

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

11-Mercaptoundecyl amine 之合成

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：CNAC-91-09

執行期間：91年1月1日至91年12月31日

計畫主持人：汪文忠 副教授

共同主持人：

計畫參與人員：易筑宣、李鈺婷 學生

執行單位：醫藥化學系

中華民國 92 年 2 月 27 日

11-Mercaptoundecyl amine 之合成

易筑宣^a、李鈺婷^a、汪文忠*

*嘉南藥理科技大學醫藥化學系副教授

^a嘉南藥理科技大學醫藥化學系學生

摘要

我們以二種方法分別合成 HS(CH₂)₁₁NH₂ 化合物，方法一，首先行合成鹵烷化合物再與 H₂NCSNH₂ 反應。方法二，則將烯類與 CH₃COSH 進行照光加成反應，再水解。

緒論

生醫材料常以金屬（如鈦、鉑等），陶瓷（如碳酸鈣及磷酸鈣等），天然或合成的高分子，經由特殊加工處理而運用在生物體上，而醫學材料的移植，首先必須克服的是與生物體之間的排斥問題，其中主要的影響因素就是和生物體之間的血液相容性的好壞，有好的血液相容性才能避免血栓，血球的破壞，影響酵素的功能或產生過敏等各種排斥現象。

生醫材料與血液相容性的好壞決定於材料表面上的物質，其中利用自我聚集的單分子膜（Self Assembled Monolayer, SAMs）改變表面不同的官能基，可做血液相容性的研究，而最早是 1946 年由 Zisman 用 surfactant 吸附在乾淨的金屬表面形成自我巨集單分子膜^[1,2,3]。而作為薄膜上的官能基有以下幾種官能基^[4,5,6]：1. 脂肪酸類聚集在金屬氧化物上。2. 有機矽化物聚集在含有氫氧基的表面上。3. 烷基硫醇聚集在金、銀和銅等金屬上。4. 醇類及碳氫基氮類聚集在白金上。5. 過氧烷類與 hydrogen-terminated silicon 以自由基鍵結。6. 利用鋅形成磷酸酯的多分子層等等。而目前較為廣泛應用的是以有機硫化合物聚集於金屬表面上，而此種形式中最大的挑戰在於如何合成出不同的有機硫化合物。以有機硫化合物形成的自我聚集單分子膜主要有利用烷基硫醇（alkanethiols）、dialkyl disulfides、dialkyl sulfides、alkyl xanthate、dialkylthiocarbamate 等^[4-5,7-8]，而其中選擇合成長鏈的烷基硫醇化合物，來協助形成良好的單分子膜，作為血液相容性之研究。目前合成硫醇化合物有以下幾種合成方式：1. 由脂肪酸還原為醇類在與 H₂S 反應生成^[9] 2. 由烯類與 H₂S 進行加成反應生成^[9] 3. 由 alkyl bromid 與 NaSH 進行親核性取代反應生成 4. 由 alkyl bromid 與 thiourea 進行親核性取代反應再與胺類或酸進行親

核取代生成^[10,11,12] 我們將利用第二及第四種方法來做硫醇之合成^[13,14]

實驗步驟

以下反應皆與氮氣下進行，CH₂Cl₂ 先用 CaH₂ 去水，蒸出後使用。

1. 化合物 C₆H₄(CO)(CO)N(CH₂)₁₁OH **1a** 之合成

取 10g Br(CH₂)₁₁OH 加入 8.4g potassium phthalimide 於 100ml DMF 中，加熱 reflux overnight，冷卻後加 200ml 的水及 60ml CHCl₃ 萃取，繼續用 30ml CHCl₃ 萃取三次，收集 CHCl₃ 層，加入 0.2N NaOH 100ml 水，洗一次，再用 100ml 去離子水，水洗一次，CHCl₃ 層用無水 MgSO₄，去水，抽氣過濾後，濃縮，再用真空幫浦抽乾，得淡黃色固體 11.6861g 產率 92.48%

IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3544 (m) (OH), 2912 (s) (CH₂), 1705 (s) (CO) ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃, ppm) δ : 7.83 (2H, H_{a2}, d.d, J_{a1-a2}=5.44Hz, J_{a2-a1}=3.1 Hz), 7.69 (2H, H_{a1}, d.d), 3.66 (2H, H_f, t, J_{e,f}=7.3 Hz), 3.62 (2H, H_b, t, J_{b,c}=6.7 Hz), 1.69~1.51 (4H, H_{c,e}, m), 1.44~1.25 (14H, H_d, m) ¹³C-NMR (50MHz, CDCl₃, ppm) δ : 168.4 (C=O), 133.7, 132.0, 123.0 (Ph), 62.9 (C_f), 37.9 (C_b), 32.7, 29.4, 29.3, 29.0, 28.4, 26.7, 25.6 (C_{c,d,e})

2. 化合物 HO(CH₂)₁₁NH₂ **1b** 之合成

取 5.5g **1a** 加入 40ml EtOH 及 H₂NNH₂ 0.94g reflux overnight 呈淡黃色，冷卻後加入 50 ml 的水，濃縮移去 EtOH，有白色沉澱產生，加入 23% 的 HBr reflux 兩小時，冷卻後加入 100 ml 的水，降溫至 0^oC，趁低溫過濾，並用冰水沖洗，濾液加入 2N NaOH(aq) 中和，加至濾液成鹼性，此時會有大量的白色沉澱(懸浮)產生，加入 CH₂Cl₂ 50 ml 萃取，後再用 20 ml CH₂Cl₂ 萃取三次，再加 NaCl 鹽析和 20ml H₂O 水洗一次，取有機層，加入無水 MgSO₄ 去水，濾去 MgSO₄，CH₂Cl₂

層用迴轉濃縮機濃縮，在用真空幫浦抽乾後得白色固體 2.31g 產率 83.09% IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3363, 3320 (m) (NH_2), 3200 (br) (OH), 2918, 2848 (s) (CH_2) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 3.60 (2H, H_a , t, $J_{a,b}=6.5\text{Hz}$), 2.65 (2H, H_c , t, $J_{d,e}=6.9\text{Hz}$), 1.60~1.40 (4H, $\text{H}_{b,d}$, m), 1.26 (16H, H_c , m) $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 62.7 (C_a), 42.1 (C_e), 33.6, 32.7, 29.4, 29.3, 26.7, 25.6 ($\text{C}_{b,c,d}$)

3. 化合物 $\text{Br}(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ **1c**之合成

取 2.46g **1b** 加入 conc. HBr 20 ml reflux 兩小時，靜置後分為兩層，趁餘溫時將下層液體用滴管吸起，上層褐色有機層加 CH_2Cl_2 20 ml，再慢慢滴加 1 N NaOH 滴至微鹼，後加入少量的水用 20 ml CH_2Cl_2 萃取五次，此次萃取會有乳化現象，收集有機層，加入無水 MgSO_4 去水，抽氣過濾後，濃縮移去 CH_2Cl_2 ，再用真空幫浦抽乾，得淡黃色固體 2.944g 產率 89.51% IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3450, 3406 (m) (NH_2), 2989, 2918, 2848 (s) (CH_2) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 3.38 (2H, H_a , t, $J_{a,b}=6.8\text{Hz}$), 2.98 (2H, H_c , t, $J_{d,e}=8.0\text{Hz}$), 1.87~1.74 (4H, $\text{H}_{b,d}$, m), 1.39~1.25 (14H, H_c , m) $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 40.1 (C_e), 33.9, 32.7, 29.2, 28.9, 28.6, 28.0, 27.4, 26.5 ($\text{C}_{a,b,c,d}$)

4. 化合物 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}\text{NH}_2$ **1d**之合成

取 **1c** 1.8 g 於 30 ml EtOH 中加入 thiourea 0.55g 再加入 1 N NaOH 1 ml reflux 兩小時，冷卻後濃縮移去 EtOH 加入 10 ml 的水和 20ml CH_2Cl_2 萃取四次，在萃取時分液漏斗中呈三層，最後一次萃取逐步加入 EtOH 將中間層褐色油狀物轉移至 CH_2Cl_2 層中，有機層用無水 MgSO_4 去水，抽氣過濾，將此有機層濃縮再用真空幫浦抽乾，得淡黃色固體 0.213g 產率 14.74% IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3300, 3274 (w) (NH_2), 2928, 2914, 2853 (m) (CH_2) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 2.84 (2H, H_c , t, $J_{d,e}=7.3\text{Hz}$), 2.50 (2H, H_a , t, $J_{a,b}=7.0\text{Hz}$), 1.59 (4H, $\text{H}_{b,d}$, m), 1.25 (12H, H_c , br) $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 77.5, 76.9, 76.2 (C_a), 42.1 (C_e), 33.9, 33.6, 29.4, 28.9, 28.2, 26.8, 24.5 ($\text{C}_{b,c,d}$)

5. 化合物 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CHCH}_2$ **2a**之合成

取 Potassium phthalimide 1.85g 加 10-undecenyl bromide 2.8g (約 3 ml)再加 20 ml DMF reflux 二十小時，冷卻後加入水 20ml，用 40 ml Et_2O 萃取兩次，取有機層，再用 20 ml 的 H_2O 水洗兩次，有機層用無水 MgSO_4 去水，抽氣過濾，後將有機層濃縮，再用真空幫浦抽乾，得淡黃色固體，用甲醇 10ml 再結晶兩次，得白色固體 2.37g 產率 79% IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3201 (w) (C_6H_6), 2911, 2848 (m) (CH_2), 1697 (s) ($\text{C}=\text{O}$) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.80 (2H, H_{a2} , d.d, $J_{a1-a2}=5.4\text{Hz}$, $J_{a1-a2}=3.2\text{Hz}$), 7.65 (2H, H_{a1} , d.d), 5.74 (1H, H_g , m), 4.97 (1H, H_i , d, $J_{g,i}=16.1\text{Hz}$), 4.87 (1H, $\text{H}_{g,h}$, $J_{g,h}=9.0\text{Hz}$), 3.62 (2H, H_b , t, $J_{b,c}=7.0\text{Hz}$), 1.98 (2H, H_f , m), 1.64 (4H, $\text{H}_{c,e}$, m), 1.34 (10H, H_d , br) $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 168.3 ($\text{C}=\text{O}$), 139.0 (C_g), 133.6, 132.0, 123.1 (Ph), 113.9 ($=\text{CH}_2$), 37.9, 33.6, 29.2, 29.0, 28.9, 28.7, 28.4, 26.7 (C_{b-f})

6. 化合物 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{S}(\text{CO})\text{CH}_3$ **2b**之合成

取 2.37g **2a** 加 $\text{C}_2\text{H}_4\text{OS}$ 2 ml 在 20ml CH_2Cl_2 中照光 16 小時，後濃縮移去 CH_2Cl_2 ，用甲醇 20 ml 再結晶兩次，過濾後的固體，用真空幫浦抽乾，得淡黃色固體 2.7g 產率 91% IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3020 (w) (C_6H_6), 2914, 2846 (m) (CH_2), 1697 (s) (CO) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.82 (2H, H_{a2} , d.d, $J_{a1-a2}=5.6\text{Hz}$, $J_{a1-a2}=3.2\text{Hz}$), 7.69 (2H, H_a , d.d), 3.66 (2H, H_b , t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.84 (2H, H_f , t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.30 (3H, H_g , s), 1.64~1.53 (4H, $\text{H}_{c,e}$, m), 1.30 (14H, H_d , br) $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 195.9 ($-\text{S}-\text{C}=\text{O}$), 168.3 (CO), 133.7, 132.0, 123.0 (Ph), 37.9 (C_b), 30.5, 29.3, 29.0, 28.9, 28.6, 28.4, 26.7 ($\text{C}_{c-f,h}$)

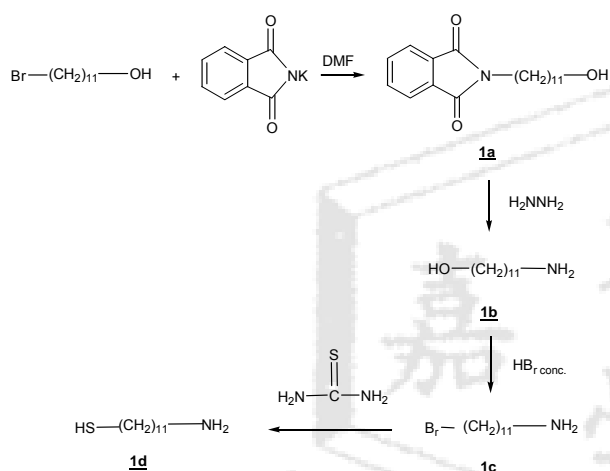
7. 化合物 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}\text{NH}_2$ **2c**之合成

取 1.35g **2b** 加 0.4 ml H_2NNH_2 在 20 ml 的甲醇中 reflux 三時，濃縮除去 MeOH，先用稀 HCl 將溶液中和至微酸性，之後將溶液再用 2N NaOH 滴至微鹼，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(10:1)$ 的比例萃取此溶液 4 次，取有機層，並用無水 MgSO_4 去水，抽氣過濾去 MgSO_4 ，將有機層濃縮後用真空幫浦抽乾，之後再用 CH_2Cl_2 15 ml 加數滴 MeOH 將產物做兩次再結晶，得黃色固體 0.3g 產率 40.98% IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3300,

3274 (w) (NH_2), 2928, 2914, 2853 (m) (CH_2)
 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 2.84 (2H, H_e , t, $J_{d,e}=7.3 \text{ Hz}$), 2.50 (2H, H_a , t, $J_{a,b}=7.0 \text{ Hz}$), 1.59 (4H, $\text{H}_{b,d}$, m), 1.25 (12H, H_c , br) $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 77.5, 76.9, 76.2 (C_a), 42.1 (C_e), 33.9, 33.6, 29.4, 28.9, 28.2, 26.8, 24.5 ($\text{C}_{b,c,d}$)

結果與討論

我們將以二種方法分別合成 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{11}\text{NH}_2$ 化合物，方法一，先行合成鹵烷化合物再與 H_2NCSNH_2 反應如 Scheme I



Scheme I

首先取 11-Bromo-1-undecanol 與 potassium phthalimide 在 DMF 溶液中迴流進行親核取代反應，經萃取水洗後得到淡黃色固體 **1a** 產率 92.48%，在 IR 光譜中發現在 3544 cm^{-1} 有 broad 吸收判斷為 OH 基，在 1705 cm^{-1} 有吸收判定為 $\text{C}=\text{O}$ ，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中發現 7.83ppm 及 7.76ppm 有兩個 d.d 型態的吸收峰，判斷為苯環上 a_1a_2 與 $a_1' a_2'$ 相互耦合，而接 OH 基的 H_f 受到 H_e 耦合分裂為三重峰，又因氧的拉電子作用使 H_f 的電子密度變低而出現在 downfield 3.66ppm 處，氫的積分面積為 $\text{H}_{a_1} : \text{H}_{a_2} : \text{H}_b : \text{H}_f : \text{H}_c + e : \text{H}_d = 2 : 2 : 2 : 2 : 4 : 14$ 與我們推測的結構吻合，從 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中發現在低磁場位置 168.4ppm 有吸收，為 $\text{C}=\text{O}$ 吸收峰，而在 133.7, 132.0, 123.0ppm 處是苯環上碳的吸收，從以上資料可確定此產物結構如 **1a**

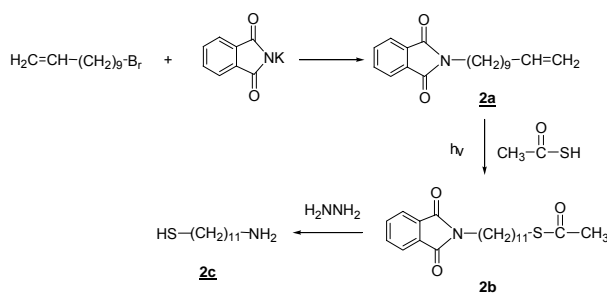
將 **1a** 與聯胺在酒精溶液下迴流進行親核性反應，經水解中和，得白色固體 **1b** 產率 83.09% 在 IR 光譜中發現在 3363 與 3320 cm^{-1} 處有中強度吸收，判

斷為 NH_2 氮上氫的伸縮，而在 3200 cm^{-1} 有 broad 吸收是 OH 基的吸收，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中發現 **1a** 中的苯環吸收峰已經消失，所以確定 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})(\text{CO})\text{N}^-$ 已被水解，形成 NH_2 ，因少了兩個 CO 在拉電子，故出現在較高磁場的 2.65ppm，受旁邊 CH_2 的耦合而呈現三重峰，耦合常數為 6.9 Hz ，在 3.60ppm 有一吸收，為 OH 旁的 CH_2 受氧的拉電子效應，使 H_a peak 出現在較 downfield 處，而且受另一旁 CH_2 影響會分裂為三重峰，耦合常數為 6.5 Hz ，氫的積分面積為 $\text{H}_a : \text{H}_c : \text{H}_{b+d} : \text{H}_e = 2 : 2 : 4 : 16$ ，在 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中發現 62.7ppm 與 42.1ppm 都有吸收峰，因氧的陰電性較大拉電子能力較強，故 OH 基旁 C 的吸收峰應是 62.7ppm 而 NH_2 旁的 C 在 42.1ppm 處，故可確定此化合物結構如 **1b**

將 **1b** 與濃 HBr 迴流進行親核性取代反應，水洗後中和得淡黃色固體 **1c** 產率 89.51%，IR 光譜中發現 3450 cm^{-1} 及 3406 cm^{-1} 處有兩根中強度吸收，仍是 NH_2 上的氫的伸縮，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中 3.38ppm 處有三重峰的吸收，判定為溴旁的 CH_2 ，耦合常數為 6.8 Hz ，在 2.98ppm 處有三重峰的吸收，仍是 NH_2 旁的 H_e 吸收，在 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中， NH_2 旁 C_e 的吸收出現在 40.1ppm，結構如 **1c**

將 **1c** 與 thiourea 和 NaOH 在酒精中迴流進行親核性取代及水解反應，萃取抽乾後得淡黃色固體產率 14.7%，在 IR 光譜中 3300 cm^{-1} 為 NH_2 氮的吸收，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中 2.84ppm 及 2.50ppm 上的吸收為 $-\text{N-CH}_2$ 及 $-\text{S-CH}_2$ ，氮的拉電子能力大於硫，它們旁邊也都有一 CH_2 ，故 2.84ppm 的三重峰為 $-\text{N-CH}_2$ ，耦合常數為 7.3 Hz ，2.50ppm 三重峰為 $-\text{S-CH}_2$ 耦合常數為 7.0 Hz ，氫的面積比為 $\text{H}_a : \text{H}_e : \text{H}_{b+d} : \text{H}_c = 2 : 2 : 4 : 14$ ，結構如 **1d**

方法二，則將烯類與 CH_3COSH 進行照光加成反應，再水解，如 Scheme II

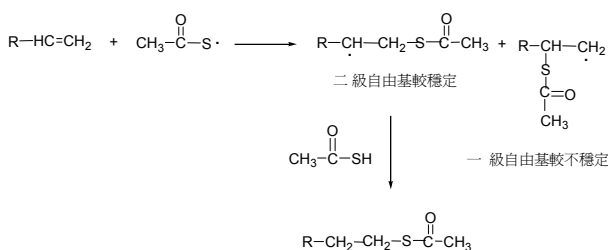


Scheme II

將 potassium phthalimide 加 10- undecenyl bromide 在 DMF 中迴流進行親核取代反應，經萃取水洗後得白色固體產率 79% 在 IR 光譜中發現 3201 cm^{-1} 有吸收，判斷為苯環上氫的吸收，在 1697 cm^{-1} 有吸收，為 C=O 與化合物 **1a** 相似，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中 7.80ppm 及 7.65ppm 有兩個 d.d 吸收峰，是苯環上氫，而 $\text{CH}_g=\text{CH}_2$ 官能機上， CH_g 受兩邊- CH_2 -及 $=\text{CH}_2$ 的偶合形成多重峰的吸收， H_i 與 H_g 為反式立體位置，有較大的偶合常數，偶合常數為 16.1Hz ，而與 H_h 的偶合常數很小，所以仍是二重峰的形態，在 4.97ppm ， H_h 與 H_g 為順式，偶合常數較小，偶合常數為 9.0 Hz ，出現在 4.87ppm 的位置，且此光譜氫的積分面積為 $\text{H}_{a1} : \text{H}_{a2} : \text{H}_b : \text{H}_f : \text{H}_g : \text{H}_h : \text{H}_i : \text{H}_{c+e} : \text{H}_d = 2 : 2 : 2 : 2 : 1 : 1 : 1 : 4 : 10$ ，在 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜中，在 168.3ppm 處有吸收，為 C=O，在 133.6ppm ， 132.0ppm ， 123.1ppm 判定為苯環上碳的吸收，dept 光譜中 113.9ppm 為二級碳是 $=\text{CH}_2$ ，而 139.0ppm 是三級碳是 $-\text{CH}_g-$ ，結構如 **2a**

將 **2a** 與 thioacetic 在 CH_2Cl_2 溶液中進行照光反應，之後得淡黃色固體產率 91%，在 IR 光譜中發現 3020 cm^{-1} 處有吸收，判斷為苯環上的氫， 1697 cm^{-1} 處為 C=O，在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中發現 7.82ppm 及 7.69ppm 為苯環上氫的吸收， $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 上甲基受到 CO 拉電子作用而出現在 2.30ppm 處為單重峰，氫的積分面積為 $\text{H}_{a1} : \text{H}_{a2} : \text{H}_b : \text{H}_f : \text{H}_g : \text{H}_{c+e} : \text{H}_d = 2 : 2 : 2 : 2 : 3 : 4 : 14$ ，在 $^{13}\text{C NMR}$ 光譜中發現 195.9ppm 及 168.3ppm 處有 CO 吸收，其中 195.9ppm 吸收峰較小， 168.3ppm 吸收峰較大，因此判斷 195.9ppm 處為接在硫上的 CO (一個)， 168.3ppm 處為苯環上的 CO (兩個)，結構如 **2b**

此產物只見到 $-\text{S}-\text{COCH}_3$ 接在尾端的 **2b** 結構，並沒有接在中間 C_e 碳上的產物，這是因為反應時會產生 $\text{CH}_3\text{CO-S}$ · 自由基，當它攻擊尾端碳時產生二級自由基，比攻擊 C_e 碳上所產生的一級自由基來得穩定，故只得到 **2b** 化合物，反應機構如 Scheme III



Scheme III

將 **2b** 及聯胺在甲醇溶液中迴流進行親核取代反應，經水解反應後得黃色固體產率 40.98% 其 IR 及 NMR 與方法一所得到的 **1d** 光譜相同，故為相同化合物。

結論

經過兩種不同方式的合成，發現兩種方法皆可做出我們要的化合物，但第一種方法的步驟比第二種方法繁複，故產率因反覆的步驟而降低，相對的方法二的產率明顯較好，且步驟較為簡略，得到的產物也較純，未來可利用此系列方式來合成接有不同官能基的硫醇衍生物，以便作為單分子膜，研究不同官能基在血液相容性及其他應用在各種不同領域的用途上。

參考文獻

- [1]Bigelow, W.C., Pickett, D.L., and Zisman, W.A., *J. Colloid. Sci.* 1, 513-538 (1946)
- [2]Shafrin, E.G., and Zisman, W.A., *J. Colloid Sci.* 4, 571-590 (1949)
- [3]Schulman, F., and Zisman, W.A., *J. Colloid Sci.* 7, 465-481 (1952)
- [4]Troughton, E.B., Bain, C.D., Whitesides, G.M., Nuzzo, R.G., Allara, D.L., and Porter, M.D., *Langmuir*. 4, 365-385 (1988)
- [5]Bain, C.D., Troughton, E.B., Tao, Y.T., Ewall, J., Whitesides, G.M., and Nuzzo, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 321-335 (1989)
- [6]Laibinis, P.E., Whitesides, G.M., Allara, D.L., Tao, Y.T., Parikh, A.N., and Nuzzo, R.G., *J. Am. Chem. Soc.* 113, 7152-7167 (1991)
- [7]Nuzzo, R.G., Allara, D.L., *J. Am. Chem. Soc.* 105, 4481-4483 (1983)
- [8]Nuzzo, R.G., Fusco, F.A., and Allara, D.L., *J. Am. Chem. Soc.* 109, 2358-2368 (1987)
- [9]Wardell, J.L., in *The Chemistry of Thiol Group*, S.Patai, Ed., p.163-269, Wiley, London, 1974
- [10]Cossar, B.C., Fournier, J.O., Fields, D.L., and Reynolds, D.D., *J. Org. Chem.* 27, 93-95 (1962)
- [11]Ganter, C. and Wigger, N. *Helv. Chim. Acta* 55, 481-488 (1972)
- [12]Bordwell, F.G. and Hewett, W.A., *J. Am. Chem.*

*Soc.*3493-3496 (1987)

- [13] Joe Tien , Andreas Terfirt , and George M. Whitesides , *Langmuir*. 13 , 5349-5355 (1997)
- [14] *Journal of Biomedical Materials Research* , Vol.34 , 305-315 (1997)
- [15] Gurtis N. Sayre and David M. Collard , *J. Mater. Chem* , 7 (6) , 909-912 (1997)
- [16] Jennifer M. Brockman , Anthony G. Frutos , and Robert M. Corn , *J. Am .Chem. Soc.*121 , 8044-8051 (1999)

