

## 8-羧基喹唑啉酮衍生物的合成

徐玉玲, 何汀, 陈晶晶, 罗珊珊 (武汉轻工大学化学与环境工程学院, 湖北武汉 430023)

**摘要** 以2-氨基-3-甲基苯甲酸为起始原料, 经醋酸酐乙酰化、氧化、关环、取代等反应, 设计合成了一系列8-羧基-2-甲基-3-芳基(脂肪基)-4(3H)-喹唑啉酮衍生物, 所有目标化合物均测定了熔点并通过了 $^1\text{H}$  NMR和质谱结构表征。通过单晶结构测试, 发现该类化合物存在很强的氢键, 很难进一步酯化或合成酰胺。

**关键词** 喹唑啉酮; 氧化; 衍生物

**中图分类号** O626 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2017)08-0001-03

## Synthesis of 8-Carboxyquinazolinone Derivatives

XU Yu-ling, HE Ting, CHEN Jing-jing et al (School of Chemical & Environmental Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan, Hubei 430023)

**Abstract** The synthesize route of 2-methyl-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolinone-8-carboxylic acid derivatives underwent acetylation, oxidation, cyclization and substitution reactions from the starting material of 2-amino-3-methylbenzoic acid. All of the target compounds were confirmed by  $^1\text{H}$ NMR, MS and melting point. According to the result of X-ray diffraction analysis, this series compounds existed strong hydrogen bond that was very difficult for further reaction of esterification or amidation.

**Key words** Quinazolinone; Oxidation; Derivatives

喹唑啉酮类化合物因其结构的可变性和广泛的生物活性, 且合成方法多种多样, 是杂环衍生物中重要的一类化合物, 在农药和医药领域有着广泛应用<sup>[1-4]</sup>。在农药领域, 喹唑啉酮的功效主要表现在杀虫、杀菌、抗病毒等方面; 在医药领域, 喹唑啉酮的功效主要表现在抗菌、抗肿瘤、抗癌、抗HIV-1和抗结核等方面, 而且还具有退热、抗炎、催眠、抗惊厥、抗帕金森综合征、调节心血管和调节细胞及酶的活性功能。近年来, 喹唑啉酮类化合物是有机合成、医药、农药和其他精细化工领域研究开发的热点课题之一<sup>[5-8]</sup>。

喹唑啉酮类化合物具有分子量小、结构简单、活性谱广等优点。设计合成的喹唑啉酮衍生物, 不少都保留了喹唑啉酮的优点, 活性也有很大的提高。因此, 以喹唑啉酮为先导化合物, 设计、合成结构新颖的化合物, 并对其进行生物活性研究, 具有很高的药物开发价值<sup>[9-10]</sup>。鉴于此, 笔者以2-氨基-3-甲基苯甲酸为原料, 经过乙酰化、氧化、关环、取代等反应, 设计合成了一系列8-羧基喹唑啉酮衍生物, 以期筛选出具有进一步修饰潜力的医药先导化合物。

## 1 材料与方法

**1.1 材料**  $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$  NMR谱采用Mercury Plus 400 MHz核磁共振仪或者Varian VNMR 600 MHz(TMS为内标, DMSO-D<sub>6</sub>为溶剂); 质谱ESI-MS由API2000质谱仪测定; 元素分析数据由VarioELIII CHNSO型元素分析仪测定; 单晶衍射用Bruker Smart Apex CCD型X-ray单晶衍射仪; 熔点由BüCHI B-545数字熔点仪(温度计未经校正)测定。德国Heidolph MR3001型恒温加热磁力搅拌器, 瑞士BüCHI R-200型旋转蒸发仪、德国Sartorius电子天平、ZF-20D暗箱式紫外分析仪、DLSB低温冷却循环泵、SHZ-D(III)循环水式真空泵、70-1型远红外线干燥箱、点样硅胶板等仪器。试剂和溶剂如无特殊说明, 均为分析纯或化学纯。

## 1.2 方法

**1.2.1 化合物1~3的合成。**以简单易得的2-氨基-3-甲基苯甲酸为起始原料, 经醋酸酐乙酰化、氧化、关环、取代等反应, 设计合成了一系列8-羧基-喹唑啉酮衍生物, 具体合成路线见图1。

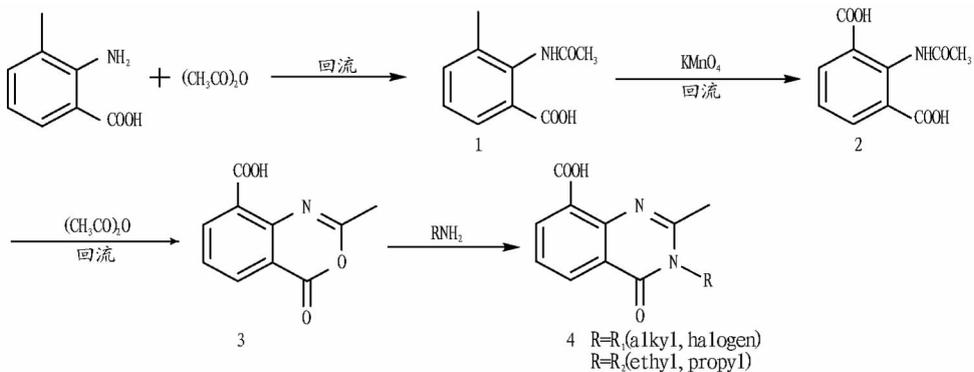


图1 喹唑啉酮衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of quinazolinone ketone derivatives

**基金项目** 湖北省教育厅科学技术研究项目(B2015004)。

**作者简介** 徐玉玲(1978—), 女, 山东肥城人, 讲师, 博士, 从事有机合成、药物设计合成及生物材料研究。

**收稿日期** 2016-12-23

**1.2.1.1 化合物1的合成。**15.100 g (100 mmol) 2-氨基-3-甲基苯甲酸与40 mL 乙酸酐于100 mL 圆底烧瓶中, 回流4.5 h至反应完全, 停止加热, 立即将热溶液(褐色)倒入

350 mL 冰水中, 溶液中出现白色絮状沉淀, 继续搅拌 10 h 后, 过滤, 干燥, 得白色固体 16.500 g, 收率为 86%。

**1.2.1.2 化合物 2 的合成。**将 9.660 g (50 mmol) 化合物 1 溶于 200 mL 水中, 升温至 80 °C, 分批缓慢加入 31.600 g  $\text{KMnO}_4$ , 待紫色消失后继续搅拌 6 h, 反应结束后溶液呈灰褐色, 趁热过滤, 上层滤渣用热水洗 2 次, 得浅黄色滤液, 冷却后, 滤液用浓盐酸酸化, 析出白色沉淀, 过滤, 干燥得白色固体 7.700 g, 产率为 70%。

**1.2.1.3 化合物 3 的合成<sup>[9]</sup>。**将 8.927 g (40 mmol) 化合物 2 与 40 mL 乙酸酐置于 100 mL 圆底烧瓶中, 加热搅拌回流 4 h 至反应完全, 减压蒸馏除去乙酸酐。加入正己烷重结晶, 得黄色固体, 过滤, 用石油醚洗 2 次, 正己烷洗 2 次, 干燥得淡黄色固体(化合物 3) 6.800 g, 收率为 83%。熔点为 211 ~ 212 °C。

**1.2.2 目标化合物 4 的合成<sup>[9]</sup>。**

**1.2.2.1 化合物 4a~4h 的合成。**在 50 mL 圆底烧瓶中加入 2.050 g (10 mmol) 化合物 3 和 10 mmol 取代苯胺化合物, 室温下搅拌 3 h 左右, 加入 50 mL 10% NaOH 溶液, 继续搅拌 4 h, 然后用浓盐酸酸化至溶液 pH 为 1~2, 静置, 过滤, 上层固体用水洗 3 次, 石油醚洗 1 次, 干燥得粗产品, 用无水乙醇重结晶, 干燥得目标产物 4a~4h。

**1.2.2.2 化合物 4i~4j 的合成。**在 50 mL 圆底烧瓶中加入 0.620 g (3 mmol) 化合物 3 和 3 mmol 脂肪胺类化合物, 加热回流 24 h 后, 加入 20 mL 水, 然后用浓盐酸酸化至溶液 pH 为 1~2, 有沉淀析出, 静置, 过滤, 上层固体用水洗 2 次, 石油醚洗 1 次, 干燥得粗产品, 用无水乙醇重结晶, 干燥得目标产物 4i~4j。

## 2 结果与分析

**2.1 目标化合物的性质** 芳胺取代喹唑啉酮化合物见图 2 和表 1, 脂肪胺取代喹唑啉酮化合物见图 3 和表 2。所有化合物收率均为中等, 这是因为得到目标化合物后, 采用乙醇进行重结晶, 损失一部分产品。在相同的后处理条件下, 当苯环上的取代基为吸电子基团如氯原子时, 产物收率偏低, 当取代基为双取代时如 4g 和 4h, 收率也偏低。这可能是因为苯环上为吸电子基或者双取代基时反应较难进行, 所以收率略微偏低。当 R 取代基为烷基如乙基或者丙基时, 合成方法与苯环取代基完全不同, 需要改为加热回流状态, 且酸化时改为盐酸, 使未反应的烷基胺形成铵盐, 便于去除。

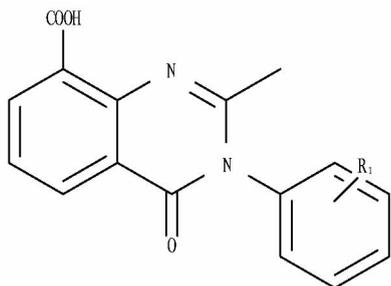


图 2 目标化合物 4a~4h 的化学结构

Fig. 2 The chemical structure of target compounds 4a~4h

表 1 目标化合物 4a~4h 的物理性质和收率

Table 1 Physical properties and yield of target compounds 4a~4h

编号 No.	R <sub>1</sub>	熔点 Melting point °C	状态 State	收率 Yield %
4a	m-Cl	282~284	白色粉末	59
4b	o-CH <sub>3</sub>	264~266	白色粉末	68
4c	m-CH <sub>3</sub>	258~259	白色粉末	75
4d	o-OCH <sub>3</sub>	271~272	灰白色粉末	66
4e	m-OCH <sub>3</sub>	243~245	灰褐色粉末	70
4f	p-OCH <sub>3</sub>	237~239	乳白色固体	62
4g	2,4-2CH <sub>3</sub>	256~258	粉红色粉末	59
4h	2,6-2CH <sub>3</sub>	212~213	白色粉末	61

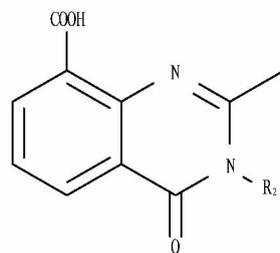


图 3 目标化合物 4i~4j 的化学结构

Fig. 3 The chemical structure of target compounds 4i~4j

表 2 目标化合物 4i~4j 的物理性质和收率

Table 2 Physical properties and yield of target compounds 4i~4j

编号 No.	R <sub>2</sub>	熔点 Melting point °C	状态 State	收率 Yield %
4i	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	222~224	白色粉末	57
4j	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	181~182	淡黄色粉末	61

目标化合物的结构表征:

4a: 3-(3-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.55 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). EI-MS ( $m/z$ ): 314.32 ( $M$ )<sup>+</sup>.

4b: 2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-3,4-dihydroquinazolin-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  15.32 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.43 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). EI-MS ( $m/z$ ): 294.20 ( $M$ )<sup>+</sup>.

4c: 2-methyl-4-oxo-3-m-tolyl-3,4-dihydroquinazolin-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  15.50 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.70 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). EI-MS ( $m/z$ ): 294.14 ( $M$ )<sup>+</sup>.

4d: 3-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  15.25 (s, 1H), 8.5 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J=7.8$  Hz,

1H), 7.49(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.31(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.17(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.26(s, 3H). EI-MS( $m/z$ ): 310.60(M)<sup>+</sup>.

4e: 3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.49(s, 1H), 8.51(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.37(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.69(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.51(t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.13(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.09(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.31(s, 3H). EI-MS( $m/z$ ): 310.39(M)<sup>+</sup>.

4f: 3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.56(s, 1H), 8.51(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.36(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.69(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.43(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.14(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.28(s, 3H). EI-MS( $m/z$ ): 310.25(M)<sup>+</sup>.

4g: 3-(2,4-dimethylphenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.37(s, 1H), 8.51(d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.38(d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.71(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.33(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.22(d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.04(s, 3H). EI-MS( $m/z$ ): 308.43(M)<sup>+</sup>.

4h: 3-(2,6-dimethylphenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52(d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 8.41(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.73(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.45-7.36(m, 1H), 7.33(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.05(s, 6H). EI-MS( $m/z$ ): 308.40(M)<sup>+</sup>.

4i: 3-ethyl-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.57(s, 1H), 8.47(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.36(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.66(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 4.13(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.76(s, 3H), 1.29(t,  $J=7.2$  Hz, 3H). EI-MS( $m/z$ ): 232.42(M)<sup>+</sup>.

4j: 2-methyl-4-oxo-3-propyl-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxylic acid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.52(s, 1H), 8.45(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.34(d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.64(t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 4.13-3.84(m, 2H), 2.76(s, 3H), 1.71(dd,  $J=15.0, 7.2$  Hz, 2H), 0.96(t,  $J=7.2$  Hz, 3H). EI-MS( $m/z$ ): 246.47(M)<sup>+</sup>.

**2.2 目标化合物的进一步衍生** 为了解目标化合物 4 的衍生能力及作为医药中间体的前景, 该研究将化合物 4 进行进一步的衍生(以 4b 为例), 使用酰化试剂将其转变为酰氯, 以便下一步合成酯或者酰胺, 并进行了二氯亚砷、草酰氯、三氯氧磷、三氯化磷、五氯化磷等与 4b 反应, 均未成功得到相应的酰氯。合成酰胺或者酯的另一种方法是使用缩合剂, 根据文献<sup>[11-12]</sup>报道, 该研究使用的缩合剂有 DCC/DMAP、EDCI/

DMAP、DIC/DMAP、HOBT/EDCI、NHS/EDCI、HOBT/EDCI 等, 使用这些缩合剂反应 3 d 后仍然未检测到新点。

所尝试的酰氯法、缩合法及微波法均未得到目标酯或者酰胺, 分析无法得到目标物的原因可能有以下几个方面: ①生成酯的位阻比较大, 用一般的方法无法完成。②酸的羧基和邻位上的氮形成很强的氢键, 使得酰氯难以形成从而难以合成相应的酯。③苯环上有吸电子取代基时, 酰氯反应较难进行。因此, 继续对化合物 4b 的结构进行研究。

**2.3 化合物 4b 的单晶衍射分析** X-ray 单晶衍射试验在 Bruker Smart Apex CCD 型 X-ray 单晶衍射仪上进行, 采用经石墨单色化的 Mo-K $\alpha$  射线为入射光, 波长为 0.710 73 Å。衍射试验是在  $T=298$  K 下进行的。选择尺寸合适的单晶进行衍射试验。结构用直接法结合 Fourier 合成解出。所有原子坐标均由理论加氢确定, 修正采用“骑”母原子模式精修。

根据 IUPAC 给出的氢键准则: 分子内氢键必须具备形成氢键的必要条件, 还要具有特定的条件, 例如: 形成平面环, 环的大小以五或六元环最稳定, 形成的环中没有任何的扭曲。O—H $\cdots$ N 之间的二面角是直线或接近 180°。氢键越强, H $\cdots$ N 距离越短。由图 4 可知, 化合物 4b 的单晶衍射显示分子内形成很强的氢键, N1 与 O1 上氢原子间距离仅为 1.77 Å。N1 和 O1 上氢原子几乎形成一条直线, 由 N1、C1、C2、C7、O1 及其氢原子等形成稳定的平面五元环结构, 所以整个分子具有很强的分子内氢键, 这也是这一类化合物难以进行酯化或者酰化反应的一个重要原因。

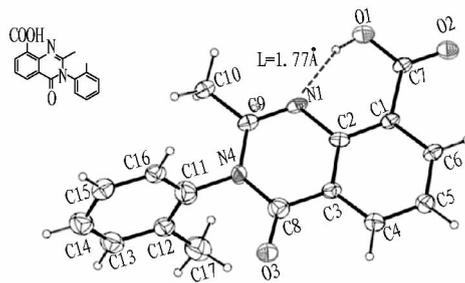


图 4 化合物 4b 的分子结构和晶体结构

Fig. 4 Molecular structure and crystal structure of compound 4b

氢键在成键方向的最优选择影响晶体的结构堆积模式。图 5 为化合物 4b 的结构堆积模式, 可见整个喹唑啉酮结构为一个平面, 由氮原子连接的邻甲基苯环与这个平面形成一个夹角为 77°的二面角。因此, 分子的堆积模式为平面层状结构。

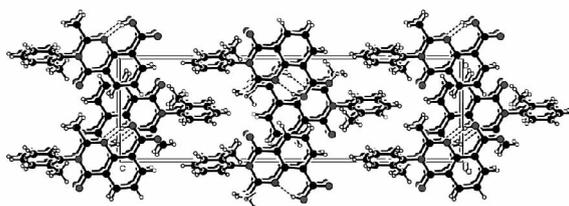


图 5 化合物 4b 的结构堆积模式

Fig. 5 Structure accumulation pattern of compound 4b

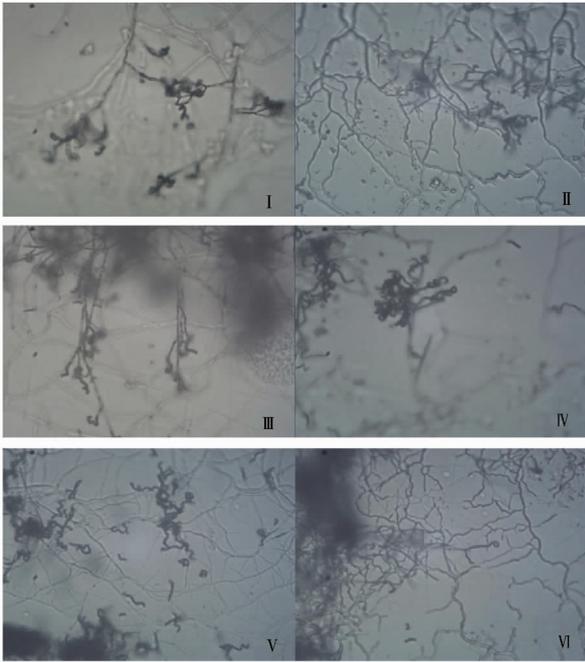


图2 放线菌菌丝的形态特征观察

Fig. 2 The observation on the mycelial morphological characteristics of actinomycetes

(2)放线菌为革兰氏阳性菌,肽聚糖含量多,且交联程度高,因此其细胞壁不易破裂。破裂细胞壁有多种方法,包括液氮研磨法、酶解法、研钵研磨法等。该研究中采用液氮快速研磨法,并且在提取的过程中加入溶菌酶,加速了放线菌细胞壁的破碎,DNA释放完全,提取效果非常好。此外,在试

(上接第3页)

### 3 结论

以简单易得的2-氨基-3-甲基苯甲酸为起始原料设计合成了一系列8-羧基-2-甲基-3-芳基(脂肪基)-4(3H)-噻唑啉酮衍生物,所有目标化合物均测定了熔点并通过了<sup>1</sup>H NMR和质谱结构表征。

通过单晶结构测试,发现该类化合物存在很强的分子内氢键,所以很难进一步合成酯或酰胺。

### 参考文献

- [1] EL-BAYOUKI K A H M, BASYOUNI W M, MOHAMED Y A F, et al. Novel 4(3H)-quinazolinones containing biologically active thiazole, pyridinone and chromene of expected antitumor and antifungal activities[J]. Euro J Chem, 2011, 2(4): 455-462.
- [2] XU Y L, LIN H Y, CAO R J, et al. Pyrazolone-quinazolinone hybrids: A novel class of human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(19): 5194-5211.
- [3] AVALLONE A, DIGENNARO E, SILVESTRO L, et al. Targeting thymidylate synthase in colorectal cancer: Critical re-evaluation and emerging therapeutic role of raltitrexed[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(1): 113-129.
- [4] RIVERO I A, ESPINOZA K, SOMANATHAN R. Syntheses of quinazoline-

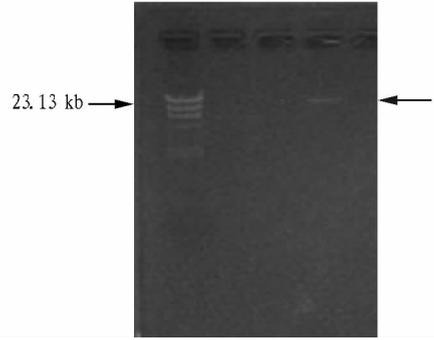


图3 放线菌总DNA的琼脂糖凝胶电泳结果

Fig. 3 The results of agarose gel electrophoresis for total DNA from actinomycetes

验中研磨时间不易掌握,若研磨时间过短会使细胞内的DNA不能充分释放,获得的DNA量少,影响试验结果;若研磨时间过长,容易导致DNA片段破裂与降解等。因此,研钵要预冷,研磨时间最好控制在2 min以内。

### 参考文献

- [1] 蒋云霞,郑天凌,田蕴.红树林土壤微生物的研究:过去、现在、未来[J].微生物学报, 2006, 46(5): 848-851.
- [2] 张永光,李文均,张忠泽,等.碱性环境中的放线菌的生物学研究[J].微生物学通报, 2003, 30(1): 73-76.
- [3] 黄亦君.发生学视野下的贵州红色文化[J].理论与当代, 2012, 24(5): 21-25.
- [4] 郭斌,吴晓磊,钱易.提高微生物可培养性的方法和措施[J].微生物学报, 2006, 46(3): 504-507.
- [5] 安德荣,慕小倩,刘翠娟,等.土壤拮抗放线菌的分离和筛选[J].微生物学杂志, 2002, 22(5): 1-3.
- [6] 安德荣,慕小倩,赵文军,等.土壤放线菌分离中抑制剂的应用研究[J].西北农业学报, 2002, 11(1): 106-108.

2,4-dione alkaloids and analogues from Mexican *Zanthoxylum species* [J]. Molecules, 2004, 9(7): 609-616.

- [5] BOYLES D C, CURRAN T T, PARLETT R V. Electrophilic N-amination of two quinazoline-2,4-diones using substituted (nitrophenyl) hydroxylamines [J]. Org Process Res Dev, 2002, 6(3): 230-233.
- [6] LI J R, CHEN X, SHI D X, et al. A new and facile synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones [J]. Org Lett, 2009, 11(6): 1193-1196.
- [7] LI Y X, LUO Y P, XI Z, et al. Design and syntheses of novel phthalazin-1(2H)-one derivatives as acetohydroxyacid synthase inhibitors [J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(24): 9135-9139.
- [8] ZAYED M F, HASSAN M H. Synthesis and biological evaluation studies of novel quinazolinone derivatives as antibacterial and anti-inflammatory agents [J]. Saudi Pharm J, 2014, 22(2): 157-162.
- [9] 罗铁军,李正名,赵卫光,等.2-甲基-3-芳基-7-(5,5-二甲基-3-酮-1-环己烯-1-基)甲酸酯-4(3H)-噻唑啉酮的合成[J].有机化学, 2002, 22(10): 741-745.
- [10] TRIPATHY, PRADEEP K. Microwave irradiated one flask synthesis of 2,3-disubstituted quinazolin-4-ones [J]. Journal of the institution of chemists, 2003, 75(6): 179-180.
- [11] MALHOTRA S, KOUL S K, SHARMA R L, et al. Studies on some biologically active azepinoquinazolines: Part I. An approach to potent bronchodilatory compounds [J]. Organic chemistry including medicinal chemistry, 1988, 27(10): 937-940.
- [12] EL-FAHAM A, ALBERICIO F. Peptide coupling reagents, more than a letter soup [J]. Chem Rev, 2011, 111(11): 6557-6602.