药学专业元素化学教学方法探究

展鹏, 刘新泳*

山东大学药学院药物化学研究所, 化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012

摘要: 元素化学是药学专业无机化学的重要组成部分, 其内容繁多, 规律性不强, 传统教学方式枯燥乏味, 影响了学生的学习兴趣。笔者针对这些问题, 结合多年的教学经验, 从优化教学内容和教学方法等方面对元素化学教学进行了探究。

关键词: 元素化学; 教学方法; 药学专业

中图分类号: G64; O6

Research on Teaching Methods in Elemental Chemistry of Pharmacy

Peng Zhan, Xinyong Liu *

Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, P. R. China.

Abstract: The content of elemental chemistry is diversified, the regularity is not easy to be seen, and the traditional teaching methods are boring. These factors have affected students' interest in learning. In order to solve these problems, based on years of teaching experiences, the authors explore elemental chemistry teaching methods from the aspects of optimizing teaching content and teaching methods.

Key Words: Elemental chemistry; Teaching methods; Pharmaceutical sciences

元素化学又称为描述化学, 是药学专业大一无机化学的重要组成部分。其内容丰富, 体系庞杂, 知识点多且分散, 记忆量大, 不利于学生掌握; 加之元素化学与无机化学基础理论的教学分别在两个学期, 有一定的时间跨度, 基础知识点容易遗忘, 给学生的学习带来较多的困难^[1-3]。笔者通过近几年的教学实践, 结合前人的经验^[4-13], 从基础性、系统性、前沿性、实用性等角度优化课堂教学内容, 同时借助雨课堂、翻转课堂等形式提高学生的参与性, 培养自主学习能力。本文探讨了无机元素化学的创新教学方法。

1 注重基本原理、强化知识的基础性

元素化学基础知识点与无机化学基本原理之间存在密不可分的联系(表 1)。例如, 化合物的性质(稳定性、氧化还原性、酸碱性)取决于分子结构, 包括分子结构的对称性、化学键的强度、元素价态的稳定性, 元素价态的稳定性可以根据电极电势进行判断等。因此, 在元素化学每类元素中, 应该密切结合基础知识点, 由表及里, 将现象归结到原理。

收稿: 2019-06-10; 录用: 2019-07-15; 网络发表: 2019-08-13

*通讯作者, Email: xinyongl@sdu.edu.cn

基金资助: 山东大学 2019 年教育教学改革研究项目(2019Y278); 2017 年山东大学齐鲁医学部本科教学改革与研究项目(qlyxjy-201743, qlyxjy-201750); 山东大学药学院 2016 年及 2017 度青年教师教研课题项目

表 1 元素化学知识点与无机化学原理之间的衔接点

无机化学基本原理	元素化学知识点
分子间作用力	卤素单质按照熔点、沸点由低到高的顺序排列
离子极化	无机化合物的颜色 碱金属碳酸盐的热稳定性 钠离子与亚铜离子所带电荷一样, 离子半径几乎相等, 为什么氯化钠和氯化亚铜在水中的溶解度相差很大呢? BeCl_2 熔点低于 MgCl_2
离子极化与变形性	溶解度: 氟化银易溶于水, 溶解度按照氟化银、氯化银、溴化银、碘化银的顺序依次递减。(从氟离子到碘离子, 变形性依次增大; 银离子具有强的极化能力与易变形性)
软硬酸碱规则	卤化银的溶解度
标准电极电势、水合作用、电离能	Cu(II) 、 Cu(I) 的稳定性
键级	碱金属一般氧化物、超氧化物、过氧化物的稳定性
软硬酸碱规则	碱金属与碱土金属的配位性: 配合物大多数为金属阳离子(硬酸)与体积小、电负性大的配位原子(硬碱, 如 O、N 原子)组成的配位体 银的杀菌作用(银离子能与细菌蛋白质中的巯基强烈结合, 使酶失去活性) 重金属解毒: 与软金属(汞、砷)配位的原子: $\text{S} > \text{N} > \text{O}$ (结合力强弱顺序); 与硬金属(钙、镁)配位的原子: $\text{O} > \text{N} > \text{S}$ (结合力强弱顺序); 软硬之间: 锌、铅, 解毒剂不多
标准电极电势	银的杀菌作用(易被氧化成银离子) 钠、锂活泼性的顺序 Fe(II) 、 Mn(II) 、 Cu(II) 和 Cr(III) 重金属离子等的存在能大大加速双氧水的分解 卤酸及其盐溶液的氧化性顺序(以溴酸及盐的氧化性最强, 反映出第四周期元素的不规则性)
溶解与沉淀(晶格能与水合能的相对大小)	碱金属与碱土金属盐类化合物的溶解性
分子轨道能级图	一氧化碳的性质: 作为重要的配体 一氧化氮的性质: 顺磁性、氧化还原性、配位性
分子轨道理论	三线态氧与单线态氧(光敏剂)
元素电势图	各类元素的基本性质, 如各氧化态的稳定性
金属键	金属单质的一些物理性质

长远地看, 培养探究原理的意识对学生将来继续攻读研究生、从事科研工作非常有益。目前研究生中(以药物化学专业为例)普遍存在的问题是, 在药物合成过程中缺乏对每一步反应机理的认识, 不能很好地知晓合成操作过程中的注意事项、每个反应原料或催化剂所起的作用以及如何解决实验中遇到的问题。

此外, 在无机化学基础知识点的讲授过程中, 应尽可能结合一些具体的元素实例, 避免理论的枯燥空洞, 为元素化学的学习奠定基础。

2 进行专题总结、增强知识的系统性

清代学者严复曾说:“至于格物穷理之用, 不过二端: 一曰内导(即归纳法); 一曰外导(即演绎法)。

此二者不是学人所独创，乃人人自有生之初所同用，用之而后知识日辟者也。”通过归纳，由事实得到概括性的结论，可抽象为共同点，上升为本质规律，这是人们认识事物的一般规律^[14]。归纳与总结也是一种有效的治学方法，早在北宋时期，苏轼提出了类似的“八面受敌”读书法^[15]，他在《又答王庠书》中讲到，“欲少年为学者，每一书皆作数过尽之。书富如入海，百货皆有，人之精力，不能兼收尽取，但得其所欲求者尔。故愿学者每次作一意求之。如欲求古今兴亡治乱、圣贤作用、但作此意求之，勿生余念。又别作一次，求事迹故实典章文物之类，亦如之。他皆仿此。此虽迂钝，而他日学成，八面受敌，与涉猎者不可同日而语也。”苏轼所言“每一书皆作数过尽之”，即把一本书按照内容分为诸多专题，逐个有重点地深入学习、研读，“伤其十指，不若断其一指”，聚焦精力打“歼灭战”。然后在各个专题精研透彻的基础上，进行综合分析、融会贯通、触类旁通，即便是“八面受敌”，也应对自如，的确是读书治学的经验之谈。

“八面受敌”读书法作为一种基于归纳思维的专题式学习方法，在元素化学的学习中同样具有重要的实用性。例如可以进行总结的专题包括：元素化学中的反常现象、元素化学中的相似性问题、元素化学中的一题多解、能发生歧化反应的元素氧化态等(表 2)。此外，运用思维导图绘制知识网络，也是构建知识网络、增加系统性的有效途径^[2]。

表 2 元素化学中的专题性总结

专题	具体知识点
元素化学中的规律性	元素周期律的具体表现(氧化态递变规律)
元素化学中的反常现象	大部分锰化合物颜色较深，而 Mn(II)颜色较浅 Hund 规则：Cr 与 Cu 价层电子排布的特殊性 核外电子排布：Pt、Nb 镧系收缩 电离能：N、P、As 元素的电离能分别比 O、S、Se 元素的电离能高，原因通过电子组态分析； 电子亲和能：IIIA 至 VII 各族的第二周期元素(B、C、N、O、F)的电子亲和能均比第三周期相应元素小 过渡金属电负性的一般规律是，从左到右，同周期元素的金属性依次减弱，这与它们的标准电极电势递变趋势一致。例外的情况有：第一过渡系的锰，其标准电极电势反常地小于铬 卤素中，氟元素的特殊性
元素化学中的相似性问题	对角线规则 双向相似性：族号相同的主族和副族也具有诸多相似的性质(以 IA 与 IB、IA 与 IIB 为例)
近似计算问题	无机化学中弱酸碱和酸式盐溶液的 pH 近似计算问题
元素化学中的一题多解	溶解性(卤化银)：软硬酸碱规则、离子极化 稳定性： $\text{Co}^{2+} > \text{Co}^{3+}$ ； $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+} > [\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ ；标准电极电势、配合物价键理论
能发生歧化反应的元素氧化态	H_2O_2

3 密切联系学科前沿、体现药学专业特色

元素化学每类元素中配位化合物相关的内容与生命科学及药学存在紧密的联系，配合物药物研究依然是当前的研究热点^[16-21]。例如，近几年，碱金属、金、银、铜、钨、钼、铀、铁、钴、锰、镧系元素等多类元素在生命科学领域中的应用取得了显著的进展^[22-37]，而现有教材限于篇幅或课时，相关内容较少或陈旧。可以从这些文献中，择取典型案例，丰富教学内容。

近年来，在元素配合物领域，中国科学家取得了一系列原创性成果，引起国内外同行的关注。典型的例子包括，生物无机化学家计亮年院士、郭子建院士，他们的研究领域涵盖小分子配合物的

组成和结构与 DNA 的作用及其机理研究、金属药物的设计及作用机理研究、金属人工核酸酶的设计及应用以及生物锌离子荧光探针的设计与构筑等。特别是线粒体靶向性铂配合物抑制肿瘤能量代谢以及铂配合物通过干预多种遗传和代谢途径抑制肺癌的研究可作为配位化合物新的补充案例^[38,39]。应该结合文献将相关科研资讯予以介绍,或者将相关材料发给学生,通过线下阅读,提高学生对科学的兴趣。

在金属元素相关的生物有机化学领域,中国科学家也取得了新的原创性成果。例如,2015年,*Nat. Chem.*报道了蒋华良等科学家瞄准铜离子输送过程,研发抗癌小分子新药。与金属螯合剂相比,靶向铜离子伴侣蛋白可以更加特异、精细地调节胞内铜离子的浓度以及分布,从而在实现治疗效果的同时减少毒副作用。该研究不仅为肿瘤的靶向治疗提供了高效、低毒的先导化合物,为抗肿瘤研究开辟了全新的领域,同时也为铜离子在生物体内的化学调控机制研究奠定了坚实的基础^[40,41]。

将与元素化学相关时事新闻引入课堂或者作为课下自学素材,也是提高学生学习兴趣的有效途径。2019年是国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)成立100周年,也是联合国确立的“国际化学元素周期表年”。因此在2019年,全世界范围内有一系列的纪念活动。例如,为传播元素及化学知识,展示当代青年化学家风貌,IUPAC与International Younger Chemists Network(IYCN)以“青年化学家元素周期表”的形式,自2018年7月开始到2019年7月从世界范围征集提名,通过每月评选,公布并形成“青年化学家元素周期表”。因此,在讲授某种元素时,可以将代言教授在相关领域的研究成果作为补充学习资料^[42]。与此同时,中国化学会面向会员遴选118名青年化学家,作为118个化学元素的“代言人”,组成“中国青年化学家元素周期表”^[43],这成为学习元素化学的优质素材。

总之,基于大量素材探讨将元素的前沿研究动态(特别是中国科学家的成果)渗透到相关的元素化学的教学中,有利于使学生提高对元素化学学习的兴趣,加深对元素结构和性质的认识,激发学生对科学研究的热情^[44]。

4 通过科研转化教学,体现基础知识的学术性

科研与教学是大学教师工作的两个重要方面,科研工作反映了学科发展的前沿及专业工作的方向,在教学工作中适当地引入教师的科研工作有利于激发学生的学习兴趣,培养对科研工作热情;另一方面,对基本问题的深刻理解,有利于提升科研思维,达到教学相长的目的^[45]。基础化学课程的药理学专业化是笔者一直推崇并践行的教学理念,结合自身的科研内容,通过科研转化教学,体现基础知识的学术性。例如,笔者课题组多年来从事以HIV整合酶、核糖核酸水解酶H、核壳体蛋白NCP7等二价金属离子依赖性蛋白为靶标的抗病毒药物研究^[46-49],涉及到了配合物基本原理以及镁离子、锌离子等的基本性质。

药物研发是一个复杂、漫长的过程,其研发链条涵盖靶标确证、药物设计、活性评价、成药性评价、临床试验等一系列环节,与诸多元素(无机)化学知识点存在紧密的联系(表3),成为学以致用、基础知识专业化的重要素材。例如,在药物活性测试中,荧光检测法具有灵敏度高、使用方便的特点。均相时间分辨荧光(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, HTRF)是用来检测纯液相体系中待测物的一种常用方法,结合了荧光共振能量转移(Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET)和时间分辨荧光(Time Resolved Fluorescence, TRF)两种技术,使用了镧系元素(铕和铽),从而具有非常长的半衰期和很大的 Stoke 位移,荧光持续时间更久,灵敏度和稳定性更高。HTRF 技术的产生与1987年诺贝尔化学奖得主 Jean-Marie Lehn 教授在稀土荧光特性方面研究密切相关。HTRF 在药物发现领域已成为最有用的筛选方法之一^[50,51]。此外,笔者从事抗氧化活性化合物的筛选研究,在构建氧化损伤细胞模型时需要使用双氧水或者氯化钴等试剂;在药物的成药性评价中,药物代谢是重要内容,细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450)属于可自身氧化的亚铁血红素蛋白家族,属于单氧酶的一类,因其在 450 nm 有特异吸收峰而得名,它参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。在疾病的诊断中,临床会用到放射性的诊断试剂以及钆基核磁造影剂,与过渡金属元素的配位性、放射性相关^[52]。

表3 药物研发链条中涉及的元素(无机)化学知识点

药物研发链条	药物研究相关内容	元素(无机)化学知识点
药物设计	基于靶标的药物设计	金属离子依赖性蛋白
	配合物药物	过渡金属元素的配位性
	药物设计、计算机辅助药物设计	分子间相互作用力、吉布斯自由能
	光动力学治疗(光敏剂)	配位化合物
药物活性评价	基于靶标的活性评价(均相时间分辨荧光)	稀土元素的发光性能
	细胞水平的活性评价(细胞氧化模型)	双氧水、氯化钴的氧化性
药物代谢	细胞色素 P450 酶	含有铁离子的卟啉环配合物
疾病诊断	诊断试剂(核医学)	过渡金属元素的配位性、放射性
	核磁造影剂(钆基配合物)	

总之,将研究性教学理念引入到大学化学的教学中,根据教学内容设计不同教学过程,如通过实例加强学生对科学方法的认识,通过创设问题情境引发学生主动学习,有助于学生在化学课堂上积极思考、主动学习,更好地培养学生的研究能力和独立解决问题的能力。

5 密切联系生活,体现课堂知识的实用性

很多元素化学基础知识与日常生活存在千丝万缕的联系,成为提高学生学习兴趣的重要素材。例如,在民间,银器能验毒的说法广为流传。早在宋代著名法医学家宋慈的《洗冤集录》中就有用银针验尸的记载,这也被当时的法医检验引为准绳。时至今日,还有些人常用银筷子来检验食物中是否有毒,存在着银器能验毒的传统观念。那么,银器果真能验毒吗?可将日常生活中老百姓的一些观点与课堂基础知识结合,引发学生的思考^[26]。

银离子已经被证明具有一定的杀菌功效,据报道,水中银离子浓度为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可完全杀灭大肠杆菌等繁殖菌,并保持长达 90 天内无新的菌种繁衍^[1]。此外,纳米银对金黄色葡萄球菌等细菌以及艾滋病、乙型肝炎等病毒和乳腺癌细胞等均具有显著的抑制作用。若要理解其作用机制,需要结合银元素的基本性质与氧化还原的基础知识。 Ag^+/Ag 电对的标准还原电势是 0.799 V ,随着 pH 的升高,由于 Ag_2O 开始生成, Ag^+/Ag 电对的标准还原电势逐渐降低,这时要考虑新形成的 $\text{Ag}_2\text{O}/\text{Ag}$ 电对(碱性条件下标准电极电势为 0.34 V)。这说明,在生物体系中存在的不同氧化剂和还原剂会对银的不同氧化态产生影响,例如,体内存在的活性氧很容易将银单质氧化成银离子,通过氧化还原基础知识可很容易判断以下反应可自发进行: $2\text{Ag} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow 2\text{Ag}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$ ($E_0 = 0.17 \text{ V}$)^[1,26]。 Ag^+ 能吸附水中细菌,并逐步进入细菌体内,吸引细菌体内酶蛋白的巯基并迅速结合(软硬酸碱规则),使以此为必需基团的酶丧失活性,导致细菌死亡。当菌体死亡后, Ag^+ 又游离出来,发挥新一轮作用。此外,高价态银能使周围空气间产生原子氧,也具有抗菌作用。因此,日常生活中使用银餐具、银首饰有益人体健康,是有一定科学依据的。

近年来,我国的食品安全存在着突出的问题,恶性事件频发。砷、铅、汞、镉等金属元素,是引起生物体组织的毒性物质^[53]。其分析检测技术长期存在的“瓶颈”问题是影响我国食品安全的重要因素,而对上述金属元素性质的掌握是构建高灵敏、特异检测方法的基础。

此外,从环境保护、工业废水处理的角,设置一些拓展性题目,例如含铅、含汞、含镉、含铬等废水的化学处理方法,以考查学生掌握元素化合物之间转化的相关反应以及学以致用能力。

6 创新教学模式、提高学生参与性

2018 年,笔者在元素化学(金属元素部分,下同)教学中采用“教师精讲+翻转课堂”混合式教学

模式。同时成绩评定方式由考勤、课堂讲演、课后提交小论文或思维导图组成。演讲 PPT 的制作、资料的查阅与论文的撰写以小组为单位,采取小组合作学习模式完成,依据组员的贡献大小分配不同的系数。对 2017 级学生(样本量 61 人)的问卷调查发现,有 93.44% 的学生认可元素化学的“精讲+翻转”课堂授课模式;90.16% 的学生认可元素化学的考核方式(考勤+课堂讲演+课后提交小论文或思维导图)。

2019 年,笔者基于雨课堂平台,继续采用该混合式教学模式,对 2018 级学生(样本量 97 人)的问卷调查发现,有 86.6% 的学生认可元素化学的“精讲+翻转”课堂授课模式;89.69% 的学生认可元素化学的考核方式(考勤+课堂讲演+课后提交小论文或 PPT);74.23% 的学生认为使用雨课堂的混合式教学模式使课堂变得丰富多彩,提高了学习兴趣。大部分学生认为小组合作学习模式可以使大家更充分地查阅资料,认真组织材料,更深入地钻研某个问题,在交流、讨论与共同制作 PPT 及撰写论文的过程中培养了自身文献阅读能力、论文写作能力、演讲表达能力、合作精神与思维品质等。总之,基于雨课堂的“教师精讲+翻转课堂”混合式教学模式能够以学生为中心,充分发挥现代信息技术优势,将课堂学习和线下学习进行有机融合,为提高学习质量、促进教学改革提供了新途径。

通过问卷调研,学生也指出了该教学方法的不足,例如,需要提供更多的学习资源、增加对网络学习平台的使用、加强对整个学习过程的监控。另外,还应加强翻转课堂环节对学生时间的掌控,在教师的指导下精选内容。同时优化组员贡献的分配系数;成绩组成更加多元化,注重考试的比重,例如教师对精讲部分设置题目,以考查学生对知识的掌握程度,或者适当进行小测试,以发挥考试的敦促作用。

7 总结与展望

综上所述,笔者在元素化学教学过程中,注重无机化学基本原理的强化与渗透,强调基础知识;通过知识点的专题总结增强课程的系统性;同时密切联系学科前沿,体现药学专业特色;利用相关的科研实践,进行科研转化教学,设置问题情境,体现元素化学的学术性;教学中密切联系日常生活,凸显元素化学的实用性。此外,通过构建基于雨课堂的“精讲+翻转”混合式创新教学模式,提高学生的参与性与学习自主性,调研问卷反响较好。

在以后元素化学的教学中,应把提高学生课堂学习的积极性与线下学习的自主性、促进学生科学素养与创新意识作为教学活动设计的重点。积极完善基于雨课堂的混合式教学模式,并借鉴研讨会(seminar)等教学方法,前沿研究案例与基础理论知识交汇融通,彰显专业特色与学科前沿。

参 考 文 献

- [1] 刘新锦,朱亚先,高飞. 无机元素化学. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2010.
- [2] 展鹏,康东伟,屈直言,喻路兵,刘新泳. 药学教育, **2018**, 34 (6), 43.
- [3] 展鹏,蒋小飞,王艺铭,兰共德,刘新泳. 大学化学, **2019**, 34 (11), 61.
- [4] 张欢,杨定明,戴亚堂. 大学化学, **2012**, 27 (6), 34.
- [5] 张雯,高培红,向丹,唐玉海. 大学化学, **2018**, 33 (1), 24.
- [6] 徐敏. 大学化学, **2010**, 25 (6), 31.
- [7] 庄晓娟,韩明梅. 大学化学, **2016**, 31 (12), 13.
- [8] 周小霞,肖湘,季卫刚,赵华文,赵先英. 大学教育, **2016**, No. 1, 102.
- [9] 张欢,王伟,杨定明,戴亚堂. 广州化工, **2015**, No. 21, 203.
- [10] 周丹,李海霞,付煜荣. 广东化工, **2015**, 42 (17), 190.
- [11] 陈亚光. 化学教育, **2015**, 36 (4), 10.
- [12] 刘淑琴. 西部素质教育, **2015**, 1 (11), 94.
- [13] 谢钢,杨奇,陈三平,高胜利. 大学化学, **2012**, 27 (5), 36.
- [14] 李艳梅,王秀红. 化学教育, **2006**, No. 4, 8.
- [15] 姬淑凤,冯辉. 新课程: 教育学术, **2012**, No. 5, 85.

- [16] Wang, X.; Wang, X.; Jin, S.; Muhammad, N.; Guo, Z. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 1138.
- [17] Kenny, R. G.; Marmion, C. J. *Chem. Rev.* **2019**, *19* (2), 1058.
- [18] Soldevila-Barreda, J. J.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2019**, *19* (2), 829.
- [19] Sabbatini, M.; Zanellato, I.; Ravera, M.; Gabano, E.; Perin, E.; Rangone, B.; Osella, D. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (7), 3395.
- [20] Zhang, R.; Song, X. Q.; Liu, R. P.; Ma, Z. Y.; Xu, J. Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (9), 4543.
- [21] Veciani, D.; Melchior, A.; Tolazzi, M.; Cerón-Carrasco, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (43), 14024.
- [22] Inthasot, A.; Tung, S. T.; Chiu, S. H. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (6), 1324.
- [23] Robertson, S. D.; Uzelac, M.; Mulvey, R. E. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (14), 8332.
- [24] Roberts, S.; Seeger, M.; Jiang, Y.; Mishra, A.; Sigmund, F.; Stelzl, A.; Lauri, A.; Symvoulidis, P.; Rolbieski, H.; Preller, M.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (8), 2718.
- [25] Huang, K. B.; Wang, F. Y.; Tang, X. M.; Feng, H. W.; Chen, Z. F.; Liu, Y. C.; Liu, Y. N.; Liang, H. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (8), 3478.
- [26] Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Zoroddu, M. A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (13), 5923.
- [27] Laws, K.; Bineva-Todd, G.; Eskandari, A.; Lu, C.; O'Reilly, N.; Suntharalingam, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (1), 287.
- [28] Acevedo, K. M.; Hayne, D. J.; McInnes, L. E.; Noor, A.; Duncan, C.; Moujalled, D.; Volitakis, I.; Rigopoulos, A.; Barnham, K. J.; Villemagne, V. L.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (3), 711.
- [29] Ohui, K.; Afanasenko, E.; Bacher, F.; Ting, R. L. X.; Zafar, A.; Blanco-Cabra, N.; Torrents, E.; Dömötör, O.; May, N. V.; Darvasiova, D.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (2), 512.
- [30] Thota, S.; Rodrigues, D. A.; Crans, D. C.; Barreiro, E. J. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5805.
- [31] Monro, S.; Colón, K. L.; Yin, H.; Roque, J., 3rd.; Konda, P.; Gujar, S.; Thummel, R. P.; Lilge, L.; Cameron, C. G.; McFarland, S. A. *Chem. Rev.* **2018**, *119* (2), 797.
- [32] Coverdale, J. P. C.; Bridgewater, H. E.; Song, J. I.; Smith, N. A.; Barry, N. P. E.; Bagley, I.; Sadler, P. J.; Romero-Canelón, I. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (20), 9246.
- [33] Cao, J. J.; Zheng, Y.; Wu, X. W.; Tan, C. P.; Chen, M. H.; Wu, N.; Ji, L. N.; Mao, Z. W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (7), 3311.
- [34] Qi, J.; Gou, Y.; Zhang, Y.; Yang, K.; Chen, S.; Liu, L.; Wu, X.; Wang, T.; Zhang, W.; Yang, F. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (16), 7497.
- [35] Renfrew, A. K.; O'Neill, E. S.; Hambley, T. W.; New, E. J. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *375* (15), 221.
- [36] Kawahara, B.; Moller, T.; Hu-Moore, K.; Carrington, S.; Faull, K. F.; Sen, S.; Mascharak, P. K. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (19), 8000.
- [37] Teo, R. D.; Termini, J.; Gray, H. B. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (13), 6012.
- [38] Zhu, Z.; Wang, Z.; Zhang, C.; Wang, Y.; Zhang, H.; Gan, Z.; Guo, Z.; Wang, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (10), 3089.
- [39] Wang, K.; Zhu, C.; He, Y.; Zhang, Z.; Zhou, W.; Muhammad, N.; Guo, Y.; Wang, X.; Guo, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (14), 4638.
- [40] 《Nature Chem.》：蒋华良等科学家研发抗癌小分子新药，瞄准铜离子输送过程. [2019-08-11]. <https://www.x-mol.com/news/1284>.
- [41] Wang, J.; Luo, C.; Shan, C.; You, Q.; Lu, J.; Elf, S.; Zhou, Y.; Wen, Y.; Vinkenborg, J. L.; Fan, J.; *et al.* *Nat. Chem.* **2015**, *7* (12), 968.
- [42] 范巧玲, 姜雪峰. 化学教育, **2019**, *40* (1), 2.
- [43] 中国青年化学家元素代言人 5.30 闪亮登场. [2019-05-30]. <http://www.chemsoc.org.cn/a3225.html>.
- [44] 蒋育澄, 李淑妮, 翟全国. 大学化学, **2009**, *24* (4), 35.
- [45] 戴可, 梁华, 黄鹤燕, 胡海龙, 霍冀川. 大学化学, **2019**, *34* (4), 6.
- [46] Sheng, Y.; Cao, K.; Li, J.; Hou, Z.; Yuan, S.; Huang, G.; Liu, H.; Liu, Y. *Chemistry* **2018**, *24* (72), 19146.
- [47] Gao, P.; Wang, X.; Sun, L.; Cheng, X.; Poongavanam, V.; Kongsted, J.; Álvarez, M.; Luczkowiak, J.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; *et al.* *Chem. Biol. Drug. Des.* **2019**, *93* (4), 582.
- [48] Sun, L.; Gao, P.; Dong, G.; Zhang, X.; Cheng, X.; Ding, X.; Wang, X.; Daelemans, D.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 714.
- [49] Gao, P.; Zhang, L.; Sun, L.; Huang, T.; Tan, J.; Zhang, J.; Zhou, Z.; Zhao, T.; Menéndez-Arias, L.; Pannecouque, C.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25* (20), 5779.
- [50] 李晓辉, 杜冠华. 新药研究与评价概论. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [51] Geißler, D.; Linden, S.; Liermann, K.; Wegner, K. D.; Charbonnière, L. J.; Hildebrandt, N. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1824.
- [52] Boros, E.; Packard, A. B. *Chem. Rev.* **2018**, *119* (2), 870.
- [53] 庄乾坤, 刘虎威, 陈洪渊. 分析化学学科前沿与展望. 北京: 科学出版社, 2012.