

文章编号: 1674-2869(2019)05-0429-06

# 双取代酰肼润滑油添加剂的合成及其性能

左波, 马晓旭, 周政虎, 吴莉\*

武汉工程大学化学与环境学院, 湖北 武汉 430205

**摘要:** 为了发现新型环境友好型润滑油添加剂, 以格氏法、羧基化、酰肼化和亲核取代反应首次制备了11种  $N', N'$ -双取代酰肼化合物。并采用 FTIR、 $^1\text{H}$ NMR 和 MS 对其结构进行了表征。并将其作为偏苯三酸酯的润滑油添加剂, 利用微摩擦试验机分别测试其质量分数1%的添加量时98 N载荷下的摩擦学性能, 结果表明:  $N', N'$ -双取代酰肼化合物具有显著的减摩抗磨作用, 添加  $N', N'$ -二丁基戊酰肼、 $N', N'$ -二(2-乙基己基)戊酰肼、4-甲基- $N', N'$ -二对甲基苯甲酰肼、4-甲基- $N', N'$ -二乙基苯甲酰肼的偏苯三酸酯的摩擦系数均低于无添加的偏苯三酸酯, 添加  $N', N'$ -二乙基戊酰肼的偏苯三酸酯的摩擦系数下降趋势最大, 达最小值0.051 2; 在偏苯三酸酯中添加11种酰肼类化合物的偏苯三酸酯的钢球体积磨损量均低于无添加的偏苯三酸酯, 其中添加  $N', N'$ -二(2-乙基己基)苯甲酰肼的偏苯三酸酯的钢球体积磨损量最小; 比无添加的偏苯三酸酯减少了87.13%, 有望成为绿色高效的减摩抗磨润滑油添加剂。

**关键词:** 酰肼; 合成; 润滑油添加剂; 摩擦; 磨损

**中图分类号:** TH117.2      **文献标识码:** A      **doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2019.05.004

## Synthesis and Properties of Disubstituted Hydrazide Lubricant Additives

ZUO Bo, MA Xiaoxu, ZHOU Zhenghu, WU Li\*

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

**Abstract:** To find new environment-friendly lubricant additives, eleven  $N', N'$ -disubstituted hydrazide compounds were firstly prepared via format method, carboxylation, hydrazide reaction, and nucleophilic substitution reaction. Their structures were characterized by Fourier-transform infrared spectrometry, proton nuclear magnetic resonance spectrometry and mass spectroscopy. Their tribological properties as lubricant additives with the addition of 1% into trimellitic acid esters were also tested under the load of 98 N by a microtribometer. The results show that the  $N', N'$ -disubstituted hydrazide compounds has a significant antifriction and antiwear effects, and the friction coefficients of Trimellitate (TMT) with addition of  $N', N'$ -dibutylpentanohydrazide,  $N', N'$ -bis(2-ethylhexyl)pentanoylhydrazide, 4-methyl- $N', N'$ -di-p-methylbenzohydrazide and 4-methyl- $N', N'$ -diethylbenzoylhydrazide are lower than those of TMT without addition, the friction coefficients of TMT with addition of  $N', N'$ -diethylpentanohydrazide exhibit the biggest downward trend to the minimum value of 0.051 2. The wear volume losses of the steel balls in TMT with addition of the eleven hydrazide compounds are all lower than those without addition. The wear volume loss of the steel ball in TMT with addition of  $N', N'$ -bis(2-ethylhexyl)benzoyl hydrazide is the smallest, which reduces 87.13% compared with that without addition. It is expected to be a green and efficient antifriction lubricant additive.

**Keywords:** hydrazide; synthesis; lubricating oil additive; friction; wear

收稿日期: 2019-04-17

基金项目: 国家自然科学基金(51675395)

作者简介: 左波, 硕士研究生。E-mail: 1097454802@qq.com

\*通讯作者: 吴莉, 博士, 教授。E-mail: wu88888li@163.com

引文格式: 左波, 马晓旭, 周政虎, 等. 双取代酰肼润滑油添加剂的合成及其性能[J]. 武汉工程大学学报, 2019, 41(5): 429-434.

润滑油是现代工业和国防工业运转的血液,而润滑油添加剂则是各种高级润滑油的精髓,是提高润滑油性能的关键<sup>[1]</sup>。润滑油同时也是众多类型交通工具、工业设备上用来降低摩擦磨损,维持机械及零件正常运转的液体或半固体润滑剂,主要的作用是润滑,同时还有冷却、防锈、洁净、密闭和缓冲等作用<sup>[2-4]</sup>。润滑油是作用在两个相对运动的物体之间,可以降低两物体因往复运动而产生的磨擦与磨损。润滑油是由基础油和润滑油添加剂两部分组成。润滑油的主要成分是基础油,决定着润滑油的基础性能,而添加剂则可修饰和增强基础油某些方面性能的不足,得到某些新的性能,是润滑油的基本组成部分<sup>[5-8]</sup>。为了控制污染,欧美国家已经对机械工业润滑油提出了新的要求,即:低(或无)硫、低(或无)磷、低(或无)灰分其目的是提倡使用环境友好型润滑油添加剂<sup>[9-10]</sup>。研究表明,烷基酰肼化合物能够被用作无灰分、无磷抗磨减摩润滑油添加剂<sup>[11]</sup>。

关于烷基双取代烷酰肼化合物的合成已经有文献报道<sup>[12]</sup>,通过烷酰肼与卤代烃在碱性条件下发生亲核取代反应一步合成烷基双取代烷酰肼;肼化合物表现出各种类型的生物活性早期研究中主要作为潜在的镇痛药<sup>[13-15]</sup>。本文主要通过以芳香酰肼为原料与碘代烃一步合成双取代的芳香酰肼,尽管该方法的产率较低但是操作步骤简易。以及以烷基碘代烃为原料经格式试剂、羧基化、酰肼化反应得到烷基酰肼,再以烷基酰肼与烷基碘代烃反应一步合成烷基双取代的烷基酰肼。通过傅里叶变换红外光谱仪(Fourier transform infrared spectrometer, FTIR)、核磁共振氢谱(proton nuclear magnetic resonance, <sup>1</sup>HNMR)和质谱(mass spectrum, MS)等手段对目标化合物进行了结构表征,并测试了其抗磨减摩性能,旨在发现新型环境友好型润滑油添加剂。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

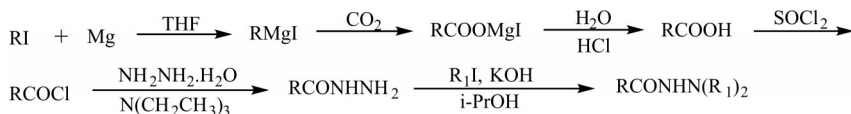
甲苯、苯甲酰肼、对甲基苯甲酰肼和苯甲酰肼(分析纯,武汉格奥化学技术有限公司);碘代正丁烷、异丙醇、氢氧化钾、碘乙烷、溴代异辛烷、无水

乙醚、四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF)、碘、水合联氨、溴代正丁烷、二氯亚砷、*N,N*-二甲基甲酰胺(*N,N*-dimethylformamide, DMF)和三乙胺(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);氮气(99.9%)、氧气(99.9%)、二氧化碳(99.9%)(武汉翔云工贸有限责任公司)。

DPX300型核磁共振仪(德国Bruker公司); Nicolet 6700型傅里叶红外光谱仪(美国ThermoFisher公司), RY-1型熔点仪(天津市天分分析仪器厂)。

### 1.2 润滑油添加剂的合成

**1.2.1 烷基双取代烷酰肼合成** 烷基双取代烷酰肼合成路线如图1所示,具体实验步骤如下:在500 mL三颈烧瓶中加入0.125 mol镁屑,0.005 g碘,20 mL四氢呋喃,在恒滴漏斗中加入0.125 mol碘代烃,180 mL THF,抽真空于氮气保护后,开始加热搅拌,温度为70 ℃,滴入1/6~1/8的碘代烃的THF溶液,待格式试剂引发后慢慢滴加恒滴漏斗中的液体,滴完后开始加热,反应2~3 h。再将制得的格式试剂,倒入另一个500 mL的三颈烧瓶中,放入低温恒温搅拌反应浴中温度设置在-10~5 ℃,待体系温度冷却至0 ℃以下后通入CO<sub>2</sub>搅拌,直至反应不再放热为止。再将反应液倒入200 mL冷水中,减压浓缩掉2/3体积的THF,用3 mol/L的HCl溶液至pH=1为止,在液体的上层存在的黄色液体即为羧酸,最后分液。在100 mL烧瓶中加入0.03 mol羧酸,15 mL甲苯,2滴DMF,搅拌后再加入0.09 mol SOCl<sub>2</sub>再加热至80 ℃回流,2 h后,减压浓缩甲苯。在50 mL三颈烧瓶中加入5 mL水合联氨,4.2 mL三乙胺,再将得到的酰氯浓缩液加入5 mL二氯甲烷于恒滴漏斗中,在-5~0 ℃下搅拌滴入酰氯浓缩液,10 min后于室温下搅拌10 min,浓缩有机相,粗产品使用柱色谱分离得到未取代的烷基酰肼。在250 mL烧瓶中加入0.02 mol酰肼,100 mL异丙醇至溶解,加入2.24 g KOH固体搅拌,滴入0.06 mol的碘代烃,30 mL甲苯,用薄层色谱法检测反应进度,于90 ℃下反应48 h。浓缩有机相,粗产品溶于二氯甲烷后用水及饱和碳酸氢钠溶液洗3次再分液,用无水硫酸钠干燥后,浓缩有机相再使用柱色谱分离分别得到二取代的烷酰



注: R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>3</sub>

图1 烷基双取代烷酰肼合成路线

Fig. 1 Synthesis route of alkyl disubstitutedalkanoyl hydrazide

胼 1a~1f。

**1.2.2 双取代芳酰肼的合成** 双取代芳酰肼合成路线如图2所示,具体实验步骤如下:在250 mL烧瓶中加入0.02 mol芳香酰肼,100 mL异丙醇至溶解,加入2.24 g KOH固体搅拌,滴入0.06 mol的碘

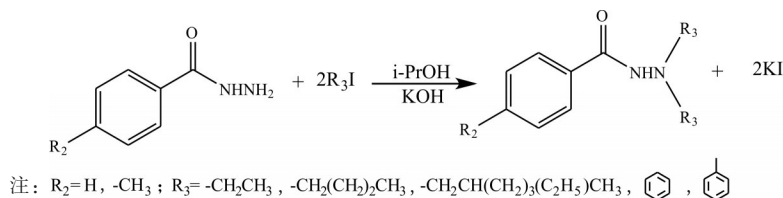


图2 双取代芳酰肼的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of disubstituted aromatic hydrazide

### 1.3 微摩擦试验

利用 UMT-3 型微摩擦试验机(德国布鲁克公司)分别测试以 11 种酰肼化合物作为偏苯三酸酯(trimellitate, TMT)的润滑油添加剂的摩擦磨损性能,并同时与无添加剂的润滑基础油的摩擦磨损性能对比;试验时,使用日本精工株式会社生产的 51103 型止推球轴承的一个钢球(直径为 4.45 mm)作为静磨具,钢球的材质为 52110 轴承钢,其硬度为 63HRC,钢球的表面粗超度  $R_a$  为  $0.020\text{ }\mu\text{m}$ ;与钢球配对的是同套轴承中的光滑圆环(圆环的平表面),它的材料也是 52100 轴承钢,硬度为 62HRC,它的表面粗超度  $R_a$  为  $0.749\text{ }\mu\text{m}$ 。圆环作为旋转运动的盘磨具,以  $50\text{ r/min}$  的转速旋转,环形摩擦路径的半径为  $11.5\text{ mm}$ 。试验载荷通过球试件的中心线垂直施加,载荷为  $98\text{ N}$ ,试验历时  $1\text{ h}$ ,待测添加剂分别以质量分数  $0.1\%$  加入 TMT 基础油中配制成试样液体。将待测试样液体盛入特制的圆环夹持器附带的油池中,试验时球-盘摩擦副的摩擦表面完全浸入试验液体中,试验在室温下进行。试验过程中,摩擦系数(friction coefficient)由电脑自动记录,试验结束后,作为动试件盘的磨损量,不被测量;在读数显微镜下测量试验钢球(静磨具件)的磨斑直径,并根据球缺公式计算球的磨损体积损失(wear volume loss)。计算公式如下:

$$V = \frac{\pi h^2}{3}(3R_1 - h) \text{ , } h = R_1 - \sqrt{R_1^2 - R_2^2}$$

$R_1$ : 试验钢球半径(2.225 mm);  $R_2$ : 磨斑半径。

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成路线的选择

本文以格氏法、羧基化、酰肼化和亲核取代反应首次制备了 11 个  $N',N'$ -双取代酰肼化合物,相

代烃, 30 mL 甲苯, 用薄层色谱法检测反应进度, 于 90 ℃ 下反应 48 h。浓缩有机相, 粗产品溶于二氯甲烷后用水及饱和碳酸氢钠溶液洗 3 次再分液, 用无水硫酸钠干燥后浓缩有机相再使用柱色谱分离分别得到二取代芳酰肼 2a-2e。

关表征数据见表1和表2。烷基二取代烷酰肼和二取代芳酰肼都能够以酰肼为原料与卤代烃发生亲核取代反应合成。其中在如图1所示的合成路线中烷酰肼与卤代烃在缚酸剂KOH的作用下能够一步合成烷基双取代烷酰肼1a-1f,该方法操作简单,产率较高。另一方面,本文采用图2方法合成了2a-2e,其中以芳酰肼与芳卤代烃合成了2a,因为采用芳卤代烃中芳卤键结合最弱的碘代烃与芳酰肼反应后,生成的芳基能够与酰肼基团形成共轭大 $\pi$ 键体系,从而增加了产物分子的稳定性。

## 2.2 摩擦磨损分析

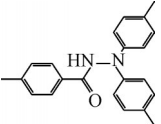
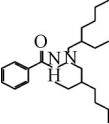
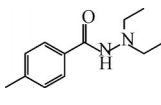
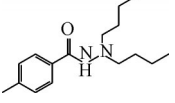
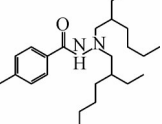
将 1a-1f 和 2a-2e 润滑油添加剂分别以质量分数 0.1% 加入常用工业酯类基础油 TMT 中, 然后分别进行相应的摩擦学性能试验, 得到如图 3 所示摩擦系数随时间变化曲线。由图 3 可以看出添加 1a、1d、2a、2c 的 TMT 的摩擦系数始终比无添加剂的 TMT 低, 添加 1b 的 TMT 的摩擦系数与无添加剂的 TMT 比较接近, 添加 1c、1e、1f、2e 的 TMT 的摩擦系数基本上也比无添加剂的 TMT 低, 而且 TMT+1c 摩擦系数下降趋势较快, 达到摩擦系数最低值 0.051 2。添加 TMT+2d 的摩擦系数在 1 200~2 700 s 之间波动较大, 添加 TMT+2b 的摩擦系数在 400~900 s 时波动较大, 900 s 后下降很快, 低于 TMT, 且达到其摩擦系数最低值。

不同添加剂在TMT体系中微摩擦试验后钢球的磨斑直径见表3,其体积磨损量如图4所示。TMT+1a、TMT+1b、TMT+1c、TMT+1d、TMT+1e、TMT+1f、TMT+2a、TMT+2b、TMT+2c、TMT+2d、TMT+2e的体积磨损量均小于TMT,其中TMT+2b的体积磨损量最小为0.000 511 mm<sup>3</sup>,是无添加剂的TMT的12.89%。

表 1 化合物 1a-1f 的相关数据  
Tab. 1 Characterization data of compounds 1a-1f

化合物	结构式	核磁共振氢谱	质谱	IR (KBr)	熔点 / ℃	外观	产率 / %
1a		$\delta$ 8.27 , 7.81 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (t, 1H), 1.93 (t, 2H), 1.41 (dd, 2H), 1.23 (dd, 10H), 0.92 ~ 0.66 (m, 9H).	229.33 [M+H] <sup>+</sup>	3 240(NH), 1 662 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	浅黄色 油状液体	80
1b		$\delta$ 8.24 , 7.72 (s, 1H), 2.74 ~ 2.55 (m, 4H), 2.27 (dd, 1H), 2.03 ~ 1.90 (m, 1H), 0.98 ~ 0.84 (m, 9H))	145.75 [M+H] <sup>+</sup>	3 217(NH), 1 667 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油 状液体	68
1c		$\delta$ 8.26 , 7.71 (s, 1H), 2.76 ~ 2.52 (m, 3H), 2.27 (t, 1H), 1.96 (t, 1H), 1.51 ~ 1.31 (m, 2H), 1.21 (dd, 7.4 Hz, 2H), 1.00 ~ 0.70 (m, 9H).	173.33 [M+H] <sup>+</sup>	3 215(NH), 1 665 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油 状液体	57
1d		$\delta$ 2.58 (d, 1H), 2.38 (dd, 3H), 2.30 ~ 2.16 (m, 2H), 1.48 ~ 0.96 (m, 22H), 0.95 ~ 0.62 (m, 15H)	341.85 [M+H] <sup>+</sup>	3 247(NH), 1 660 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油 状液体	51
1e		$\delta$ 8.26 , 7.79 (s, 1H), 2.57 (dd, 4H), 2.26 (dd, 1H), 1.94 (dd, 1H), 1.25 (dd, 8H), 0.92 (dt, 3H), 0.81 (dt, 6H).	201.64 [M+H] <sup>+</sup>	3 226(NH), 1 662 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油 状液体	64
1f		$\delta$ 8.41 , 7.97 (s, 1H), 2.54 (d, 4H), 2.12 ~ 1.94 (m, 2H), 1.39 (d, 18H), 0.98 (ddd, 15H)	313.58 [M+H] <sup>+</sup>	3 245(NH), 1 667 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油 状液体	40

表2  化合物2a-2e的相关数据  
Tab. 2  Characterization data of compounds 2a-2e

化合物	结构式	核磁共振氢谱	质谱	IR (KBr)	熔点 / °C	外观	产率 / %
2a		$\delta$ 11.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, 3H), 7.62 (d,3H), 7.31 (dd, 5H), 2.37 (d, 9H)	275.92 [M-C4H8] <sup>+</sup>	3 205(NH), 1 637 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	205~208	白色固体	13
2b		$\delta$ 8.99 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.49 ~ 7.38 (m, 1H), 7.33 (dd, 2H), 2.63 (d,4H), 1.47 ~1.06 (m, 18H), 0.85 ~ 0.59 (m, 12H)	361.84 [M+H] <sup>+</sup>	3 229(NH), 1 650 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油状液体	68
2c		$\delta$ 8.85 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 2.78 (dd, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.01~ 0.77 (m, 6H)	207.32 [M+H] <sup>+</sup>	3 237(NH), 1 650 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	125~128	白色固体	64
2d		$\delta$ 8.86 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (d, 8H), 0.81 (d, 6H)	263.80 [M+H] <sup>+</sup>	32 471(NH),1 647 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	93~95	白色固体	28
2e		$\delta$ 7.60 (t, 2H), 7.16 (d,2H), 2.85 ~ 2.70 (m, 4H), 2.36 (d,3H), 1.44 ~1.05 (m, 18H), 0.90 ~ 0.83 (m, 12H)	375.57 [M+H] <sup>+</sup>	3 238(NH), 1 645 (CO, amide) cm <sup>-1</sup>	/	黄色油状液体	60

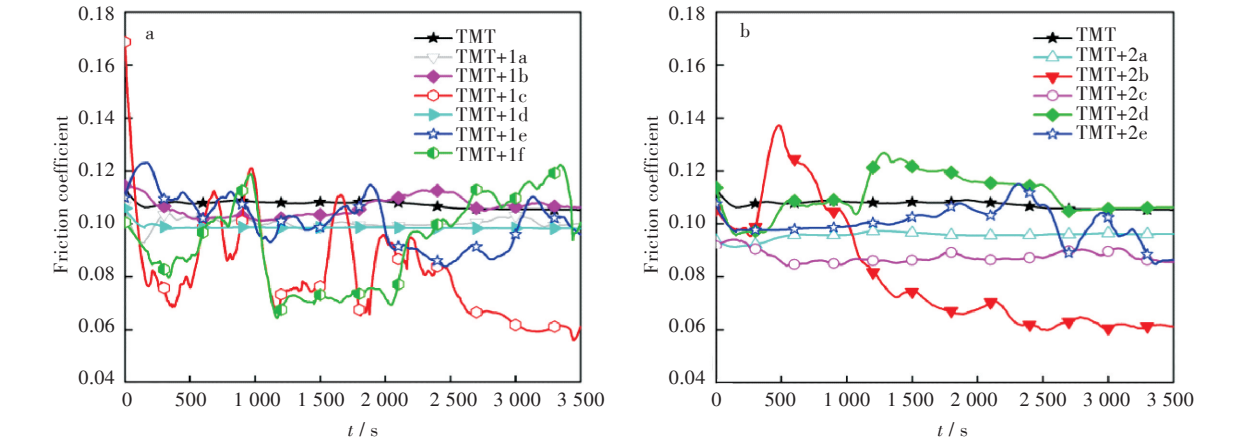


图3  不同添加剂(a) 1a-1f 和 (b) 2a-2e在TMT中的摩擦系数曲线  
Fig. 3  Friction coefficient curves of different additives including (a) 1a-1f and (b) 2a-2e in TMT.



表 3 化合物的磨斑直径及磨损体积

Tab. 3 Wear scar diameters and wear volume losses of compounds

编号	TMT	1a	1b	1c	1d	1e	1f	2a	2b	2c	2d	2e
磨斑直径 / mm	0.650	0.478	0.485	0.482	0.478	0.425	0.437	0.458	0.390	0.453	0.437	0.467

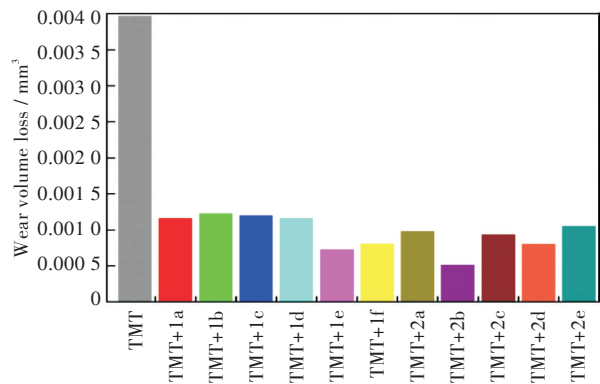


图 4 不同添加剂钢球的体积磨损量

Fig. 4 Wear volume losses of steel balls with different additives

3 结 语

本文选取合适的酰肼与卤代烃经亲核取代反应合成了11个新的*N',N'*-双取代酰肼类化合物;并将这11个酰肼类化合物分别作为TMT润滑油添加剂,用微摩擦试验机测试其摩擦磨损性能。通过以芳香酰肼为原料与碘代烃一步合成双取代的芳香酰肼是可行的,产率有待进一步提高。酰肼类化合物作为润滑油添加剂具有显著的抗磨减摩作用,其中添加*N',N'*-二丁基戊酰肼、*N',N'*-二(2-乙基己基)戊酰肼、4-甲基-*N',N'*-二对甲基苯甲酰肼和4-甲基-*N',N'*-二乙基苯甲酰肼的摩擦系数均始终低于无添加的TMT,*N',N'*-二乙基戊酰肼的摩擦系数最低可达0.051 2;11个酰肼类化合物作为TMT添加剂的钢球体积磨损量均低于无添加的TMT,其中*N',N'*-二(2-乙基己基)苯甲酰肼添加剂的钢球体积磨损量最小。比TMT减少了87.13 %,有望成为绿色高效的减摩抗磨润滑油添加剂。

参考文献

[1] 张浩,涂政文. 含氮硼酸酯的合成及其在菜籽油中摩擦学性能研究[J]. 武汉工程大学学报, 2008,30(2): 43-46.

[2] 傅晶,左波,吴莉. 新型人工关节材料UHMWPE中添加剂结构的研究[J]. 武汉工程大学学报, 2018,40(2):169-168.

[3] 焦体,胡文云,唐志辉. 蓖麻油酸三羟甲基丙烷酯的合

成工艺条件及性能[J]. 武汉工程大学学报, 2012,34(2):34-37.

[4] 徐建生,夏会芳,周红星. 纳米铜作润滑油添加剂的性能研究[J]. 武汉工程大学学报, 2008, 30(2): 105-107.

[5] BURTZ W J, OPPELT J. Lubdcating effectiveness of oil soluble additives and molybdenum sulfide dispersed in mineraloil[J]. Lubrication Engineering, 1980, 36(10): 579-585.

[6] 唐丽娜,游碧龙,刘群. 润滑油精制装置腐蚀原因的油品分析[J]. 武汉工程大学学报, 2012, 34(4):47-52.

[7] DONG J X, CHEN G X, LUO X M, et al. A new concept formation of permeating layers from nonactiveanti wear additives[J]. Lubrication Engineering, 1194,50(1): 17-22.

[8] 杨广彬,田雨,张金峰. 含氮杂环硼酸酯添加剂的合成及其摩擦学性能[J]. 摩擦学学报, 2012, 32(4): 384-389.

[9] SLINEY H E. Solid lubricant matiefials for high tempenware—a review [J]. Tribology International, 1982,15(5):303-315.

[10] GAO X L , LIU D H , SONG Z , et al. Isosteric design of friction-reduction and anti-wear lubricant additives with less sulfur content[J]. Friction, 2018, 6(2):164-182.

[11] THEODORE E, NALESNIK, HOPEWELL J, et al. Alkyl hydrazide additives for lubricants: US, 6667282B2 [P]. 2003-10-23.

[12] BATUEVA T, ANIKINA L, GUSEV V, et al. Synthesis and analgesic activity of *N', N'*-dialkylhydrazides of aliphatic carboxylic acids [J]. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2010, 44(4):192-194.

[13] SPIKES H. Low- and zero-sulphated ash, phosphorus and sulphur anti-wear additives for engine oils [J]. Lubrication Science, 2008,20(2): 103-136.

[14] KUMAR S, KUMAR P, MAEWAHA R K, et al. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of propionic acid derivatives [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2017, 10(6):S881-S893.

[15] KHAN K M, RASHEED M, ULLAH Z, et al. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of some hydrazides and their analogues [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, 11(7):1381-1387.