

Study on Synthetic Process of Vandetanib

Zhipeng Zhang, Yanhong Zhou, Dongdong Li, Wei Shi, Yalou Wang*

Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: [*wang_yalou@tom.com](mailto:wang_yalou@tom.com)

Received: Jul. 26th, 2015; accepted: Aug. 11th, 2015; published: Aug. 17th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To develop a new synthetic route for Vandetanib. **Methods:** 4-(2-fluoro-4-bromo-amino)-6-methoxy-7-hydroxy-quinazoline (10) was prepared from vanillin (2) via phenolic hydroxyl protection, oxidation, nitration, reduction, cyclization and chlorination to afford 7-benzyloxy-4-chloro-6-methoxy-quinazoline (7), and then (7) coupled with 2-fluoro-4-bromoaniline, followed by debenylation, yield 33.1%. (1-methylpiperidin-4-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (14) was prepared from ethyl piperidine-4-carboxylate(11) by Leuckart reaction, reduction and then reacted with p-toluenesulfonyl chloride, yielding 35.1%. In addition, 10 was reacted with 14 to yield the antitumor drug vandetanib (1) with an overall yield of 11.6% (based on compound 2 and 11). **Results:** The structure of all products was confirmed by IR, ¹H-NMR and HR-MS. **Conclusion:** The improved process has several advantages over those reported procedures, such as brief reaction steps, mild conditions, and simple operations.

Keywords

Vandetanib, VEGFR Inhibitor, Quinazoline, Synthesis, Anticancer

凡德他尼的合成工艺研究

张志鹏, 周艳红, 李冬冬, 石伟, 王亚楼*

中国药科大学药物化学教研室, 江苏 南京

Email: [*wang_yalou@tom.com](mailto:wang_yalou@tom.com)

收稿日期: 2015年7月26日; 录用日期: 2015年8月11日; 发布日期: 2015年8月17日

*通讯作者。

摘要

目的：提供一条合成凡德他尼新工艺路线。方法：以香兰素为起始原料，经过酚羟基苄基保护、氧化、硝化、还原、环合和氯代反应得到7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉，再与2-氟-4-溴苯胺发生取代反应，然后脱苄基生成4-(2-氟-4-溴苯胺基)-6-甲氧基-7-羟基喹唑啉(10)，收率33.1%；以4-哌啶甲酸乙酯为原料，经Leuckart N-甲基化反应、酯基还原反应，然后和对甲苯磺酰氯反应生成磺酸酯(14)，收率35.1%。最后将(10)和(14)在碱性条件下缩合得到目标产物凡德他尼(1)。(1)的总收率11.6% (以化合物(2)和(11)计)。结果：目标化合物及其中间体的化学结构都经过IR、¹H-NMR和HR-MS图谱确证。结论：本方法缩短了反应步骤，反应条件温和、操作简便。

关键词

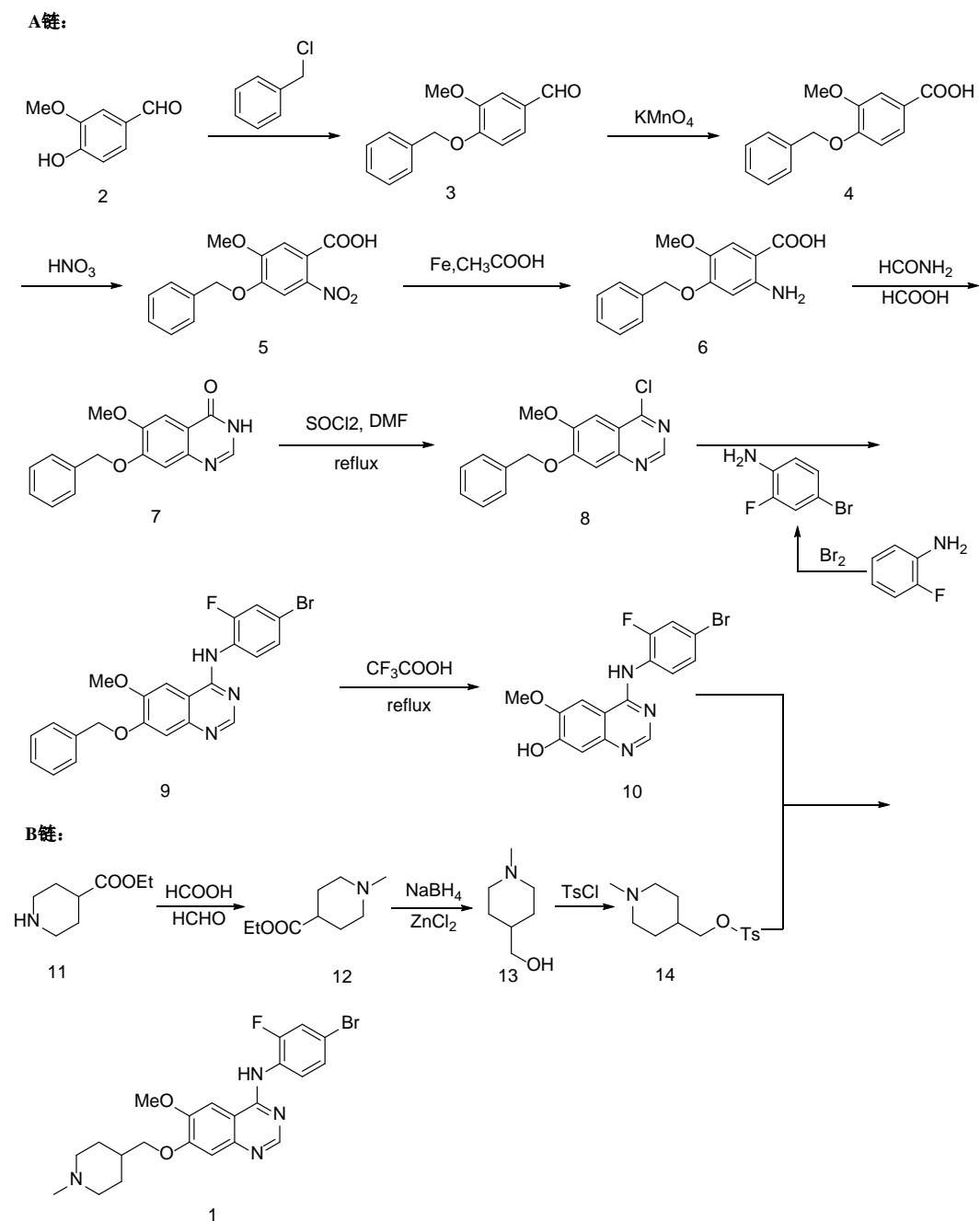
凡德他尼, VEGFR抑制剂, 喹唑啉, 合成, 抗肿瘤

1. 引言

凡德他尼(Vandetanib, 1)化学名称 N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基))喹唑啉-4-胺 [N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine]，是一种合成的苯胺喹唑啉类化合物，为口服的小分子络氨酸激酶抑制剂(TKI)，可同时作用于肿瘤细胞表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)和 RET 络氨酸激酶。表皮生长因子络氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)不仅仅可抑制由 EGF 诱导的肿瘤细胞增殖，还可通过小调肿瘤细胞的血管生成因子以及抑制 EGFR 对肿瘤血管内皮细胞的信号传导，从而也可能具有抗血管生成作用[1]-[3]。美国 FDA 于 2011 年批准 1 上市，用于治疗成人晚期(转移型)不适合手术且疾病在持续发展的甲状腺髓样癌患者。国内还正在进行 1 治疗晚期 NSCLC(非小细胞肺癌)的临床试验。

关于 1 的合成，根据其喹唑啉主环形成所用原料不同，主要有以下几条合成路线：Thomas 等[4]以香草酸为起始原料，经苄基化反应成酯，然后硝化、还原，得到 2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸苄酯，与醋酸甲脒环合，继而氯代、与 4-溴-2-氟苯胺取代反应、脱苄基保护基等反应，总收率为 3%；Hennequin 等人[5] [6]采用价廉易得的香兰素为起始原料，经苄基保护、硝化、氧化、酰胺基化、硝基还原生成 2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酰胺，通过与氯化亚胺盐环合，继而氯代、与 4-溴-2-氟苯胺反应、脱苄基等一系列反应，总收率仅为 1.55%。以上路线除了收率较低，而且操作比较繁杂。本文在参考以上文献的基础上，采用改进的方法合成 1，合成路线见 Scheme 1。

合成路线中 A 链是以香兰素为起始原料，酚羟基的苄基保护生成 3。传统的方法[5]-[9] 3 是先经过硝化然后再用高锰酸钾氧化醛基生成 4，这样会出现高锰酸钾氧化产生大量的杂质而且后处理很麻烦，产率也太低(58%)，原因可能是硝基位阻作用。本文将这两步颠倒过来，改变硝化反应条件，两步产率都在 90% 以上，而且产品较纯。对于 6 的成环的合成，有很多文献报道，以邻氨基苯甲酰胺、邻氨基苯甲酸酯的衍生物作为成环的原料，合成步骤较长，而且所用的环合试剂较贵，产率不高，本文直接在甲酰胺中，用无水甲酸作催化剂、脱水剂，于 150℃ 反应 4 h 即可得到纯度较高且产率很高的产品。B 链是以 4-哌啶甲酸乙酯为原料，文献报道的合成路线都是先引入 Boc 基团对氨基进行保护，酯基还原然后脱 Boc 基团，再引入甲基。本文对此进行改进，首先对仲氨基进行甲基化生成 12，这样既对氨基进行保护，而且又不用上、脱保护基，可以精简反应路线，提高产率，同时还避免了价格较贵的 Boc 酸酐和三氟乙酸的使用。然后通过硼氢化钠和氯化锌体系将 12 还原成醇 13，方法适合工业化生产，避免了价格较贵的



Reagents and conditions: a) PhCH₂Cl; b) KMnO₄; c) HNO₃; d) Fe, AcOH; e) HCONH₂/HCOOH; f) SOCl₂/DMF; g) ; h) TFA; TosCl

Scheme 1. Synthetic route of Vandetanib

Scheme 1. 凡德他尼的合成路线

四氢铝锂的使用。原料中的叔胺基结构还具有催化作用，其反应机理[10] [11]见图 1。

2. 实验部分

熔点用毛细管法测定，温度计未经校正。核磁用 Bruker ARX-300 核磁共振仪测定；CARLOERBA -1106 型元素分析仪；IR 用 NICOLET Impact 410 型红外光谱仪，KBr 压片；¹H-NMR 核磁共振用 BRUKER

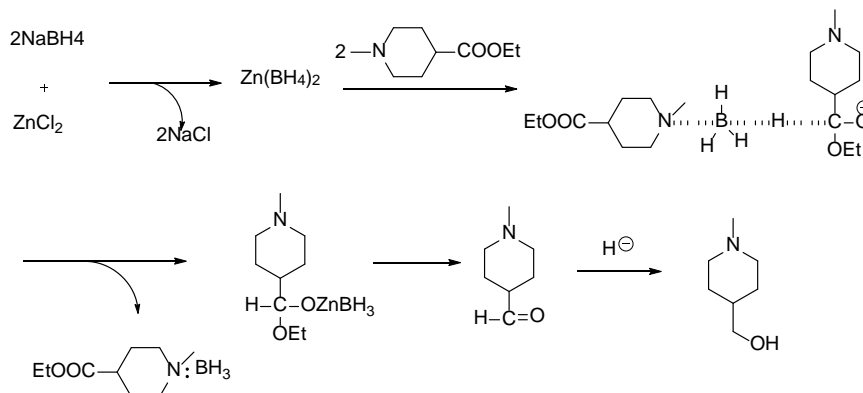


Figure 1. Reaction mechanism of compound 13

图 1. 化合物 13 的还原机理

ARX300 型核磁共振仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 质谱由岛津 GC-MS 2050 型气质联用仪(EI-MS)测定。

薄层层析(TLC)采用 GF₂₅₄ 薄层层析硅胶 35 g (青岛海洋化工有限公司制造)与 100 ml 0.8% 的羧甲基纤维素钠(CMC-Na)混合均匀铺板, 于 110℃ 活化 1 h 后置于干燥器备用; 柱层析采用硅胶为 100~200 目硅胶(青岛海洋化工有限公司制造)。TLC 在 ZF7 型三用紫外分析仪(河南省巩义裕华仪器有限责任公司)下照射检测。所有试剂均为市售 CP 或 AR 产品, 除特别说明外, 均不经纯化直接使用。

2.1. 3-甲氧基-4-苄氧基苯甲醛(3)的制备

将香兰醛(15.2 g, 0.1 mol)溶于乙醇(30 ml)中, 加入氢氧化钾(6.1 g)和水(6 ml), 加热搅拌至回流, 然后用恒压漏斗滴加 16 ml 氯化苄, 保持温度回流反应 6 h, 每隔一小时检测反应进程。趁热滤除无机盐, 放入冰箱过夜, 第二天抽滤析出的结晶, 用乙醇洗涤, 真空干燥得 20.3 g 黄色晶体 **3**, 收率 84%, mp61~63℃ (文献[12]: mp63~64℃)。

2.2. 3-甲氧基-4-苄氧基苯甲酸(4)的制备

将黄色晶体 **3** (14.7 g, 58 mmol), 15 g KMnO_4 加入三口烧瓶中, 并溶于 170 ml 丙酮和 150 ml 水的混合溶液中, 加热至回流 1 h, 抽滤、减压蒸去丙酮, 再抽滤除去不溶物, 滴加 10% HCl 溶液, 调 PH 到 2~3, 有大量白色沉淀产生, 抽滤、水洗、烘干得 14.8 g 白色粉末 **4**, 收率 93.5%, mp170~172℃ (文献[13]: mp171~173℃)。

2.3. 4-苄氧基-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸(5)的制备

将化合物 **4** (14.8 g, 62 mmol)慢慢地加入到 15℃ 150 ml 浓硝酸中, 保持温度反应 1 h, 得黄色乳浊液, 倒入到 200 ml 冰水混合物中, 有大量黄色沉淀生成, 过滤收集沉淀, 烘干后用乙醇重结晶得 15.2 g 纯品 **4**, 收率 78.5%, mp161~163℃ (文献[5] [6] 163℃~165℃)。¹H-NMR (CDCl_3) δ : 11 (s, 1 H, -COOH), 7.08 (s, 1 H, 6-H), 7.26 (s, 1 H, 3-H), 7.34~7.51 (m, 5 H, Ph-H), 5.2 (s, 2 H, Ph-CH₂-O-), 3.9 (s, Ph-OCH₃)。

2.4. 2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸(6)的制备

称量 **5** (5 g, 12.5 mmol)溶于 150 ml 冰醋酸中, 搅拌升温至 90℃ 时, 慢慢于 20 min 内加入 7 g Fe 粉(已活化), 反应 3 h, 抽滤, 并用少量的冰醋酸洗涤滤饼, 得棕色澄清溶液, 加入 150 ml 冷水, 有大量浅棕色沉淀生成, 用 150 ml CH_2Cl_2 (3 × 50 ml)萃取, 合并有机层, 真空旋干得粘稠液, 然后加入 10% HCl 50

ml, 有少量沉淀生成, 抽滤, 滤液用 15% NaOH 溶液调 pH = 12, 有沉淀颗粒生成, 置冰箱中冷却后抽滤即得浅棕色固体 6, 真空干燥后称重 3.1 g, 产率 70.1%。mp102~105°C (文献[7] 102°C)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11 (s, 1 H, -COOH), 7.34~7.75 (m, 5 H, Ph-H), 5.22 (s, 2 H, Ph-CH₂-O), 3.9 (s, 3 H, -OCH₃), 3.4 (s, 2 H, -NH₂)。

2.5. 7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-酮(7)的制备

将化合物 6 (0.8 g, 3 mmol) 加入 10 ml 甲酰胺的三口烧瓶中, 再加入 1.5 ml 无水甲酸, N₂ 保护, 于 150°C 下反应 4 h 后得澄清的橘黄色溶液, 冷却到室温, 将其倒入 50 ml 冰水混合物中, 有大量浅棕色沉淀生成, 用 CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) 萃取, 取有机层, 用清水洗三次, 再用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂并干燥得 0.69 g 浅棕色固体 7, 产率 87.3%。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.91 (s, 1 H, 2-H), 7.23 (s, 1 H, 8-H), 7.47 (s, 1 H, 5-H), 7.35~7.44 (m, 5 H, Ph-H), 4.06 (s, 1 H, N-H), 5.26 (s, 2 H, Ph-CH₂-O), 3.88 (s, 3 H, -OCH₃)。

2.6. 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉(8)的制备

将化合物 7 (1.8 g, 6.4 mmol) 溶于 20 ml 重蒸的 SOCl₂ 溶液中, 再滴加 2 滴 DMF, 得青黄色混浊液, 加热至回流, 缓慢滴加 0.5 ml 吡啶, 回流至溶液澄清, 大约 1 h 反应完全, 冷却至室温, 缓慢倒入 100 ml 冰水中, 搅拌, 析出黄色固体, 抽滤并用清水洗涤滤饼, 烘干得 1.86 g, 产率 96.9%。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.97 (s, 2 H, Ph-H), 7.33~7.47 (m, 5 H, -OCH₂-Ph-H), 7.27 (s, 1 H, 2-H), 5.26 (s, 2 H, -CH₂-), 3.88 (s, 3 H, -OCH₃)。

2.7. 4-(4-溴-2-氟苯氨基)-7-苄氧基-6-甲氧基喹唑啉(9)的制备

4-溴-2-氟苯胺的制备: 将四丁基溴化铵 (3.22 g, 10 mmol) 溶于 10 ml 氯仿中, 在 15 min 内滴入含溴素 (0.53 ml, 10 mmol) 的氯仿 (2.5 ml) 溶液, 滴加完毕室温搅拌 30 min 后慢慢滴入 0.82 ml 邻氟苯胺, 温度控制在 40°C 以下, 滴毕室温搅拌 15 min 后抽滤, 得到白色粉末状的氢溴酸盐, 再溶于水中得澄清透明溶液, 滴加 15% NaOH 溶液调 PH = 12, 有白色固体析出, 用乙酸乙酯 (3 × 10 ml) 萃取, 收集有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂得黄色油状液体, 置于冰箱中析晶, 得 1.13 g, 产率 70.2%。mp40~42°C (文献[14]: mp41~42°C)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.14 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.05 (ddd, J = 9.1, 0.9, 0.4 Hz, 1 H), 6.66 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.60 (d, -NH₂, 2 H)。

将化合物 8 (0.95 g, 3.2 mmol), 4-溴-2-氟苯胺 (0.7 g, 3.6 mmol), 22 ml 异丙醇加热至 90°C, 搅拌回流 4 h, 有沉淀生成, 冷却至室温抽滤, 并依次用异丙醇、THF、CH₂Cl₂ 洗涤, 烘干得白黄色产品 0.973 g, 产率 75.8%。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.27 (s, 1 H, 2-H), 7.26~7.50 (m, 10 H, Ph-H), 5.27 (s, 2 H, Ph-CH₂-O), 4.0 (s, 1 H, -NH-), 3.89 (s, 3 H, -OCH₃)。

2.8. 4-(4-溴-2-氟苯氨基)-7-羟基-6-甲氧基喹唑啉(10)的制备

将化合物 9 (0.973 g, 2.2 mmol), N₂ 保护作用下在 10 ml 三氟乙酸中回流 2 h, 冷却至室温, 缓慢倒入 15 ml 冰水中, 有黄绿色沉淀生成, 抽滤将滤饼溶于 40 ml 甲醇中, 有少量不溶, 过滤取澄清滤液, 用氨水调 PH = 9, 旋转蒸发, 有青黄色沉淀生成, 过滤, 将滤饼真空干燥得 0.425 g 产品, 产率 60%。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.29 (s, 1 H, 2-H), 7.07~7.78 (m, 5 H, Ph-H), 4.06 (s, 1 H, -NH-), 5.0 (s, 1 H, -OH), 3.95 (s, 3 H, -OCH₃)。

2.9. N-甲基-4-哌啶甲醇(13)的制备

将 4-哌啶甲酸乙酯 (1 g, 6.4 mmol) 慢慢滴加到 0°C 的甲酸溶液 (5 ml) 中, 然后再滴加 5 ml 37% 甲醛溶液,

维持在 0°C 搅拌 15 min, 升温至回流反应 24 h 后减压蒸除过量的甲醛和甲酸, 残余溶于 10 ml CH_2Cl_2 溶液中, 加入 0.5 g NaHCO_3 , 有气泡生成, 继续搅拌 1 h 后过滤, 将滤液减压蒸馏得 0.86 g 浅黄色油状液体 N-甲基-4-哌啶甲酸乙酯 12, 产率 78.9%, 不需要纯化直接投入下一步的反应。

将化合物 12 (0.86 g, 5 mmol), 0.3 g NaBH_4 , 0.51 g ZnCl_2 投入到 20 ml 的无水 THF 中, 回流 2 h, 反应液冷却至室温, 缓慢滴加 50 ml 10% NH_4Cl 溶液, 有大量气泡生成, 然后用氯仿(15 ml \times 2)萃取, 有机层依次用饱和食盐水、清水洗涤后经无水硫酸钠干燥, 减压蒸干溶剂得 0.45 g 浅黄色油状液体 13, 产率 69.2%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (s, 1 H, -OH), 3.42~3.45 (d, J = 6, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-O}$), 2.84~2.87 (d, J = 9, 2 H, 2- $\text{CH}_2\text{-N}$ -), 2.25 (t, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1.88~1.96 (d, J = 2.4, 2 H, 2- $\text{CH}_2\text{-N}$ -), 1.71~1.76 (d, J = 15, 2 H, 3- CH_2 -), 1.24~1.33 (d, J = 2.7, 2 H, 3'- CH_2 -), 1.41~1.46 (s, 1 H, $-\text{CH}$ -)。

2.10. 4-甲基苯磺酸-(N-甲基-4-哌啶)甲酯(14)的制备

将化合物 13 (0.92 g, 7.2 mmol)溶于无水 16 ml 二氯甲烷中, 加入 3 ml 无水三乙胺, 冰浴冷却到 0°C, 分批加入对甲苯磺酰氯(7.2 mmol, 1.12 g), 加完后在室温下搅拌 4 h, 用 8 ml 无水二氯甲烷稀释, 分别用饱和的碳酸氢钠溶液洗、水洗后加无水硫酸钠干燥、减压蒸去溶剂, 得 1.55 g 浅棕黄色油状液体 14, 产率 77%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26~7.29 (d, J = 9, 2 H, 2,2'-Ph-H), 7.67~7.79 (d, J = 3.6, 2 H, 3,3'-Ph-H), 3.21~3.23 (d, J = 6, 2 H, $-\text{O-CH}_2$ -), 2.41~2.47 (t, J = 12, 3 H, Ph- CH_3), 1.71 (t, 3 H, N-H), 1.25 (s, 1 H, $-\text{CH}$ -), 1.10~1.14 (m, 8 H, $-\text{CH}_2$ -)。

2.11. 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉(凡德他尼, 1)的制备

将化合物 10 (2.0 g, 5.22 mmol)、化合物 14 (1.7 g, 5.91 mmol)、 K_2CO_3 (1.5 g)溶于 20 ml DMF 中, 室温搅拌 10 min 后, 氮气保护下升温至 95°C 反应 2 h, 然后用 40 ml 冰水稀释反应液, 有米黄色沉淀生成, 过滤, 用乙醇两次重结晶得 1.33 g 米白色粉末状化合物 1, 产率 47%, mp 240~243°C。IR (KBr): 3174, 2932, 2837, 1618, 1578, 1503, 1456, 1422, 1389, 1365, 1242, 998, 777 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.39 (s, 1 H, 2-H), 7.87 (s, 1 H, 8-Ph-H), 7.67 (s, 1 H, 5-Ph-H), 7.49~7.64 (m, 3 H, 3',5',6'-Ph-H), 6.24 (s, 1 H, $-\text{NH}$ -), 3.95 (m, 5 H, $-\text{OCH}_3$, O-CH_2 -), 2.73 (m, 4 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}$ -), 1.98 (m, 4 H, 3',5'- CH_2 -), 1.17 (m, 4 H, 2',6'- CH_2 -)。HR-MS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrFN}_4\text{O}_2$: 475.1139, Found: 475.3804。

3. 结论

A 链中, 重要中间体 7 的总产率为 33.1%, 比专利的产率[9]高 15.5%, 合成步骤精简一步而且所需试剂价格便宜。B 链的合成总产率 35.1%, 合成步骤省去了 BOC 酸酐的保护, 反应步骤缩短, 产率提高, 操作简便适合工业化生产。

参考文献 (References)

- [1] Bruns, C.J., Solorzano, C.C., Harbison, M.T., et al. (2000) Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine Kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Research*, **60**, 2926.
- [2] Ciardiello, F., Caputo, R., Bianco, R., et al. (2001) Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine Kinase inhibitor. *Clinic Cancer Research*, **7**, 1459.
- [3] Li, Y., Zhang, X.R., et al. (2006) The multitargeted anti-tumor new agent: ZD6474. *Oncology Progress*, **4**, 206-210.
- [4] Thomas, G., et al. (2010) Substituted quinazoline inhibitors of growth factor receptor tyrosine kinases. WO Patent No. 2010028254.
- [5] Hennequin, L.F., Thomas, A.P., et al. (1999) Design and structure-activity relationship of a new class of potent VEGF

- receptor tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 5369-5389.
- [6] Althuis, T.H., Hess, H.J., et al. (1977) Synthesis and identification of the major metabolites of prazosin formed in dog and rat. *Journal of Medicinal Chemistry*, **20**, 146-149.
- [7] Li, H.-H., Huang, H., Zhang, X.-H., et al. (2008) Discovering novel 3-nitroquinolines as a new class of anticancer agents. *Acta Pharmacologica Sinica*, **29**, 1529-1538. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00907.x>
- [8] Kamal, A., Narayan Reddy, B.S., et al. (2002) Design and Synthesis of C-8 Linked PyrrolobenzodiazepineNaphthalimide Hybrids as Anti-TumourAgents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **12**, 1933-1935. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00326-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00326-8)
- [9] Wang, J.L., Chen, G.H., Liu, K.C., et al. (2009) N-(4-溴-2-氟苯)-6-甲氧基-7-[2(1H-1,2,3-1-三唑)乙氧基]-4-唑啉胺盐酸盐的合成与应用. 中国专利: CN 100554265C.
- [10] Periasamy, M., Thirumalaikumar, M., et al. (2000) Methods of enhancement of reactivity and selectivity of sodium borohydride for applications in organic synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*, **609**, 137-151. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)00210-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X(00)00210-2)
- [11] Yamakawa, T., Masaki, M., et al. (1991) A new reduction of some carboxylic esters with sodium borohydride and zinc chloride in the presence of a tertiary amine. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **64**, 2730-2734. <http://dx.doi.org/10.1246/bcsj.64.2730>
- [12] 王亚楼, 徐进宜, 文国清 (1999) 高香草酸的合成. *中国药科大学学报*, **3**, 237-238.
- [13] Thurston, D.E., Murty, V.S., et al. (1990) O-Debenzylation of a pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine in the presence of a carbinolamine functionality: Synthesis of DC-81. *Synthesis*, **1**, 81-84.
- [14] Schlosser, M., Ginanneschi, A., et al. (2006) In search of simplicity and flexibility: A rational access to twelve fluoroindolecarboxylic acids. *European Journal of Organic Chemistry*, **13**, 2956-2969.