大多数新化合物对革兰氏阳性菌和某些革兰氏阴性菌具有较好的抗菌作用。根据定性试验的结果。有些化合物对粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌具有轻度敏感作用。化合物(VII₃₋₄、VII₇、VII₁₃、VII₁₆₋₁₇、VII₂₀和VII₂₄)对七种代表性菌株的最低抑菌浓度(MIC)见表2。进一步的抗菌筛选工作尚待进行。

Tab 2. *In vitro* antibacterial activity of compounds VII₃₋₄, VII₇, VII₁₃, VII₁₆₋₁₇, VII₂₀ and VII₂₄

Compd	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	Staphylococcus aureus 209p(penicillin sensitive)	staphylococcus aureus (penicillin resistant)	Hay Ba-cillus	Poteus OX-19	E.Coli	Klebes pneumoniae	Serralia marcescens
VII ₃	3.13	25	12.5	6.25	>100	>100	>100
VII ₄	25	12.5	>100	6.25	>100	>100	>100
VII ₇	12.5	100	>100	25	>100	>100	>100
VII ₁₃	25	100	50	25	>100	>100	>100
VII ₁₆	12.5	25	50	12.5	>100	>100	>100
VII ₁₇	50	3.13	>100	50	>100	>100	>100
VII ₂₀	25	0.4	50	12.5	>100	>100	>100
VII ₂₄	25	100	>100	50	>100	>100	>100
Sodium penicillinG	<0.2	6.25	<0.2	<0.2	25	>100	>100
Cefazolin	<0.15	0.3	0.3	<0.15	1.25	>100	>100

MIC₅₀ were determined by double dilution method;

The concentration of compound started with 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in MIC₅₀ determination.

实验部分

温度计读数未经校正；红外光谱采用 Nicolet 55XC FI-IR 仪，KBr 压片；核磁共振仪为 JEOL FX-90Q，TMS 为内标；洗脱剂 A₁: CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(15:0.6:1), A₂: CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(15:0.8:1), A₃: CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(10:0.8:1), A₄: CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(10:0.5:1), A₅: CH₂Cl₂-C₂H₅OH-HAc(10:0.4:0.8), A₆: CH₂Cl₂-C₂H₅OH-HAc(10:1:0.5), A₇: CH₂Cl₂-C₂H₅OH-HAc(10:0.8:1), A₈: CH₂Cl₂-C₂H₅OH-HAc(10:2:1), A₉: CH₂Cl₂-C₂H₅OH-HAc(10:1:1), A₁₀: CHCl₃-C₂H₅OH-HAc(16:3:1).

1.7-双取代-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-羧酸(IX)

按文献方法^(13,14)制备。

7-(1-羟乙基-7-甲基-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-甲酰基)氨基去乙酰氧基头孢烷酸(VII₁₀)

1-羟乙基-7-甲基-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-羧酸 0.75 g 悬浮于无水丙酮 4 ml 和无水二氧六环 12 ml 的混合溶媒中，加入无水三乙胺 0.43 ml。冰盐浴冷至-12℃。强烈搅拌下滴入氯甲酸异丁酯 0.42 ml 溶于丙酮 32 ml 中的溶液，加毕，补加二氧六环 6 ml，维持在-8~-12℃继续反应 30 min，形成混合酸酐。

7-ADCA 0.72 g 悬浮于 10 ml 水中。搅拌下加入三乙胺 0.43 ml，得到棕色透明溶

液, 冰冷至 0℃ 备用。

于搅拌下将 7-ADCA 的三乙胺盐水溶液一次性加入混合酸酐中。保持在 0℃ 左右反应 1 h, 然后自然升至室温 (20~25℃) 继续搅拌 2 h。过滤, 滤液置冰浴中冷却, 用稀盐酸调节至 pH 2.5 后, 迅速加入乙酸乙酯。分取乙酸乙酯层, 残余液再以乙酸乙酯提取三次, 共用 120 ml。合并提取液, 蒸馏水洗 (50 ml×2), 无水 Na₂SO₄ 干燥。减压抽除乙酸乙酯, 得白色粉状固体 1.1 g。

取粗品 120 mg 溶于四氢呋喃 1.5 ml 和少量含水 DMF 中, 离心取其上清液。将离心薄层硅胶板以洗脱剂 A₉ 润湿, 滴加样品液, 以 2 ml/min 的速度输入冰冻的洗脱剂进行洗脱, 待产物色带快流下时, 改以 3 ml/min, 约 30 min 后, 洗下产物色带。合并收集液, 过滤, 室温减压抽除溶剂得油状残留物, 加入无水乙醚固化。过滤, 滤饼用无水乙醚洗涤, 真空干燥后得白色粉状固体, mp 222~224℃ (d)。元素分析 C₂₀H₂₀N₄O₆S·H₂O, 计算值 % C 51.95, H 4.76, N 12.12; 实测值 % C 52.23, H 4.55, N 11.84。IR(KBr)cm⁻¹ 3400 (NH, OH), 1775 (β-lactam), 1717 (carboxylic acid)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.01(s, 3H, 3-CH₃), 2.66 (s, 3H, 7'-CH₃), 3.43 (q, 2H, J=18Hz, 2-H), 3.76 (br.s, 2H, 1'-CH₂CH₂OH), 4.61(t, 2H, J=10Hz, 1'-CH₂CH₂OH), 5.13 (d, 1H, J=5Hz, 6-H), 5.59 (br. s, 1H, 重水交换后峰消失, OH), 5.92 (dd, 1H, J=5, 9Hz, 重水交换后呈双峰, 7-H), 7.47(d, 1H, J=7Hz, 6'-H), 8.56(d, 1H, J=7Hz, 5'-H), 8.90 (s, 1H, 2'-H), 10.54(d, 1H, J=9Hz, 重水交换后峰消失, -CONH-)

VIII₁₋₄, VIII₉, VIII₁₁₋₁₆ 均按此法制备。其中 VIII₂ 缩合粗品纯度较高, 经小薄板对照分析可知仅含极少量的侧链酸, 加入无水氯仿洗涤后即得纯品, 元素分析 C₂₀H₂₀N₄O₅S·H₂O, 计算值 % C 53.81, H 4.93, N 12.56; 实测值 % C 53.42, H 4.79, N 12.22。VIII₃ 和 VIII₄ 的缩合反应液, 经酸化后直接析出固体, 采用离心薄层分离纯化, VIII₃ 用洗脱剂 A₂, VIII₄ 用洗脱剂 A₃, VIII₁, VIII₁₃, VIII₁₄, VIII₁₅ 和 VIII₁₆ 的洗脱剂分别为 A₁, A₆, A₄, A₇ 和 A₅。

VIII₉, VIII₁₁ 和 VIII₁₂ 的缩合粗品, 先用葡聚糖凝胶 (Scphadex LH-20) 柱层析纯化后再以离心薄层层析进一步提纯。分别取粗品 500 mg, 溶于 3~4 ml 含水 DMF 中, 上葡聚糖凝胶柱, 以 85% 含水丙酮洗脱。再取经柱层析分离后的粉末 100 mg 进行离心薄层层析, VIII₉ 用洗脱剂 A₈, VIII₁₁ 和 VIII₁₂ 用洗脱剂 A₁₀。

7-(4-羟基-7-甲基-1,8-萘啶-3-甲酰基氨基头孢霉烷酸)(VIII₅)

4-羟基-7-甲基-1,8-萘啶-3-羧酸 1.02 g 悬浮于无水 DMF 15 ml 中, 搅拌下加入无水三乙胺 0.70 ml 后得到棕色澄明溶液。冰盐浴冷至 -15℃。搅拌下加入将氯甲酸异丁酯 0.70 ml 溶于 DMF 2 ml 中的溶液。在 -10℃ 以下反应 1.5 h, 得混合酸酐。

7-ACA 1.36 g, 按制备 VIII₁₀ 的方法与上述混合酸酐进行缩合反应。将冷冻后的反应液用稀盐酸, 调节至 pH 2.5, 析出沉淀, 滤集, 水洗, 真空干燥后得淡黄色粉状固体 1.8 g。粗品先以葡聚糖凝胶 (Scphadex LH-20) 初步纯化, 再用洗脱剂 A₄ 进行离心薄层分离, 得到淡黄色粉末, mp 191~193℃ (d)。元素分析 C₂₀H₁₈N₄O₇S·2H₂O, 计算值 % C 48.58, H 4.45, N 11.34; 实测值 % C 48.33, H 4.04, N 10.94。IR(KBr)cm⁻¹ 1772 (β-lactam), 1734 (carboxylic acid)。¹HNMR[(D₃C)₂CO] δ ppm 2.03 (s, 3H, -COCH₃), 2.62 (s, 3H, 7'-CH₃), 3.65 (q, 2H, J=18Hz, 2-H), 5.05(q, 2H, J=13Hz, 3-CH₂), 5.25(d, 1H, J=5Hz, 6-H), 6.18 (dd, 1H, J=5, 9Hz, 加重水后呈双重峰, 7-H), 7.42 (d, 1H, J=7Hz,

b'-H), 8.55 (d, 1H, J = 7Hz, 5'-H), 8.88 (s, 1H, 2'-H), 10.78 (d, 1H, J = 9Hz, 加重水后峰消失, -CONH-).

化合物 VII₆, VII₇ 和 VII₈ 按上述方法以相同的侧链酸分别与 7-ADCA, 7-ACT 和 7-ACD 进行同样的制备。VII₇ 和 VII₈ 的缩合粗品采用洗脱剂 A₃ 直接进行离心薄层层析。VII₆ 经葡聚糖凝胶柱层析后以洗脱剂 A₅ 洗脱分离。

7-(1-烯丙基-7-甲基-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-甲酰氨基)-3-[(1-甲基-1-氯-四氢噻-5-硫)-甲基] 头孢-3-烯-4-羧酸(VII₉)

1-烯丙基-7-甲基-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-羧酸 1.22 g 与等摩尔量的氯甲酸异丁酯按制备化合物 VII₁₀ 的方法形成混合酸酐, 反应时间缩短为 15 min。7-ACT 1.48 g 按制备化合物 VII₁₀ 的方法形成三乙胺盐水溶液与上述混合酸酐进行缩合反应, 得粗品 1.9 g。粗品用洗脱剂 A₃ 进行离心薄层层析, 得到浅黄色粉末, mp 135~136°C (d)。元素分析 C₂₃H₂₂N₂O₅S₂ · 1½H₂O, 计算值 % C 47.50, H 4.30, N 19.28; 实测值 % C 47.67, H 4.20, N 19.32。IR(KBr)cm⁻¹1778(β-lactam), 1720(carboxylic acid)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.65 (s, 3H, 7'-CH₃), 3.72 (q, 2H, J = 18Hz, 2-H), 3.95 (s, 3H, 四氮噻-N-CH₃), 4.35 (q, 2H, J = 13Hz, 3-CH₂-), 5.10~5.30 (m, 5H, 6-H 和 1'-CH₂CH=CH₂), 5.85~6.25 (m, 2H, 7-H 和 1'-CH₂-CH=CH₂), 7.48 (d, 1H, J = 7Hz, 6'-H), 8.55 (d, 1H, J = 7Hz, 5'-H), 8.94 (s, 1H, 2'-H), 10.57 (d, 1H, J = 9Hz, 加重水交换后峰消失, -CONH-).

化合物 VII₁₇, VII₁₈ 和 VII₂₀ 按此法制备。离心薄层分离时 VII₁₇ 用洗脱剂 A₂, VII₁₈ 用 A₅, VII₂₀ 用 A₃。

7-(1-乙基-7-三氯甲基-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-甲酰氨基)-3-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-硫)-甲基] 头孢-3-烯-4-羧酸(VII₂₄)

1-乙基-7-三氯甲基-1,4-二氢-4-酮-1,8-萘啶-3-羧酸 0.67 g 按制备化合物 VII₁₀ 的方法与 7-ACD 0.69 g 进行缩合。缩合反应液冰冷后加入稀盐酸调节至 pH 2.5, 析出土黄色固体 1.1 g。

粗品 120 mg 以洗脱剂 A₃ 进行离心薄层层析分离。将洗脱液分别收集在装有 5 ml 冰水的接受瓶中, 点样后合并, 充分振摇后分取下层, 再用 50 ml 冰水分两次洗涤, 弃去水层。有机层加入少量无水 Na₂SO₄ 干燥后重复仔细过滤。迅速在减压下抽除溶剂, 得淡黄色粉末, mp 168~170°C (d)。元素分析 C₂₃H₁₉Cl₃N₆O₅S₃, 计算值 % C 41.72, H 2.87, N 12.70; 实测值 % C 42.09, H 3.00, N 12.62。IR(KBr) cm⁻¹1781 (β-lactam), 1719 (carboxylic acid)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (t, 3H, J = 10Hz, 1'-CH₂CH₃), 2.69 (s, 3H, 噻二唑 5-CH₃), 3.72 (q, 2H, J = 20Hz, 2-H), 4.49 (g, 2H, J = 12Hz, 3-CH₂), 4.70 (q, 2H, J = 10Hz, 1'-CH₂CH₃), 5.22 (d, 1H, J = 5Hz, 6-H), 6.05 (dd, 1H, J = 5, 9Hz, 加重水交换后呈双重峰, 7-H), 8.24 (d, 1H, J = 7Hz, 6'-H), 8.91 (d, 1H, J = 7Hz, 6'-H), 9.16 (s, 1H, 2'-H), 10.45 (d, 1H, J = 9Hz, 加重水交换后峰消失, -CONH-).

VII_{21~23} 均按此法制备。VII₂₁ 和 VII₂₃ 用洗脱剂 A₆ 进行分离纯化。VII₂₂ 的缩合粗品直接通过葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20) 柱层析分离得到白色粉状固体, mp 174~176°C (d)。元素分析 C₂₀H₁₇Cl₃N₄O₅S, 计算值 % C 45.16, H 3.20, N 10.54; 实测值 % C 45.56, H 3.17, N 10.28。

致谢 合成侧链酸的原料由山东省博山制药厂提供; 元素分析、红外光谱和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学教研室程永宝老师指导下完成。

参 考 文 献

1. Societe de Recherches et Applications Industrielles "SORAIN". Penicillanic acids. *Fr Demande* 2, 186, 226; CA 1974; 81: 3929t.
2. Uglesic A and Seiwerth R. 6-(Nalidixamido)-penicillanic acid. *Ger Offen* 1, 940, 511; CA 1970; 72: 111464r.
3. Aries R. Nalidixamido cepems. *Fr Demande* 2, 243, 940; CA 1975; 83: 164210h.
4. Aries R. Acylated aminopenicillins. *Fr Demande* 2, 191, 556; CA 1974; 81: 25655c.
5. 山田博忠. N-酰胺基- α -芳乙酰胺基头孢菌素的合成. 日本公开特许 昭51-108086.
6. 山田博忠. N-酰胺基- α -芳乙酰胺基头孢菌素的合成. 同上 昭51-36487.
7. 山田博忠, 等. 7-(N-酰胺基- α -芳乙酰胺基)头孢菌素的合成. 同上 昭52-93790.
8. 山田博忠, 等. 7-(N-酰胺基- α -芳乙酰胺基)头孢菌素的合成. 同上 昭52-156895.
9. 中野纯次. 头孢菌素衍生物及其盐. 同上 昭56-5484.
10. 野口弘, 等. β -内酰胺抗生素的构效关系. 国外药学抗生素分册. 1983; 4: 197.
11. 陈岱宗. 1979~1983年国外抗生素品种动态和研究进展. 同上 1984; 5: 8.
12. Albertson NF. Synthesis of peptides with mixed anhydrides. *Organic Reaction* 1962; 12: 157.
13. Leshar GY, et al. Substituted-4-oxo-1, 8-naphthyridines and intermediates. *Belg Pat* 612, 258; CA 1963; 58: 7953a.
14. Nishigaki S, et al. Synthetic antibiotics. V. 7-Substituted-1-ethyl-1, 4 dihydro-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid. *Chem Pharm Bull* 1975; 23: 3170.

SYNTHESIS OF 7-(1,7-DISUBSTITUTED-1,4-DIHYDRO-4-OXO-1,8-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDO)-CEPHALOSPORINS

JC Zhou, TH Duan and HS Zhou

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

ABSTRACT A series of new 7-(1, 7-disubstituted-1, 4-dihydro-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxamido)-cephalosporins has been prepared by acylation of the 7-amino group of 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACT and 7-ACD with 1, 7-disubstituted-1, 4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid. Mixed carboxylic-carbonic anhydride method was adopted in the reactions. Isolation and purification were fulfilled with Sephadex LH-20 column chromatography and centrifugal-TLC technique. Twenty four new cephalosporin derivatives were synthesized. Their structures have been confirmed by elemental analysis, IR and ^1H NMR. In preliminary *In vitro* antibacterial sensitivity tests, most of these new derivatives were found to show good sensitivity to Gram-positive bacteria. Bacteriostasis were also observed for some Gram-negative bacteria.

Key words 7-(1,7-Disubstituted-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxamido)-cephalosporin; Mixed carboxylic-carbonic anhydride; Centrifugal-TLC; Antibiotic activity.