

4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸的合成

刘 红 明, 秦 焯, 姚 建 忠, 盛 春 泉, 缪 震 元, 张 万 年 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 制备用于全合成新型卡泊芬净 (caspofungin) 类环六脂肽抗真菌剂的关键脂肪酸侧链 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸 (1)。方法 以 4'-溴-4-羟基-1, 1'-联苯 (2) 为原料, 经羟基化、溴金属锂交换及硼酸三异丙酯加成异丙酯酸水解、4-碘苯甲酸甲酯的 Suzuki 偶联及甲酯碱水解 4 步反应制备目标化合物。结果 以 79.5% ~ 93.1% 的总收率成功合成了目标化合物 1a~ 1e, 其结构经电喷雾质谱 (ES/MS) 和氢谱 (¹H-NMR) 确证。其中, 化合物 1a 和 1d 为首次报道。结论 该合成路线具有反应时间短、操作简便及收率高等优点。

[关键词] 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸; 合成; 4'-溴-4-羟基-1, 1'-联苯; Suzuki 偶联

[中图分类号] R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0414-05

Synthesis of 4''-alkoxy-1, 1': 4', 1''-terphenyl-4-carboxylic acids

LIU Hong-ming QIN Ye YAO Jian-zhong SHENG Chun-quan MIAO Zhen-yuan ZHANG Wan-nian (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To prepare 4''-alkoxy-1, 1': 4', 1''-terphenyl-4-carboxylic acids (1), the key fatty acid chain which is pharmaceutical intermediates for the total synthesis of novel cyclic hexalipo peptide antifungal agents such as Caspofungin analogs. **Methods** Starting from 4'-bromo-4-hydroxy-1, 1'-biphenyl (2), the target compounds 1a~ 1e were prepared via hydroxylation, halogen metal exchange followed by condensation with triisopropyl borate and acid hydrolysis, Suzuki coupling with methyl 4-iodobenzoate and base hydrolysis. **Results** Target compounds 1a~ 1e have been successfully synthesized with the overall yield ranged from 79.5% to 93.1%. Their structures were confirmed by ES/MS and ¹H-NMR spectra. Among them, compounds 1a and 1d were reported for the first time. **Conclusion** The process developed has several advantages such as short reaction time, convenient workup and high yield.

[Key words] 4''-alkoxy-1, 1': 4', 1''-terphenyl-4-carboxylic acid synthesis; 4'-bromo-4-hydroxy-1, 1'-biphenyl; Suzuki coupling

棘白菌素 (Echinocandin) 是一类由环六肽核与长脂肪酸侧链以肽键相连组成的天然环六脂肽类真菌细胞壁-1, 3-葡聚糖合成酶抑制剂, 对念珠菌和曲霉菌及耐唑类药物真菌具有很强的抗菌活性^[1]。由于哺乳类动物没有细胞壁, 因此, 它们在作用机理上对人不存在毒性, 已成为抗真菌新药研究领域的前沿热点之一^[2]。但是, 天然棘白菌素衍生物还存在抗菌谱窄和溶解红细胞毒性等缺点, 因此, 研究人员对其进行了大量半合成研究, 并成功上市了 3 个新药: 卡泊芬净 (caspofungin)^[3]、米卡芬净 (micafungin)^[4]、阿尼芬净 (anidulafungin)^[5]。而且, 已有研究表明, 棘白菌素类化合物结构中的长脂肪酸侧链为抗真菌活性所必需。

鉴于对天然棘白菌素衍生物半合成研究的局限

性, 为了进一步探讨此类药物的构效关系并寻找高效、低毒、广谱抗深部真菌新药, 作者开展了新型 caspofungin 类似物的全合成研究。其中, 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸 (1) 是药学特性优良的烷氧基芳香酸侧链关键合成子。本文参照文献^[6-8]方法, 以 4'-溴-4-羟基-1, 1'-联苯 (2) 为起始原料, 首先与 1-溴代烷烃在无水碳酸钾存在下于 2-丁酮中经 Williamson 酚羟基化反应制得 4'-溴-4-烷氧基-1, 1'-联苯 (3); 然后, 化合物 (3) 在低温条件下先与正丁基锂发生溴金属锂交换反应, 再依次经硼酸三异丙酯加成及酸水解生成 4'-烷氧基-1, 1'-联苯-4-硼酸 (4); 接着, 化合物 (4) 与 4-碘苯甲酸甲酯在甲苯-正丙醇 (8: 1) 及 2 M Na₂CO₃ 水溶液组成的混合液中, 经超声除氧气后于通氮气条件下, 在醋酸钯和三苯基膦催化下发生 Suzuki 偶联反应生成 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸甲酯 (5); 最后, 化合物 (5) 经相转移催化碱水解制得 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸 1a~ 1e 其中, 化合物 1a 和 1d 为首次报道。该合成路线的总收率高达 79.5%

[基金项目] 国家自然科学基金 (30772674, 30930107), 上海市重点学科建设项目 (B906) 资助项目。

[作者简介] 刘 红 明 (1982-), 男, 硕士研究生. E-mail: liuhm1030@sina.com.

[通讯作者] 张 万 年. E-mail: zhangwnk@hotmail.com;
姚 建 忠. E-mail: yaojz@sh163.net

~ 93 % , 合成路线如图 1 所示。

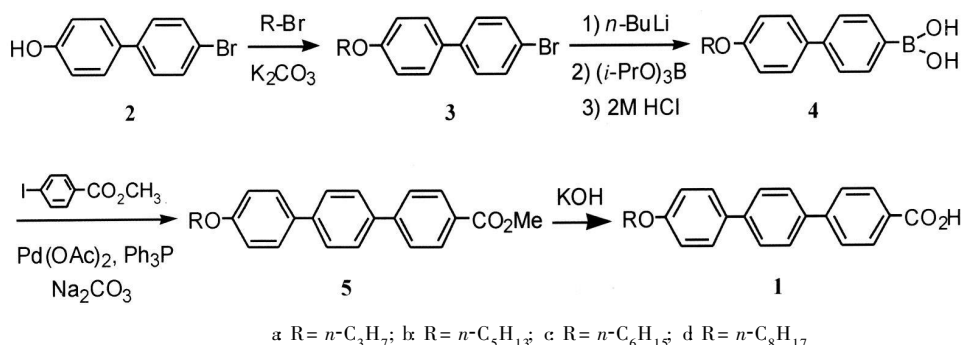


图 1 4'-烷氧基-1,1':4,1'-三联苯-4-羧酸的合成

1 实验部分

核磁氢谱 (¹H NMR)用 Bruker DMX-500型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 电喷雾质谱 (ESMS)用 Micromass Qtof Micro LC/MS/MS 质谱仪测定; 熔点用 XT4A 显微熔点仪测定, 温度未校正; 实验用试剂和溶剂均为市售化学纯商品。

1.1 4'-溴-4-烷氧基-1,1'-联苯联苯 (3) 的合成 取 (2) 3.5 g (14.06 mmol) 和 1-溴正庚烷 3.3 ml (3.75 g 20.95 mmol), 加入 2-丁酮 25 ml 及无水 K₂CO₃ 4.9 g (35.28 mmol), 回流反应, TLC 监测反应 (展开剂: 石油醚-乙酸乙酯 = 6:1), 反应完毕后冷却至室温, 加 2 倍量二氯甲烷稀释, 过滤, 滤液依次用水和

饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至约 15 ml 静置析晶。过滤, 滤饼用 0 °C 正己烷洗涤, 真空干燥, 得薄片状晶体 4'-溴-4-正庚氧基-1,1'-联苯 (3d) 4.6 g 收率为 94.3%。

按 3d 相同的合成方法, 由 (2) 3.5 g (14.06 mmol) 分别与 1.5 倍摩尔量的 1-溴正丙烷、1-溴正戊烷、1-溴正己烷和 1-溴正辛烷反应制得化合物 4'-溴-4-正丙氧基-1,1'-联苯 (3a) 4.00 g 4'-溴-4-正戊氧基-1,1'-联苯 (3b) 4.30 g 4'-溴-4-正己氧基-1,1'-联苯 (3c) 4.50 g 和 4'-溴-4-正辛氧基-1,1'-联苯 (3e) 4.80 g 所有 4'-溴-4-烷氧基-1,1'-联苯 (3a~3e) 的理化数据见表 1。

1.2 4'-烷氧基-1,1'-联苯-4-硼酸 (4) 的合成

表 1 中间体 4'-溴-4-烷氧基-1,1'-联苯的结构、熔点和光谱数据

编号	收率 (%)	熔点 (°C)	分子式	¹ H NMR (CDCl ₃), δ / ppm
3a	97.8	144~145	C ₁₅ H ₁₅ BrO	7.52 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 7.47 (d, 2H, J = 8.78 Hz); 7.41 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 6.96 (d, 2H, J = 8.78 Hz); 3.96 (t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.84 (m, 2H); 1.06 (t, 3H, J = 7.43 Hz)
3b	95.9	129~130	C ₁₇ H ₁₉ BrO	7.52 (d, 2H, J = 8.53 Hz); 7.46 (d, 2H, J = 8.75 Hz); 7.40 (d, 2H, J = 8.53 Hz); 6.96 (d, 2H, J = 8.75 Hz); 3.99 (t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.81 (m, 2H); 1.43 (m, 4H); 0.94 (t, 3H, J = 7.15 Hz)
3c	96.1	124~125	C ₁₈ H ₂₁ BrO	7.52 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 7.46 (d, 2H, J = 8.80 Hz); 7.40 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 6.96 (d, 2H, J = 8.80 Hz); 3.99 (t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.80 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.35 (m, 4H); 0.91 (t, 3H, J = 7.05 Hz)
3d	94.3	121~122	C ₁₉ H ₂₃ BrO	7.52 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 7.46 (d, 2H, J = 8.75 Hz); 7.40 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 6.95 (d, 2H, J = 8.75 Hz); 3.99 (t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.80 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.35 (m, 6H); 0.90 (t, 3H, J = 6.95 Hz)
3e	94.6	118~119	C ₂₀ H ₂₅ BrO	7.52 (d, 2H, J = 8.51 Hz); 7.46 (d, 2H, J = 8.74 Hz); 7.40 (d, 2H, J = 8.51 Hz); 6.95 (d, 2H, J = 8.74 Hz); 3.99 (t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.80 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.32 (m, 8H); 0.89 (t, 3H, J = 6.92 Hz)

取 (3d) 4.5 g (12.97 mmol) 溶于 50 ml 甲基叔丁基醚, 冷却至 -20 °C, N₂ 气流下慢慢滴加 2.5 M

正丁基锂正己烷溶液 7.4 ml (18.50 mmol), 滴加完毕后继续搅拌反应 2 h 将反应液进一步冷却至

-60℃(干冰 丙酮),加 THF 6 ml 搅拌下滴加硼酸三异丙酯(6.1 ml, 26.41 mmol)的甲基叔丁基醚(8 ml)溶液 14.1 ml 约 0.5 h 滴完,继续于 -60℃反应 1 h,室温搅拌反应过夜。次日,将反应液加 2 M HCl 50 ml 搅拌 10 min,分离出有机层(包括不溶物),回收溶剂至近干,加正己烷 40 ml 搅拌后过滤,滤饼用正己烷-甲基叔丁基醚(8:1)洗涤,得白色固体 4'-正庚氧基-1,1'-联苯-4-硼酸

(4d) 3.70 g 收率为 91.4%。

按(4d)相同的合成方法,由(3a) 2.75 g (3b) 2.00 g (3c) 4.30 g 和 (3e) 6.18 g 分别制得 4'-正丙氧基-1,1'-联苯-4-硼酸(4a) 2.38 g 4'-正戊氧基-1,1'-联苯-4-硼酸(4b) 1.68 g 4'-正己氧基-1,1'-联苯-4-硼酸(4c) 3.58 g 和 4'-正辛氧基-1,1'-联苯-4-硼酸(4e) 5.25 g 所有 4'-烷氧基-1,1'-联苯-4-硼酸(4a~4e)的理化数据见表 2。

表 2 中间体 4'-烷氧基-1,1'-联苯-4-硼酸的结构、熔点和光谱数据

编号	收率(%)	熔点(℃)	分子式	¹ H NMR (DMSO-d ₆), δ / ppm
4a	98.4	210~211	C ₁₅ H ₁₇ O ₃ B	7.99 (br s, 2H); 7.84 (d, 2H, J = 7.65 Hz); 7.61 (d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.58 (d, 2H, J = 7.65 Hz); 7.01 (d, 2H, J = 8.30 Hz); 3.97 (t, 2H, J = 6.50 Hz); 1.75 (m, 2H); 0.99 (t, 3H, J = 7.25 Hz)
4b	94.4	196~197	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ B	8.02 (br s, 2H); 7.84 (d, 2H, J = 8.20 Hz); 7.61 (d, 2H, J = 8.75 Hz); 7.58 (d, 2H, J = 8.20 Hz); 7.01 (d, 2H, J = 8.75 Hz); 4.00 (t, 2H, J = 6.50 Hz); 1.73 (m, 2H); 1.39 (m, 4H); 0.90 (t, 3H, J = 7.15 Hz)
4c	93.0	169~170	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ B	8.01 (br s, 2H); 7.84 (d, 2H, J = 8.20 Hz); 7.61 (d, 2H, J = 6.83 Hz); 7.59 (d, 2H, J = 8.20 Hz); 7.01 (d, 2H, J = 6.83 Hz); 4.00 (t, 2H, J = 6.50 Hz); 1.72 (m, 2H); 1.43 (m, 2H); 1.32 (m, 4H); 0.88 (t, 3H, J = 7.00 Hz)
4d	91.4	162~163	C ₁₉ H ₂₅ O ₃ B	8.02 (s, 2H); 7.84 (d, 2H, J = 7.70 Hz); 7.61 (d, 2H, J = 8.45 Hz); 7.58 (d, 2H, J = 7.70 Hz); 7.01 (d, 2H, J = 8.45 Hz); 4.00 (t, 2H, J = 6.50 Hz); 1.73 (m, 2H); 1.41 (m, 2H); 1.32 (m, 6H); 0.87 (t, 3H, J = 6.50 Hz)
4e	94.1	142~143	C ₂₀ H ₂₇ O ₃ B	8.02 (s, 2H); 7.84 (d, 2H, J = 8.23 Hz); 7.61 (d, 2H, J = 8.80 Hz); 7.58 (d, 2H, J = 8.23 Hz); 7.00 (d, 2H, J = 8.80 Hz); 4.00 (t, 2H, J = 6.50 Hz); 1.72 (m, 2H); 1.41 (m, 2H); 1.29 (m, 8H); 0.87 (t, 3H, J = 6.50 Hz)

1.3 4''-烷氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5)的合成 取 4-碘苯甲酸甲酯 2.78 g (10.56 mmol)和(4d) 3.23 g (10.35 mmol),加甲苯-正丙醇(8:1)混合溶剂 25 ml 及 2M Na₂CO₃水液 6 ml (12.00 mmol)。反应液依次经超声及通 N₂除氧气后,加入醋酸钨 0.24 g (1.07 mmol)和三苯基膦 0.84 g (3.21 mmol),再通 N₂气 5 min,然后在 N₂气流下加热回流反应 4 h,冷却,过滤,滤饼依次用甲苯、甲基叔丁基醚-乙酸乙酯(2:1)、水、甲基叔丁基醚-乙酸乙酯(2:1)洗涤, P₂O₅ 真空干燥,得白色片状固体 4''-正庚氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5d) 4.00 g 收率为 96.1%。

按(5d)相同的合成方法,由(4a) 2.38 g (4b) 4.00 g (4c) 2.75 g 和 (4e) 5.30 g 与 4-碘苯甲酸甲酯反应分别制得 4''-正丙氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5a) 3.11 g 4''-正戊氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5b) 4.80 g 4''-正己氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5c) 3.38 g 4''-正辛氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5e) 6.50 g 所有

4''-烷氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸甲酯(5a~5e)的理化数据见表 3。

1.4 4''-烷氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1)的合成 取(5d) 4.00 g (9.95 mmol)和十六烷基三甲基溴化铵 0.23 g (0.62 mmol)及 5 M KOH 8 ml (40.00 mmol),加入二甲苯 40 ml 回流反应 3 h,冷却,过滤,水洗,所得滤饼加乙二醇二甲醚 50 ml 用 6 M HCl 液调节 pH 至 1,回流 30 min,冷却,过滤,所得滤饼依次用甲基叔丁基醚和水洗,直到洗出液呈中性,干燥得白色固体粉末 4''-正庚氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1d) 3.80 g 收率为 99%。

按(1d)相同的合成方法,(5a) 1.30 g (5b) 4.60 g (5c) 3.30 g 和 (5e) 6.50 g 经碱水解分别制得 4''-正丙氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1a) 1.25 g 4''-正戊氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1b) 4.40 g 4''-正己氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1c) 3.10 g 4''-正辛氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1e) 6.12 g 所有 4''-烷氧基-1,1':4',1''-三联苯-4-羧酸(1a~1e)的理化数据见表 4。

表 3 中间体 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸甲酯的结构、熔点和光谱数据

编号	收率(%)	熔点(°C)	分子式	¹ H NMR (DMSO-d ₆), δ / ppm
5a	96.7	273~274	C ₂₃ H ₂₂ O ₃	8.05(d, 2H, J = 8.33 Hz); 7.89(d, 2H, J = 8.33 Hz); 7.82(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.77(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.68(d, 2H, J = 8.65 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.65 Hz); 3.99(t, 2H, J = 6.50 Hz); 3.88(s, 3H, OCH ₃); 1.75(m, 2H); 1.00(t, 3H, J = 7.38 Hz)
5b	91.1	268~269	C ₂₅ H ₂₆ O ₃	8.05(d, 2H, J = 8.33 Hz); 7.89(d, 2H, J = 8.33 Hz); 7.82(d, 2H, J = 8.45 Hz); 7.76(d, 2H, J = 8.45 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.73 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.73 Hz); 4.02(t, 2H, J = 6.50 Hz); 3.88(s, 3H, OCH ₃); 1.74(m, 2H); 1.39(m, 4H); 0.91(t, 3H, J = 7.13 Hz)
5c	94.4	264~265	C ₂₆ H ₂₈ O ₃	8.05(d, 2H, J = 8.35 Hz); 7.89(d, 2H, J = 8.35 Hz); 7.82(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.76(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.68 Hz); 7.03(d, 2H, J = 8.68 Hz); 4.02(t, 2H, J = 6.50 Hz); 3.88(s, 3H, OCH ₃); 1.72(m, 2H); 1.43(m, 2H); 1.30(m, 4H); 0.89(t, 3H, J = 7.00 Hz)
5d	96.1	261~262	C ₂₇ H ₃₀ O ₃	8.05(d, 2H, J = 7.55 Hz); 7.89(d, 2H, J = 8.55 Hz); 7.82(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.76(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.38 Hz); 7.03(d, 2H, J = 8.38 Hz); 4.02(t, 2H, J = 6.30 Hz); 3.89(s, 3H, OCH ₃); 1.72(m, 2H); 1.46(m, 2H); 1.30(m, 6H); 0.88(t, 3H, J = 6.45 Hz)
5e	96.1	256~257	C ₂₈ H ₃₂ O ₃	8.05(d, 2H, J = 7.55 Hz); 7.89(d, 2H, J = 8.55 Hz); 7.82(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.77(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.68(d, 2H, J = 8.38 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.38 Hz); 4.01(t, 2H, J = 6.30 Hz); 3.89(s, 3H, OCH ₃); 1.72(m, 2H); 1.44(m, 2H); 1.30(m, 8H); 0.89(t, 3H, J = 7.00 Hz)

表 4 目标化合物 4''-烷氧基-1, 1': 4', 1''-三联苯-4-羧酸的结构、熔点和光谱数据

编号	收率(%)	熔点(°C)	分子式	MS(M-1) ⁺	¹ H NMR (DM SO-d ₆), δ / ppm
1a	100%	> 280°C (分解)	C ₂₂ H ₂₀ O ₃	331	12.96(s, 1H); 8.03(d, 2H, J = 8.35 Hz); 7.85(d, 2H, J = 8.35 Hz); 7.81(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.76(d, 2H, J = 8.40 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.75 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.75 Hz); 3.99(t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.75(m, 2H); 1.00(t, 3H, J = 7.40 Hz)
1b	99.4%	> 280°C (分解)	C ₂₄ H ₂₄ O ₃	359	12.97(s, 1H); 8.03(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.85(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.81(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.75(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.65 Hz); 7.03(d, 2H, J = 8.65 Hz); 4.01(t, 2H, J = 6.50 Hz); 1.74(m, 2H); 1.39(m, 4H); 0.91(t, 3H, J = 7.15 Hz)
1c	97.5%	> 280°C (分解)	C ₂₅ H ₂₆ O ₃	373	12.91(s, 1H); 8.03(d, 2H, J = 8.15 Hz); 7.85(d, 2H, J = 8.15 Hz); 7.81(d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.75(d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.60 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.60 Hz); 4.02(t, 2H, J = 6.55 Hz); 1.73(m, 2H); 1.43(m, 2H); 1.32(m, 4H); 0.90(t, 3H, J = 6.35 Hz)
1d	96.0%	> 280°C (分解)	C ₂₆ H ₂₈ O ₃	387	12.98(s, 1H); 8.03(d, 2H, J = 8.13 Hz); 7.85(d, 2H, J = 8.13 Hz); 7.81(d, 2H, J = 8.13 Hz); 7.75(d, 2H, J = 8.13 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.45 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.45 Hz); 4.02(t, 2H, J = 6.30 Hz); 1.74(m, 2H); 1.42(m, 2H); 1.31(m, 6H); 0.87(t, 3H, J = 6.45 Hz)
1e	97.4%	> 280°C (分解)	C ₂₇ H ₃₀ O ₃	401	12.95(s, 1H); 8.03(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.85(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.81(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.75(d, 2H, J = 8.30 Hz); 7.67(d, 2H, J = 8.65 Hz); 7.04(d, 2H, J = 8.65 Hz); 4.02(t, 2H, J = 6.30 Hz); 3.89(s, 3H); 1.73(m, 2H); 1.43(m, 2H); 1.28(m, 6H); 0.88(t, 3H, J = 7.00 Hz)

2 结果与讨论

合成了目标化合物 1a~ 1e 其中化合物 1a和 1d为首次报道。

Suzuki偶联是合成此类三联苯化合物的关键反应, 可以采取下列各种不同的芳硼酸和芳卤代物组合: 4'-烷氧基-1, 1'联苯-4-硼酸(4)和对溴苯甲酸甲

酯^[6]、4'-溴-4-烷氧基-1, 1'联苯和 4-基苯硼酸^[7]、4'-溴-1, 1'联苯-4-羧酸和 4-烷氧基苯硼酸^[8]、4'-碘-1, 1'联苯-4-羧酸和 4-烷氧基苯硼酸^[9]。其中, 文献^[6]和文献^[7]所用催化剂均为四(三苯基膦)钯(0), 但前者反应收率较低, 仅为 33%, 后者收率达 82%。文献^[8]和文献^[9]所用催化剂分别为三苯基

(下转第 459页)

谱的药物不应用广谱的药物; ②不要长期滥用广谱抗生素; ③可用一种药物时不应选用两种或多种药物; ④经验治疗已获得确切的临床效果时, 不必急于更改。另外儿童专科医院中大肠埃希菌和克雷伯菌属产 ESBLs 的发生率一直居高不下, 儿童患者由于免疫器官发育还不健全, 抵抗力较低, 极易引起感染, 感染后又常接受三代头孢菌素的治疗。多种因素使得儿童患者易感染产 ESBLs 菌。我院 ESBLs 株在检出的大肠埃希菌中的检出率高达 52.9%, 较国内外^[9]其他报道显著增高, 所以临床应严格掌握和控制使用第三代头孢菌素, 产生 ESBLs 的可选用敏感性较高的碳青霉烯类(耐药率小于 20%), 其中亚胺培南保持着较强大的抗菌作用^[10]。

从上述结果看出, 2009 年我院抗菌药物使用基本合理, 但也存在部分用药过度、品种集中的问题, 我院应根据相关数据分析制定相关措施强化临床对抗菌药物的正确、合理应用, 应重点关注细菌耐药性的问题。严格遵循《抗菌药物临床应用指导原则》和《抗菌药物儿科临床合理应用指导意见》^[11] 制定正确的治疗方案, 从而使抗菌药物应用更趋于合理。

【参考文献】

[1] 邹 豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品 DDD 排序分析的原理

(上接第 417 页)

膦 醋酸钡 (II) 及二(三苯基膦)氯化钡 (II), 同样, 前者反应时间长 (32 h), 收率也仅为 21%; 后者收率较高, 达到 80%。

作者综合参考文献^[6-9]方法, 考虑到芳硼酸制备的难易和成本等因素, 选用了文献^[6]报道的芳硼酸 4 和对碘苯甲酸甲酯的原料组合方法, 但将 Suzuki 偶联催化剂由四(三苯基膦)钯 (0) 改为相对价廉易得的三苯基膦和醋酸钡 (II), 反应溶剂由甲苯改为甲苯-正丙醇 (8: 1) 混合溶剂, 碱由固体 K₂CO₃ 改为 Na₂CO₃ 水溶液。结果, Suzuki 偶联反应收率由 33% 提高到 91.1% ~ 96.7%, 反应时间由 7 h 缩短为 4 h。

另外, 在 4'-烷氧基-1, 1'-联苯-4-硼酸 (4) 的合成中, 除了将溴-金属锂交换反应试剂由文献^[6]使用的仲丁基锂改为更为价廉易得的正丁基锂外, 还通过控制反应时间、温度和正丁基锂滴加速度等实验操作而有效抑制了 4'-烷氧基-4-锂-1, 1'-联苯自身偶联产物的生成。结果, 多批次反应收率稳定且高达 91.4% ~ 98.4%。因此, 该合成路线具有反应时间短、操作简便及收率高等优点。

及应用 [J]. 中国药房, 1996 7(5): 215.

[2] 李 芳. 160 例婴幼儿肺炎抗生素应用方法与疗效关系的探讨 [J]. 中国实用儿科杂志, 1997, 12(2): 100

[3] 杨明娜, 张 燕, 宋 勃. 浙江大学医学院附属儿童医院 2001 年住院患者抗菌药物应用状态调查分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2002 5(2): 266

[4] 何礼贤. 对《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(草案)的几点意见答复 [J]. 中国结核和呼吸杂志, 1999, 22(9): 570

[5] 怀有为, 朱 启. 在儿童中应用抗菌药物应注意的问题 [J]. 新医学, 1999, 30(9): 502

[6] 郭仁宣, 苏东明. 抗生素手册 [M]. 第 3 版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002 5

[7] Huang YH, Huang YC. Use of antimicrobial agents for upper respiratory tract infections in Taiwanese children [J]. Chang Med J 2005, 28(11): 758

[8] 陈 翔, 陈顺顺, 黄汉中. 儿科药物手册 [M]. 北京: 科学出版社, 2002, 1

[9] 上海市细菌耐药性监测协作组. 上海地区细菌耐药性监测 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2(1): 1

[10] 朱夫俊, 李珍大, 史利宁, 等. 碳青霉烯类是治疗产 ESBLs 细菌感染的最佳抗生素 [J]. 江苏药学与临床, 2005, 13(5): 31

[11] 中国药学会医院药学专业委员会儿科药学专业组. 抗菌药物儿科临床合理应用指导意见 [J]. 儿科药学杂志, 2005 11(6): 42

[收稿日期] 2010-05-12

[修回日期] 2010-06-16

【参考文献】

[1] Denning DW. Echinocandin antifungal drugs [J]. The Lancet 2003, 362: 1142

[2] Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy [J]. International Journal of Antimicrobial Agents 2007, 30: 108

[3] D Nobile M J, Moyal M. Caspofungin: the First Licensed Antifungal Drug of the Novel Echinocandin Class [J]. Clinical Microbiology Newsletter 2004, 26: 81

[4] Chandrasekar HI, Sobel JD. Micafungin: A New Echinocandin [J]. Clinical Infectious Diseases 2006 42: 1171

[5] Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: A Novel Echinocandin [J]. Clinical Infectious Diseases 2006 43: 215

[6] Debono M, Tumer WW, LaGrandeur L, et al. Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB [J]. Journal of medicinal chemistry 1995, 38(17): 3271

[7] Wang W, Li Q, Hasvold L, et al. Discovery, SAR, Synthesis, Pharmacokinetic and Biochemical Characterization of A-192411: A Novel Fungicidal Lipopeptide (I) [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003 13(3): 489

[8] Qian ZR, Su HE. Preparation of polyaryl carboxylic acids [P]. PCT Int Appl WO 2002076382 2002-10-03

[9] Stefan S, Steffen H. Preparation of [1, 1': 4', 11']-terphenyls from aryl boronate esters and biphenyl derivatives [P]. PCT Int Appl WO 2000050375, 2000-08-31.

[收稿日期] 2010-04-28

[修回日期] 2010-05-14