

Application of Thionyl Chloride-Alcohol System in Organic Synthesis

Xiaoli Sun¹, Li Fan¹, Xuemei Tang², Dacheng Yang^{1*}

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing

²School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing

Email: hxydc@swu.edu.cn

Received: May 10th, 2016; accepted: Jun. 3rd, 2016; published: Jun. 7th, 2016

Copyright © 2016 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

Thionyl chloride (SOCl₂) is a common reagent for the preparation of chlorinated hydrocarbons originated from alcohols and acyl chloride from carboxylic acids. Although SOCl₂ is widely used in the synthesis of fine chemicals and pharmaceutical intermediates, the report about the application of thionyl chloride-alcohol system (SOCl₂/ROH) is not too much. In this paper, the research progresses on SOCl₂/ROH in esterification of carboxylic acid, deacylation of amide, and the dual role of esterification and deacylation are reviewed comprehensively.

Keywords

Thionyl Chloride, Esterification, Deacylation, Dual Role, Selectivity, Organic Synthesis

氯化亚砷-醇体系在有机合成中的应用

孙晓丽¹, 范莉¹, 唐雪梅², 杨大成^{1*}

¹西南大学化学化工学院, 重庆

²西南大学生命科学学院, 重庆

Email: hxydc@swu.edu.cn

收稿日期: 2016年5月10日; 录用日期: 2016年6月3日; 发布日期: 2016年6月7日

*通讯作者。

摘要

氯化亚砷是由醇制备氯代烃、羧酸制备酰氯的常用试剂，在精细化工产品 and 有机化工中间体的合成中具有广泛的应用。但是氯化亚砷-醇体系的应用在文献中报道并不多。本文主要综述氯化亚砷-醇体系在羧酸酯化、酰胺脱酰化、羧酸酯化和酰胺脱酰化双重作用等的研究进展。

关键词

氯化亚砷, 酯化, 脱酰化, 双重作用, 选择性, 有机合成

1. 引言

1948年, Persoz 和 Kremers 独立发现了呈平面三角形构型的氯化亚砷(或亚硫酸酐、氯氧化硫) [1]。氯化亚砷是一种无色或淡黄色发烟液体, 有很强的刺激性气味; 可溶于苯、氯仿和四氯化碳, 遇水或醇分解成二氧化硫和氯化氢。氯化亚砷具有很强的氯化、酰氯化和脱水能力: 作为氯化剂, 可用于烯烃的氯化氢加成、醇羟基的氯取代等; 作为脱水剂, 可用于醇脱水制烯、醛肟脱水制腈、醇分子内或分子间脱水制醚; 作为酰氯化剂, 可将羧酸很容易的转化为酰氯; 作为催化剂, 可有效实现酯和酰胺的制备 [1]。氯化亚砷主要用于农药、医药、染料等行业, 其下游产品多达 70 余种 [2] [3]。目前, 氯化亚砷已经显示为一种用途广泛的有机化工原料和合成重要化合物的中间体。

虽然 Pizey [4]、刘娜 [1] 分别综述了氯化亚砷试剂在有机合成中的一些应用, 但并未就氯化亚砷-醇体系在有机合成中的应用进行系统阐述。作者研究室近年开展了氯化亚砷-醇体系在有机合成中的一些应用, 发现了该体系在羧酸酯化、*N*-芳基脂肪酰胺的脱酰化、含有羧基的 *N*-芳基脂肪酰胺同时酯化脱酰化等方面一些有意义的结果。鉴于此, 作者拟就氯化亚砷-醇体系在有机合成中一些具体应用进行较为全面的综述。

2. 氯化亚砷-醇体系在羧酸酯化中的应用

目前, 羧酸酯的制备方法很多, 诸如羧酸和醇的无机酸催化法、羧酸和醇的有机酸催化法、羧酸和醇的偶联助剂催化法、羧酸盐和卤代烃制备法、酰氯和醇酯化法、酸酐/醇酸催化酯化法等 [5]。但采用羧酸和醇制备羧酸酯仍然是最为简便而常见的方法。

脂肪酸、芳香酸和取代酸采用氯化亚砷-醇体系酯化已是较为成熟的方法。该方法虽然不是制备酯的经典方法, 但条件温和、操作简便、成本低廉、反应时间短、收率高。特别值得一提的是氨基酸的酯化。一般而言, 氨基酸酯化要在温和的条件下进行, 以达到高收率、高纯度以及不消旋的特殊要求。氯化亚砷-醇体系在加热条件下, 既能溶解氨基酸、保护氨基, 同时能够较快实现羧基的酯化, 目前已经成为氨基酸酯化的主流方法。

一般认为, 氯化亚砷-醇体系对羧酸的酯化是亲核加成-消除反应机理 (图 1)。

2.1. 饱和脂肪酸的酯化

哌啶环存在于众多镇静类药物(如吗啡、可待因、喷他佐辛等)的结构之中, 4-哌啶甲酸乙酯 **1** 可用来制备诸如哌替啶的镇静药物。杨晓章等发现, 采用经典的酯化方法(如浓硫酸和乙醇), 4-哌啶甲酸不能转化为 **1**, 而采用氯化亚砷-乙醇体系、在室温反应 24 h, 却可以 85.0% 的收率获得纯度达 99% 的目标产物 **1** [6], 说明氯化亚砷-醇体系适用于易形成内盐的羧酸的酯化。

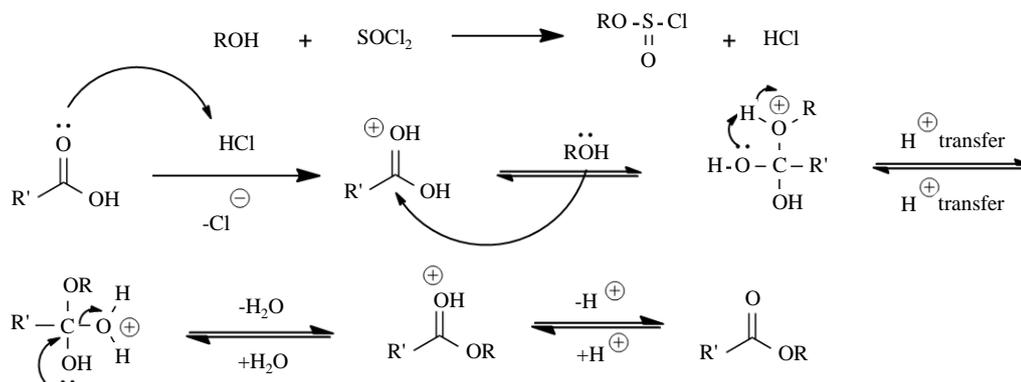
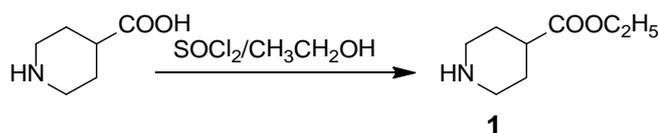
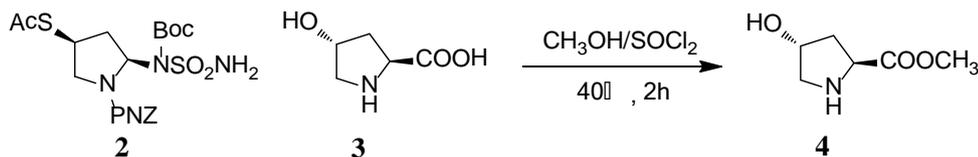


Figure 1. Mechanism of esterification catalyzed by thionyl chloride

图 1. 氯化亚砷酯化机理



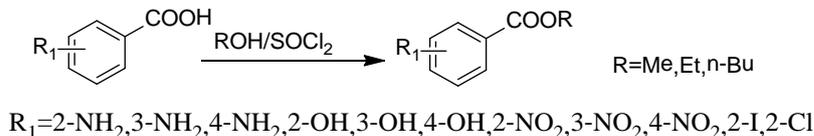
碳青霉烯(carbapenem)活性强、抗菌谱广,是一类备受关注的新型抗生素药物。在合成 doripenem 的边链 **2** 时,由羟基脯氨酸 **3** 与氯化亚砷-甲醇在 40℃ 反应 2 h,以大于 91% 的收率得到 **4** [7] 没有生成分子 **3** 的分子内酯化产物,显示了良好的反应选择性。



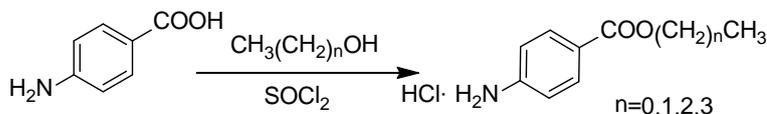
2.2. 芳香酸的酯化

据报道,含有对氨基苯甲酸(PABA)结构单元的上市药物有 184 种[8]。对氨基苯甲酸烷基酯不仅广泛存在于药物结构中[8],也是重要的合成中间体,其制备可以从对硝基苯甲酸、对氨基苯甲酸或氨基保护的的对氨基苯甲酸酐(或酰氯)出发进行合成。

Hosangadi 等[9] 1996 年报道,采用二氯化亚砷-醇体系,许多单取代的苯甲酸包括氨基苯甲酸可以转化为对应的取代苯甲酸甲酯、乙酯和丁酯:

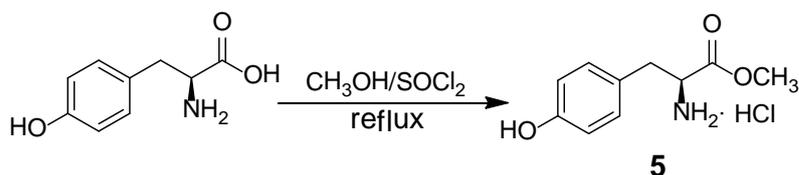


本研究室近年发现, PABA 和氯化亚砷-醇体系相互作用,反应温度控制在 60℃~80℃,不仅可以得到对氨基苯甲酸甲酯乙酯,也可以顺利合成其丙酯丁酯[10]。不同的是,甲酯乙酯采用蒸出溶剂的方法分离产品,而丙酯丁酯加入石油醚析出产品,这样可防止蒸出丙醇丁醇过程中温度过高发生副反应;此方法收率很高(91%~96%)、操作简便、成本低廉,符合环保的要求,具有较高的工业应用价值。

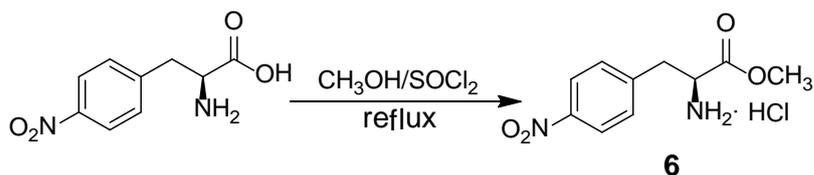


2.3. 氨基酸的酯化

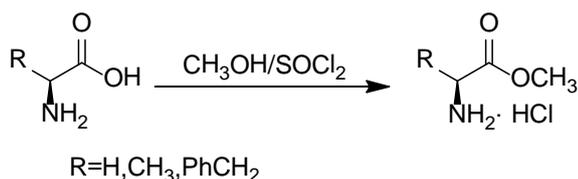
因氨基未被保护的 α -氨基酸甲酯是有机合成的重要中间体[10]，所以氨基酸的酯化吸引着众多研究者的目光。氨基酸甲酯的制备方法很多，如重氮甲烷法、碘甲烷法、硫酸二甲酯法。这些方法多数采用氨基保护的氨基酸，以防止氨基氮上的副反应。在无水氯化氢、二氯亚砷或三甲基氯硅烷催化下，游离氨基酸和甲醇反应生成对应甲酯，是目前制备氨基酸甲酯的重要方法[10]。如 *L*-酪氨酸甲酯盐酸盐 **5** 的制备，在 70℃ 反应 10 h，收率达 98% [11]；



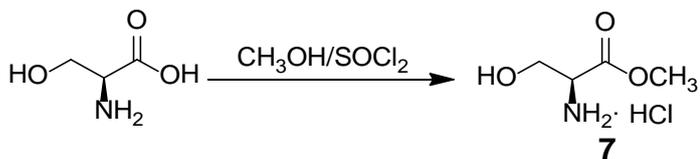
L-对硝基苯丙氨酸甲酯盐酸盐 **6** 的制备，在 70℃ 反应 3 h，收率达 89.5% [12]；



甘氨酸甲酯盐酸盐、*L*-丙氨酸甲酯盐酸盐及 *L*-苯丙氨酸甲酯盐酸盐的制备，在 70℃ 反应 1 h，收率分别为 96.9%、89%、73.5% [13]。



有文献报道，使用氯化亚砷-醇体系酯化氨基酸还有助于制备氨基酸甲酯结晶型产品，如采用氯化亚砷-醇体系能够得到 *L*-丝氨酸甲酯盐酸盐 **7** 结晶体，而采用经典方法(无水甲醇和干燥氯化氢)不能得到其盐酸盐晶体[14]。**7** 常用作抑制肿瘤及调节内分泌功能的原料药。



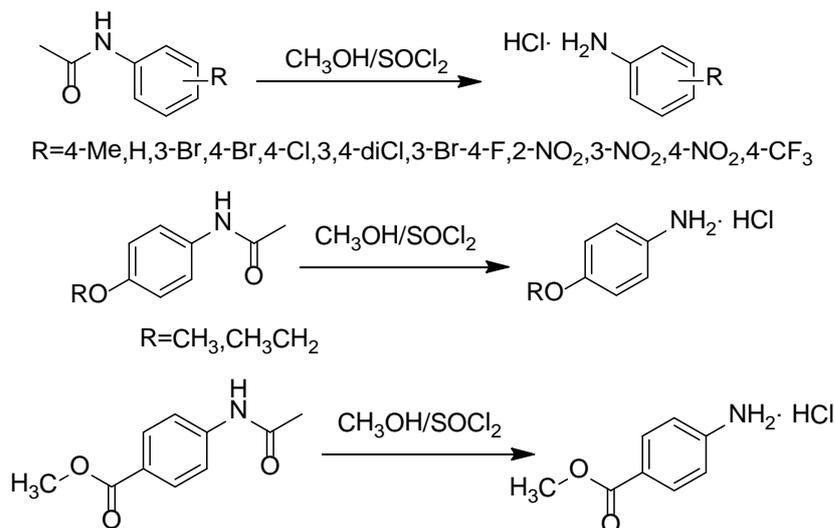
目前的研究显示，采用氯化亚砷-醇体系催化合成氨基酸甲酯盐酸盐，反应条件温和，操作简便，产物不需要进一步提纯，收率和纯度均较高，成本低廉，普适性广，具有十分广阔的工业应用前景。

3. 氯化亚砷-醇体系在 *N*-芳基脂肪酰胺脱酰化中的应用

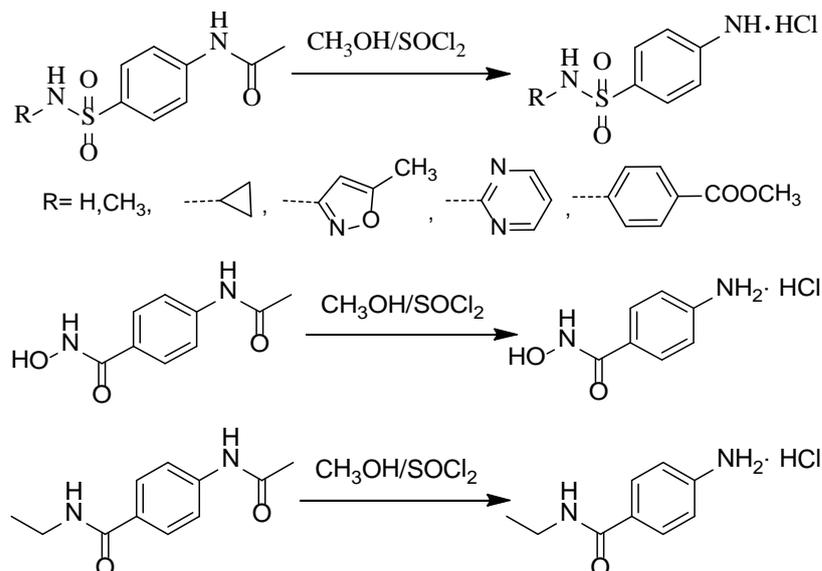
胺类化合物中的氨基能参与许多反应，如伯胺、仲胺很容易发生氧化、烷基化、酰化以及与羰基的亲核加成反应等，而在合成工作中要使氨基保持不变，通常需要对其进行保护。保护苯环上的氨基最简便且常用的方法是将氨基转化为酰胺。因此，目前广泛使用酰基来保护苯环上的氨基，这使得 *N*-芳基脂肪酰胺的脱酰化过程变得越来越重要。

N-芳基脂肪酰胺的脱酰化方法很多, 如酸性(HBr [15]、AcOH [16]等)水解法或碱性(KOH [17]-[19]、NaOH [20] [21]等)水解法。这些方法虽然适用面广, 但反应条件较为苛刻, 需要过量的催化剂、较高的反应温度、较长的反应时间等。另一种方法是将酰胺在碱(CH₃ONa [22]等)或酸(HCl [23]等)催化下醇解脱酰基, 操作相对容易、反应时间较短、收率高。但当酰胺分子中还含有酯基、醚键、烷胺酰基、磺酰胺基、羟胺酰基等其它基团时, 上述两种方法就会因为选择性较差不再适用。

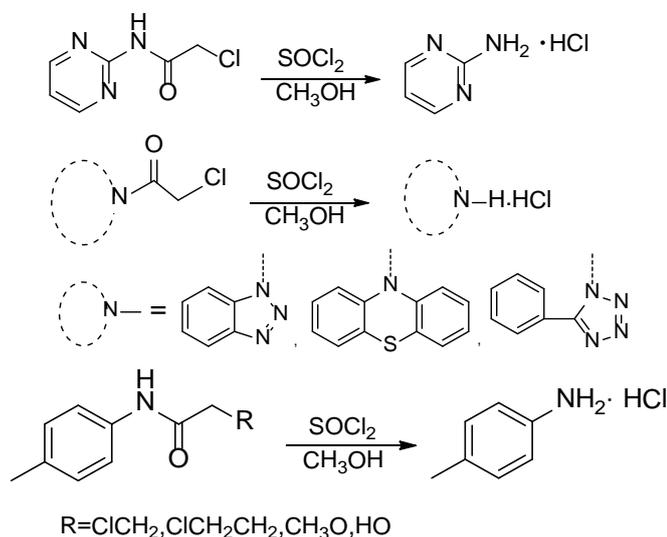
本研究室发现, 氯化亚砷-醇体系不仅可以高效的脱除 *N*-芳基脂肪酰胺(RCONHAr)的酰基, 收率高, 反应时间短, 后处理简单, 而且当芳胺环上含有醚键、酯基等基团时, 这些基团均不发生变化[24]。



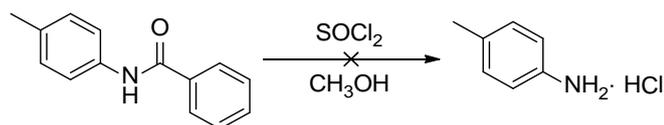
当芳胺环上同时含有胺磺酰基、羟胺酰基、烷胺酰基等基团时, 该体系可以选择性的脱除 *N*-芳基脂肪酰胺上的酰基, 而不影响其它类型酰胺基[24]。



当将芳基变为芳杂环, 氯化亚砷-醇体系也可以选择性地脱除 *N*-芳杂环基上的脂肪酰基; 当脂肪酰基从乙酰基改变为丙酰基、氯代烷酰基等时, 氯化亚砷-醇体系也可以选择性地脱除脂肪酰基, 显示了氯化亚砷-醇体系脱酰基的适用范围[24]。

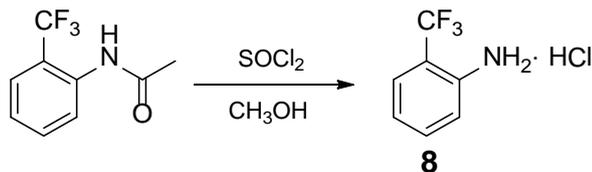


尽管氯化亚砷-醇体系脱除酰基能力很强，但将脂肪酰基变换为芳酰基如苯甲酰基，采用同样的方法却不能将芳酰基脱除[25]。



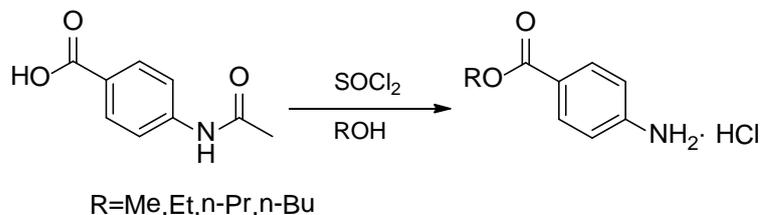
氯化亚砷-醇体系脱除 *N*-芳基脂肪酰胺的机理，应该属于酰胺的醇解过程，可能与氯化亚砷-醇体系催化羧酸酯化类似。

钼催化高效绿色合成的邻三氟甲基乙酰苯胺，是一种具有潜在高度生物活性的关键结构。有研究者采用本研究室发现的二氯化亚砷-醇体系脱除乙酰基，在 75℃ 回流 1.5 h，以 95% 的收率获得 **8** [26]。

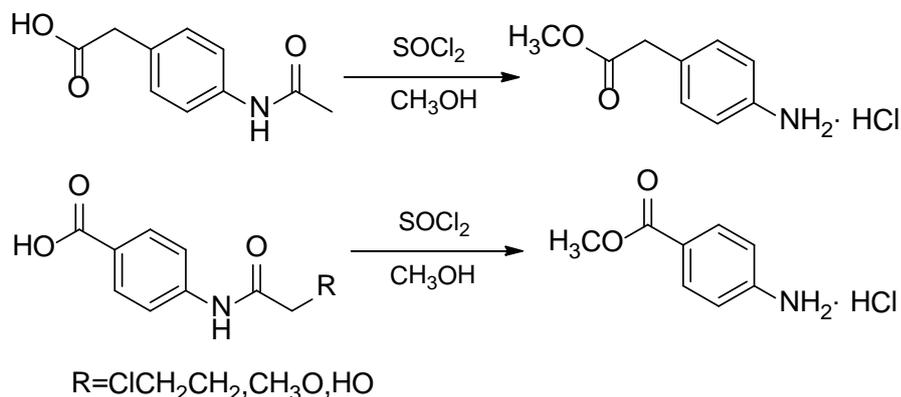


4. 氯化亚砷-醇体系的脱酰化和酯化双重作用

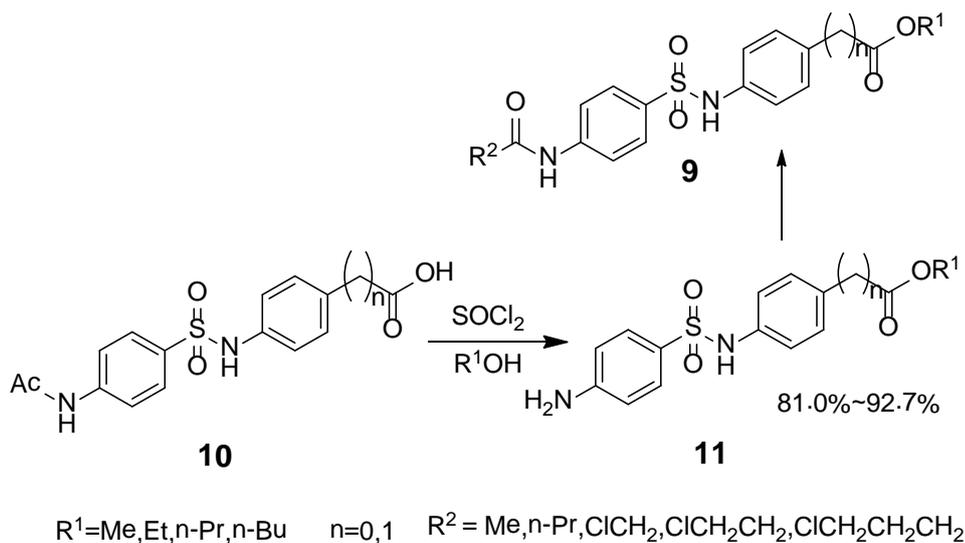
有机合成特别是药物合成过程中，有时需要将含有羧基和酰胺双官能团分子的羧基酯化、酰胺基脱酰基。若先酯化后水解，采用水溶液中的酸碱催化水解方法，一般不能选择性地保留酯基。本研究室发现，氯化亚砷-醇体系既可以简便高效的将各类羧酸酯化，也可快速方便的将 *N*-芳基脂肪酰胺脱酰基化。基于此结果，我们认为氯化亚砷-醇体系有可能一步完成含有羧基和酰胺双官能团分子的羧基酯化、酰胺基脱酰基。研究之初，我们选用对乙酰氨基苯甲酸为模型分子进行试验。实验结果显示，氯化亚砷-醇体系能将对乙酰氨基苯甲酸的羧基酯化、乙酰基脱除，反应一锅完成，而且收率很高(91%~94%) [27]。



其后, 试验了其它分子体系[28], 反应式如下:



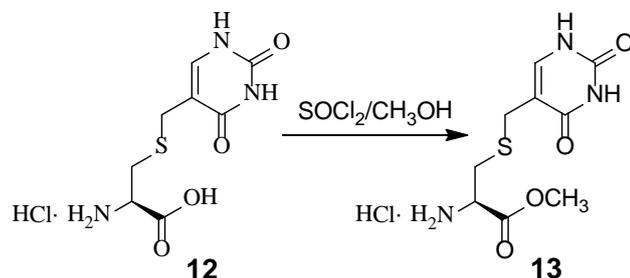
对氨基苯磺酰胺衍生物 **9** 的某些分子具有良好的抗糖尿病活性[18] [19]。为了制备 **9**, 通常需要将中间体 **10** 脱除乙酰基并将羧基酯化, 得到中间体 **11** 后再酰化引入 R^2CO , 需要 3 步才能完成合成; 而以氯化亚砷-醇体系与 **11** 相互作用, 一步即可实现羧基的酯化和乙酰基的脱除, 仅需 2 步即可完成合成[18] [19], 且反应过程中没有对磺胺基造成任何影响, 进一步证实了氯化亚砷-醇体系一步脱除 *N*-芳基脂肪酰胺的酰基并实现羧基酯化的能力, 有助于含有对氨基苯甲酸和苯磺酰胺结构单元分子的进一步结构优化。



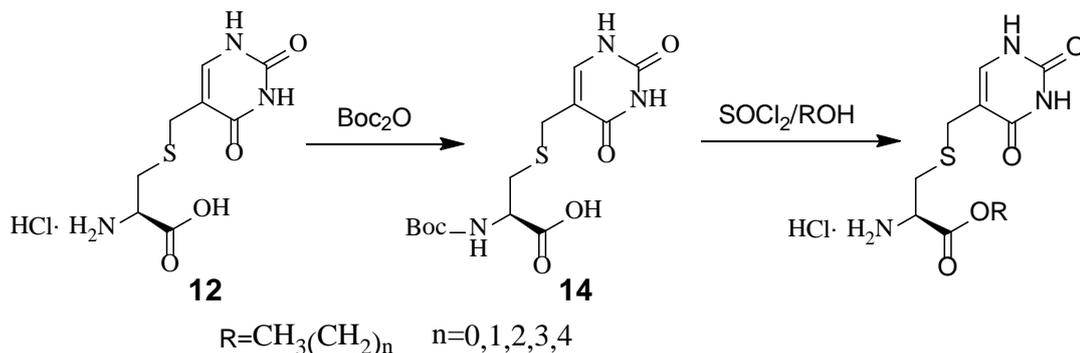
5. 氯化亚砷-醇体系的脱 Boc 保护基

氨基最常见的保护基有苄氧羰基(Cbz, Z)、苄基氧羰基(Fmoc)和叔丁氧羰基(Boc)。Boc 是脂肪氨基、氨基酸、多肽氨基的重要保护基。Boc 的引入和脱除方法很多, 常见的脱保护试剂有 TFA 体系[27]、氢卤酸体系[28] [29]、磺酸体系[27]、硅胶催化法[30]等。在有机合成过程中, 有时需要将含有羧基和 Boc 保护氨基的双官能团分子的羧基酯化、Boc 保护基脱除。据氯化亚砷与醇的作用机制以及 Boc 保护基的脱除机理可推知, 氯化亚砷-醇体系可能具有将 Boc 保护基脱除并将羧基同时酯化的能力。

S-胸腺嘧啶-*L*-半胱氨酸甲酯盐酸盐($\text{HCl} \cdot \text{H-Cys}(\text{T})-\text{OCH}_3$, **13**)是液相合成二肽-环多胺键连产物的重要单体[31]。余孝其研究组采用氯化亚砷-甲醇体系直接酯化 *S*-胸腺嘧啶-*L*-半胱氨酸盐酸盐, 仅以约 40% 的收率制得 **13** [32]。

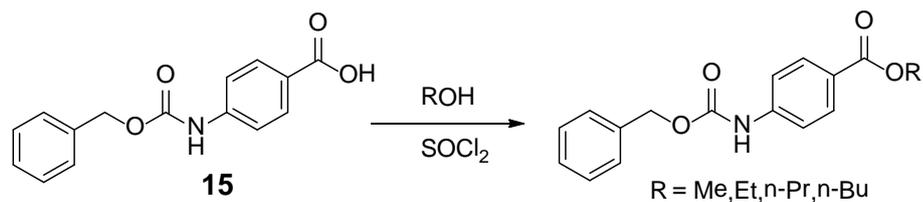


唐雪梅等认为,收率低可能是羧基裸露的 *S*-胸腺嘧啶-*L*-半胱氨酸盐酸盐 **12** 在甲醇中的溶解性较差所致。先将 **12** 游离的氨基用 Boc 保护起来(所得产物 **14** 易溶于甲醇),然后与氯化亚砷-甲醇反应,以两步反应总收率 77% 制得 **13**。这在醇溶液中溶解性较差的氨基酸的酯化提供了一种高效的新方法[33]。

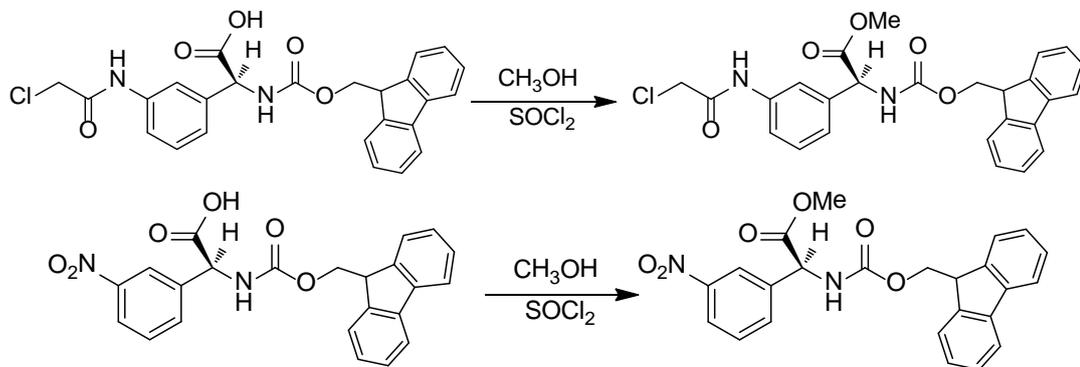


类似的方法,获得了 **12** 的乙酯、丙酯、丁酯及戊酯,单步收率 75%~90%。此方法在酯化羧基的同时,脱除了 Boc 保护基,一步实现羧基酯化和氨基脱保护基。氯化亚砷-醇体系既可以简便高效的将羧基酯化,也可以同时脱除氨基的 Boc 保护基,为某些酯基和 Boc 保护氨基共存分子的选择性反应提供了新方法。

需要说明的是,4-苄氧羰氨基苯甲酸 **15** 在氯化亚砷和醇作用下只能发生羧基酯化反应,分子中的 Cbz 保护基不受影响[25]



Fmoc 对二氯亚砷-醇体系也具有高度的稳定性[34]:



6. 结语

氯化亚砷-醇体系不仅是酯化反应的有效试剂,也可作为脱保护试剂选择使用;更重要的是,该试剂组合可作为某些分子的酯化和脱保护试剂,一步实现两个反应。文献报道最多的是氯化亚砷-醇体系的酯化作用,而脱保护、酯化脱保护联用是本实验室近年来发现并加以应用的。氯化亚砷和醇都身兼二职,实验过程简洁易行,后处理仅需减压旋蒸,高效简便;试剂价格便宜,可因加热回流而使某些溶解性不好的化合物也顺利参与反应,反应效果仍然很好。氯化亚砷具有刺激性,需在通风设备中进行使用,工业上的大量使用对设备腐蚀性较大。到目前为止,使用比较多的氯化试剂除氯化亚砷外还有草酰氯,但草酰氯价格稍微昂贵,气味更大,腐蚀性更强。因此,氯化亚砷-醇体系随着作用范围的拓展,其应用将会越来越广泛,随着工业设备的不断改进,将在工业上广泛使用。

参考文献 (References)

- [1] 刘娜,黄成军,周后元. 氯化亚砷在有机合成中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(3): 156-163.
- [2] 刘华. 氯化亚砷的开发与进展[J]. 中国氯碱, 2001(5): 22.
- [3] 张海涛. 重要的化工中间体产品——氯化亚砷[J]. 中国科技成果, 2003(20): 38-40.
- [4] Pizey, S.S. (1974) *Synthetic Reagents, Volume 1*. John Wiley & Sons. Inc., New York, 321-357.
- [5] 熊阳,夏科学,杨龙,李晟,田会会,杨大成. 对氨基苯甲酸烷基酯的简易合成[J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2013, 35(9): 1.
- [6] 杨晓章,蒋忠良,杜晓超. 药物中间体 4-羧酸乙酯哌啶的合成[J]. 精细与专用化学品, 2007, 15(8): 18-19.
- [7] Nishino, Y., Komurasaki, T., Yuasa, T., Kakinuma, M., Izumi, K., Kobayashi, M., Fujiie, S., Gotoh, T., Masui, Y., Hajima, M., Takahira, M., Okuyama, A. and Kataoka, T. (2003) Practical Large-Scale Synthesis of the 2-Aminomethylpyrrolidin-4-ylthio-Containing Side Chain of the Novel Carbapenem Antibiotic Doripenem. *Organic Process Research & Development*, **7**, 649-654. <http://dx.doi.org/10.1021/op0340412>
- [8] Kluczyk, A., Popek, T., Kiyota, T., de Macedo, P., Stefanowicz, P., Lazar, C. and Konishi, Y. (2002) Drug Evolution: *p*-Aminobenzoic Acid as a Building Block. *Current Medicinal Chemistry*, **9**, 1871-1892. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867023368872>
- [9] Hosangadi, B.D. and Dave, R.H. (1996) An Efficient General Method for Esterification of Aromatic Carboxylic Acids. *Tetrahedron Letters*, **37**, 6375-6378. [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01351-2](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(96)01351-2)
- [10] Chen, B.C., Skoumbourdis, A.P., Guo, P., Bednarz, M.S., Kocy, O.R., Sundeen, J.E. and Vite, G.D. (1999) A Facile Method for the Transformation of *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl) α -Amino Acids to *N*-Unprotected α -Amino Methyl Esters. *The Journal of Organic Chemistry*, **64**, 9294-9296. <http://dx.doi.org/10.1021/jo990311w>
- [11] 周礼江,晏菊芳,张坤,范莉,陈欣,杨大成. 含苯氧乙酰基结构单元新型酪氨酸衍生物的设计、合成与 PPAR 激动活性[J]. 药学学报, 2013(10): 1570-1578.
- [12] 刘建,晏菊芳,汪林发,范莉,杨大成. 具有抗糖尿病活性(拟)二肽分子的设计、合成及生物活性[J]. 中国科学: 化学, 2011(9): 1457-1467.
- [13] 宋霞,陈敏,孙露. 二氯亚砷-甲醇溶液中合成氨基酸甲酯盐酸盐的研究[J]. 化学试剂, 2007, 29(11): 687-688.
- [14] 戢峻,鲁尔贝,万雯婷,黎明,雷昊,丁一刚,熊家林. *L*-丝氨酸甲酯盐酸盐的合成工艺研究[J]. 化学与生物工程, 2008, 25(2): 51-53.
- [15] Bavetsias, V., Henderson, E.A. and McDonald, E. (2007) Cyclopenta[g]quinazolinone-Based Inhibitors of Thymidylate Synthase Targeting α -Folate Receptor Overexpressing Tumours: Synthetic Approaches to 4-{*N*-[(6*RS*)-2-hydroxymethyl-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6*H*-cyclopenta[g]quinazolin-6-yl]-*N*-(prop-2-ynyl)amino}benzoic acid. *Tetrahedron*, **63**, 1537-1543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.092>
- [16] Bhusari, K.P., Amnerkar, N.D., Khedekar, P.B., Kale, M.K. and Bhole, R.P. (2008) Synthesis and *in Vitro* Antimicrobial Activity of Some New 4-Amino-*N*-(1,3-Benzothiazol-2-yl) Benzenesulphonamide Derivatives. *Asian Journal of Research in Chemistry*, **1**, 53.
- [17] Hutchinson, J.H., Li, Y.W., Arruda, J.M., Baccei, C., Bain, G., Chapman, C., Correa, L., Darlington, J., King, C.D., Lee, C., Lorrain, D., Prodanovich, P., Rong, H.J., Santini, A., Stock, N., Prasit, P. and Evans, J.F. (2009) 5-Lipoxygenase-Activating Protein Inhibitors: Development of 3-[3-*tert*-Butylsulfanyl-1-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-

- (pyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimethyl-propionic Acid (AM103). *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**, 5803-5815. <http://dx.doi.org/10.1021/jm900945d>
- [18] 杨艳, 晏菊芳, 范莉, 陈欣, 蒋理, 杨大成. 含苯磺酰胺结构单元的新型苯乙酸衍生物的合成及其 PPAR 激动活性[J]. *药学报*, 2012, 47(12): 1630-1639.
- [19] 杨龙, 晏菊芳, 范莉, 陈欣, 上官瑞燕, 汪林发, 杨大成. 含有对氨基苯甲酸和苯磺酰胺结构单元的新型分子及其抗糖尿病活性[J]. *有机化学*, 2012, 32(10): 1908-1918.
- [20] Adrian, J., Font, H., Diserens, J.-M., Sánchez-Baeza, F. and Marco, M.-P. (2009) Generation of Broad Specificity Antibodies for Sulfonamide Antibiotics and Development of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Analysis of Milk Samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**, 385-394. <http://dx.doi.org/10.1021/jf8027655>
- [21] 田茂奎, 赵晋, 杨大成, 梁国祥, 李明川. 3-氯-4-氨基-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-苯磺酰胺的合成[J]. *西南大学学报: 自然科学版*, 2008, 30(5): 44.
- [22] Parker Jr., D.L., Meng, D.F., Ratcliffe, R.W., Wilkening, R.R., Sperbeck, D.M., Greenlee, M.L., Colwell, L.F., Lambert, S., Birzin, E.T., Frisch, K., Rohrer, S.P., Nilsson, S., Thorsell, A.-G. and Hammond, M.L. (2006) Triazolo-Tetrahydrofluorenones as Selective Estrogen Receptor Beta Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 4652-4656. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.05.103>
- [23] Schmidt, B., Berger, R. and Hölter, F. (2010) Functionalized Alkoxy Arene Diazonium Salts from Paracetamol. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **8**, 1406-1414. <http://dx.doi.org/10.1039/b924619c>
- [24] Wang, G.B., Wang, L.F., Li, C.Z., Sun, J., Zhou, G.M. and Yang, D.C. (2012) A Facile and Efficient Method for the Selective Deacylation of *N*-Arylacetamides and 2-Chloro-*N*-Arylacetamides Catalyzed by SOCl₂. *Research on Chemical Intermediates*, **38**, 77-89. <http://dx.doi.org/10.1007/s11164-011-0327-6>
- [25] 杨大成, 汪林发, 范莉, 王功宝, 上官瑞燕, 孙静, 李朝章, 杨龙. 氯化亚砷和醇作为 *N*-芳基脂肪酰胺或 *N*-杂环基脂肪酰胺选择性脱酰基反应试剂的应用[P]. 中国专利, CH Patent: ZL 2011100536443. 2011-03-07.
- [26] Zhang, L.S., Chen, K., Chen, G.H., Li, B.J., Luo, S., Guo, Q.Y., Wei, J.B. and Shi, Z.J. (2013) Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic C-H Bond Directed by an Acetamino Group. *Organic Letters*, **15**, 10-13. <http://dx.doi.org/10.1021/ol302814x>
- [27] 杨大成, 肖晴, 钟裕国. RGD 序列肽偶联物的研究进展[J]. *华西药理学杂志*, 2003, 18(1): 45-47.
- [28] 姚志勇, 杨大成, 范莉. O-苄基丝氨酸苄酯盐酸盐的制备方法研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2003, 13(1): 16-20.
- [29] 汪林发, 李同金, 周祖文, 田茂奎, 杨大成. 选择性聚乙二醇化赖氨酸的合成[J]. *合成化学*, 2010, 18(6): 681-685.
- [30] 张敏杰, 袁修华, 马丽, 赵剑英, 高连勋. 硅胶催化的选择性去除 *N*-Boc 保护基[J]. *高等学校化学学报*, 2007, 28(12): 2330-2332.
- [31] Wang, X.Y., Zhang, J., Li, K., Jiang, N., Chen, S.Y., Lin, H.H., Huang, Y., Ma, L.J. and Yu, X.Q. (2006) Synthesis and DNA Cleavage Activities of Mononuclear Macrocyclic Polyamine Zinc(II), Copper(II), Cobalt(II) Complexes Which Linked with Uracil. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 6745-6751. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.05.049>
- [32] Ma, L.J., Zhang, G.L., Chen, S.Y., Wu, B., You, J.S., Xia, C.Q. and Yu, X.Q. (2005) The First Synthesis of Chiral PNA Monomer-Cyclen Conjugates. *Journal of Peptide Science*, **11**, 812-817. <http://dx.doi.org/10.1002/psc.685>
- [33] Tang, X.M., Tang, G.X., Wang, H., Luo, L.F. and Yang, D.C. (2012) A Convenient and Highly Efficient Synthesis of One Kind of Peptide Nucleic Acid Monomer. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, **26**, 415-420. <http://dx.doi.org/10.4314/bcse.v26i3.10>
- [34] 苏小燕. 新型 *L*-苯甘氨酸衍生物的设计、合成及抗糖尿病活性研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学化学化工学院, 2010: 1-83.