

体现专业特色的有机化学案例教学探索与实践

蔡东, 乔海霞, 曹晶晶, 李婷婷, 周西斌*

锦州医科大学药学院, 辽宁 锦州 121001

摘要: 针对本科生专业差异, 以“醛或酮分子中 α -H和羟醛缩合反应”这一教学内容为依托, 应用具有专业特色的案例教学法对有机化学教学进行实践, 立足将能力、素养与课程理论融合, 解决不同专业有机化学课程体系同质化问题, 探索满足新时代专业人才培养要求的有效途径。

关键词: 有机化学; 专业特色; 案例教学

中图分类号: G642.3; O6

Exploration and Practice of Organic Chemistry Case Teaching with Professional Characteristics

Dong Cai, Haixia Qiao, Jingjing Cao, Tingting Li, Xibin Zhou *

College of Pharmacy, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China.

Abstract: According to the professional differences of undergraduates, based on the content of “ α -H and aldol condensation reaction in aldehydes/ketones”, the case teaching method with professional characteristics was used in the course of organic chemistry. Focusing on the improvement of ability, quality and the integration of curriculum theory, the problem of homogeneity of organic chemistry curriculum systems in different majors is broken, and an effective way to meet the requirements of professional talent training in the new era is explored.

Key Words: Organic chemistry; Professional characteristics; Case teaching

有机化学是医学院校的一门基础必修课, 不仅为后继专业课程奠定必要的知识基础, 而且对培养学生专业素质、科学思维方法和综合能力具有重要意义。锦州医科大学现有医学、工学、农学、理学等学科门类, 有机化学作为各专业的重要基础课程, 课时相同或相近, 通常选用同一教材。教师通常注重化学知识的完整性和工具性, 教学内容缺乏专业特色、“唯教材”现象依然突出, 导致大多数学生死记硬背知识点, 应付考试, 缺乏学习动力。至于教学目标中, 学生探究能力和综合素质的培养, 更是收效不显著。本文对有机化学课程如何利用案例与专业衔接, 利用基础课程提高人才培养目标与培养效果的达成度, 进行了有益的尝试与探索。

1 具有专业特色的有机化学案例库建设策略

目前, 我校有机化学课程所用教材为科学出版社出版的《有机化学(案例版)》^[1], 针对课程重知识传授、轻能力培养的问题, 我们结合不同专业的培养需求和教学目标, 探索性地构建了有机化学案例库, 该案例库基于新医科和新工科背景, 专注于医理工交叉的教学方法, 且具有专业特色。

收稿: 2023-01-26; 录用: 2023-04-11; 网络发表: 2023-05-08

*通讯作者, Email: dawei492@aliyun.com

基金资助: 2022年度辽宁省普通高等学校本科教学改革研究项目(SJJGYB20220488), 2022年校级教育教学研究与改革项目(YB2022053)

该案例库可以科学合理地拓展基础课程的广度和深度,力求将专业技能、综合素养与课程理论融合起来,实现知识传授和思政教育相统一的课程目标。案例问题应根据专业培养目标的要求设置难易度,例如,临床等专业教学质量国家标准中人才培养基本要求^[2],需掌握本专业所需的化学、生物学等自然科学的基本科学知识,因此案例问题的设置,可以主要以体现本课程基础性、拓展知识面、拓宽思维和培养持续学习等能力为主。药学专业在此标准中的人才培养基本要求为:除上述掌握与药学相关的化学等学科的基本理论与方法外,还要求能够掌握文献检索、资料查询及运用现代信息技术获取相关信息的能力。问题的设置,在保证上述非药学专业的教学目标基础上,还要引导学生学会检索Reaxys等专业数据库,了解药学及相关学科的发展动态和前沿信息,以便为药学专业人才培养特色发展留足空间。

2 具有专业特色的有机化学课程案例的展示和分析

羟醛缩合反应(aldehyde reaction)又称醇醛缩合反应,一般是指在碱性条件下醛/酮中羰基的 α -碳负离子,或在酸性条件下醛/酮的烯醇式结构,与另一分子醛/酮的羰基反应,形成 β -羟基醛或 β -羟基酮,生成的 β -羟基醛酮易脱水得到 α,β -不饱和羰基化合物。这是有机化学课程中一个构建碳碳(双)键的经典反应。不同的醛或酮可发生交叉羟醛缩合反应(crossed aldol condensation),其中芳香醛与脂肪醛或酮发生的交叉羟醛缩合反应,又称为克莱森-施密特反应(Claissen-Schmidt reaction)。本文以教材第九章醛酮醌中知识点“醛或酮分子中 α -H”和羟醛缩合反应为例,探索具有专业特色的教学案例教学。

2.1 中药学专业案例:传承与创新意识

龙血竭,是由世界珍贵树种龙血树树脂提炼得到,被《本草纲目》誉为活血圣药。在我国中医药学中记载和应用已有1500余年历史。中药龙血竭市场需求量大,随着需求量的不断增加,许多野生的龙血树资源遭受严重破坏,野生资源已十分稀少,种群数量处于濒危状态。

问题1:龙血竭的主要活性成分是什么,利用所学知识能否合成?

参考解释:龙血素A和龙血素B,是传统名贵中药材龙血竭的主要有效成分,是龙血竭制剂国家药品标准中规定的指标性成分的标准对照品。两者均具有活血散瘀、定痛止血、敛疮生肌之功效。2008年,上海大学雍克岚课题组^[3]在专利中公开了一种新的合成方法(图1):以1-(4-(苄氧基)苯基)乙烷-1-酮和取代苯甲醛为原料,首先在KOH的乙醇溶液中,取代苯乙酮中羰基的 α -碳转化为碳负离子,然后缓慢滴加取代的苯甲醛,经克莱森-施密特反应后得查尔酮衍生物。然后,利用选择催化加氢反应,可以人工合成龙血素A或龙血素B。

问题2:以龙血竭为例,谈谈用化学成分替代中药资源的可行性和必要性。

参考解释:目前,国内外龙血竭资源濒临灭绝,需要提高血竭资源保护意识,使血竭资源能可持续利用。目前,人工合成的龙血素B已用于预防和治疗增生性疤痕的产生。又如黄连素(小檗碱),它是中药黄连中的主要活性成分。直到20世纪80年代,我国普遍以黄柏等植物树皮作为提取产品的原料,一棵8年树龄的黄柏树只能提取74 g黄连素,这种方法对自然资源造成了巨大破坏。目前,黄连素的工业化生产是以儿茶酚为起始原料进行的^[4]。

天然活性成分受植物生长周期长、单体成分提纯难度大、生物资源尤其是野生植物资源破坏严重等因素影响,难以实现单体成分绿色规模化生产。目前,几乎80%的中药都来自于野生资源,为了中药资源更好、更持续的开发,中药资源可持续利用的途径之一就是寻找可替代的中药活性成分。

总结和思考:

对于问题1.帮助学生利用上海有机所的中药与化学成分数据库、TCMSP、ETCM、Symmap、TCMID等中药相关数据库查找中药活性成分,利用CNKI等数据库查找化合物的合成方法,培养学生查阅文献资料的习惯、自主分析和解决实际问题的能力。

对于问题2.利用课外参考资料,鼓励学生从天然产物活性成分直接成药、天然产物获得先导化合物和天然产物全合成等方面了解中药现代化的现状和前景,并完成一份完整的研究报告,帮助学生在实践中提高科技论文写作能力。

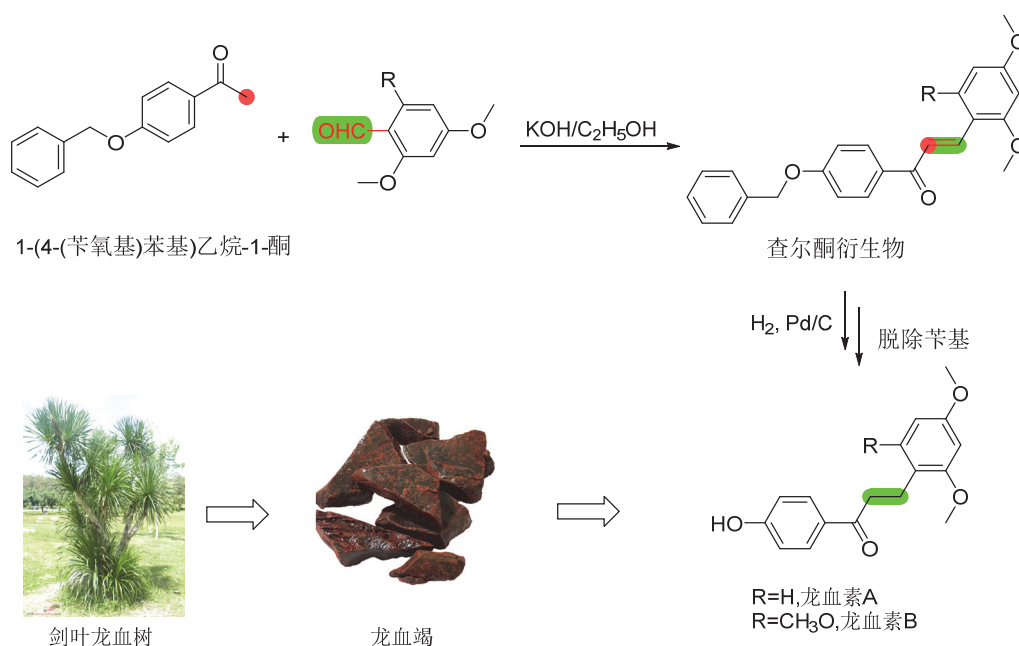


图1 龙血素A和龙血素B合成路线

中药学专业有机化学案例可突出化学分子作为中药防治疾病的物质基础(有效成分)、中药复方配伍机制、中药炮制的现代科学依据、研发新药和扩大药源等方面的应用,使学生及早接触中医药理论知识,为培养具有中医药基础知识的高素质人才做好准备。让学生运用现代化学、药(理)学知识,加深对中药成分和功效的认识,破除中医药使用禁锢,培养合理使用中医药的创新思维,从而增强他们学好基础课程的愿望和信心。

2.2 动物科学(动物医学)专业案例: 畜牧养殖中兽药残留

乙酰甲喹(mequindox)又名痢菌净,由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所研制,是我国自主研发的一种喹噁啉类药物,具有广谱抗菌促生长作用,曾被广泛用于畜禽养殖业。1985年我国批准为国家一类新兽药。2016年,华中农业大学袁宗辉教授首次全面揭示并确定乙酰甲喹具有遗传毒性,为国家限制或停止使用该化合物提供了科学依据^[5]。

问题: 乙酰甲喹存在毒副作用大等问题,我国科学家基于这种具有潜力的药物骨架做了哪些进一步研发?

参考解释: 在2003年,中国农科院兰州畜牧与兽药研究所成功研制了具有自主知识产权、以乙酰甲喹为基础的国家一类高效低毒兽药——喹烯酮^[6]。结合教材知识点“醛或酮分子中 α -H”,分析以乙酰甲喹和苯甲醛为原料,在5% (质量浓度)氢氧化钠甲醇溶液中制备喹烯酮的反应^[7],属于克莱森-施密特反应(图2)。此外,乙酰甲喹具有味苦、代谢快等缺点,中国研究人员将MSN-41型介孔二氧化硅纳米粒子(meso-porous silica nanoparticles, MSN)氨基化后得到的材料(MSN-NH₂),与乙酰甲喹发生亲核加成反应,制备一种掩味纳米前药——乙酰甲喹席夫碱(Schiff base)。在中性溶液中,该席夫碱能稳定存在,当药物进入酸性胃液时发生可逆反应,席夫碱水解释放出乙酰甲喹(图2)。试验表明,该乙酰甲喹纳米药物具有良好的掩味性能和药物转运性能^[8]。此处可以复习“醛酮与氨的衍生物反应”这一重要知识点。

总结和思考:

问题的解答可以引导学生在学习有机化学教材知识的同时,更多地了解化学兽药研究领域的发展动态。案例涉及的中国科学家历经15年自主研发的高效低毒兽药喹烯酮,实现了思政元素与知识深度融合。

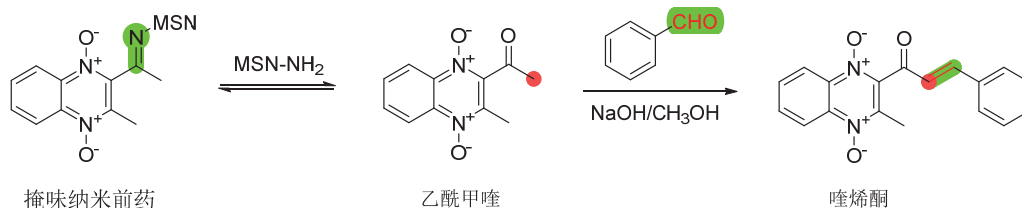


图2 乙酰甲唑的结构修饰研究

在动物医学等专业的有机化学课程中，通常会以养殖业中常用的兽药研发和残留为案例，强调有机化学知识在兽药的生产和应用方面的重要作用。这种教学方法对于学生认识养殖业的可持续发展和食品安全问题产生了重要影响。通过将理论知识与实际应用相结合，学生们可以更深入地了解本课程的内容并增强学习兴趣。

2.3 食品科学(食品工程、食品安全)专业案例：了解食品中的添加剂

草莓香气受到人们的青睐，利用液相色谱-质谱联用技术，发现新鲜草莓中含有2-甲基-2-戊烯酸(又称草莓酸)，此成分具有新鲜草莓气味。随着草莓味饮料、食品和日化产品的消费量不断增长，对具有草莓味的2-甲基戊-2-烯酸的市场需求旺盛。2-甲基戊-2-烯酸是我国食品添加剂使用卫生标准(GB 28364-2012)附录中允许食用的合成香料^[9]，它是配制草莓香精的主香原料。目前，关于2-甲基戊-2-烯酸毒性的数据很少，但较高浓度时，该化合物对黏质膜和上呼吸道组织极具破坏性，经皮肤吸收会导致皮肤灼伤^[10]。

问题：简述工业上2-甲基戊-2-烯酸的合成工艺，并指出氧化反应阶段可能产生的副产物？

参考解释：以丙醛为起始原料，在10% (质量分数)氢氧化钠水溶液中，一分子丙醛形成的羰基的 α -碳负离子进攻另一分子丙醛的羰基，发生羟醛缩合反应，脱水生成2-甲基戊-2-烯醛，然后氧化得到2-甲基戊-2-烯酸(图3)^[11]。一般醛氧化生成羧酸的氧化剂种类繁多，可使用教材中介绍的高价金属氧化物，如高锰酸钾、重铬酸钾等强氧化剂，但醛基被氧化为羧基的同时，双键易发生氧化反应。另外，氧化后得到的金属羧酸盐，还需酸化才能得到羧酸产物。产物中可能残存的锰或铬等金属盐会对人类生殖或发育产生毒害作用，此工艺不符合绿色化学原则。目前多采用在铂、钯等贵金属存在下，用空气或氧气催化氧化的方法，空气(氧气)氧化反应属于自由基反应，剧烈的反应条件下， α,β -不饱和醛酮的碳碳双键片段易发生环氧化反应，但严格控制反应条件，可满足多特性基团的选择性氧化，反应后无杂质残留，产品纯度高，符合绿色化学理念^[12]。我国食品添加剂使用卫生标准(GB 28364-2012)要求2-甲基戊-2-烯酸纯度应 $\geq 98\%$ (质量分数)。

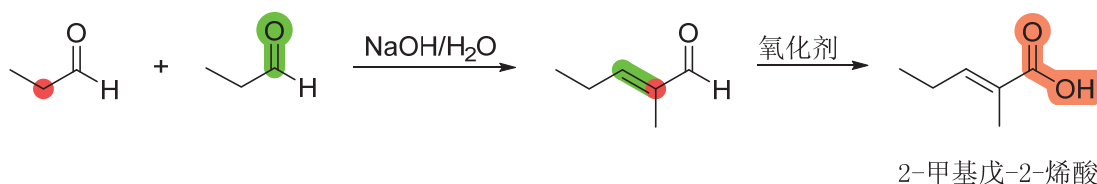


图3 2-甲基戊-2-烯酸的合成工艺

总结和思考：案例内容及问题的解答，向学生科普食品添加剂的天然来源、化学性质、人工合成和安全性等相关科学知识，促进学科融合和知识迁移。

食品安全事关人民健康和生命安全，事关经济发展和社会稳定。使用食品添加剂必须满足的基本要求是：必须安全可靠，不得对人体产生任何健康危害。食品相关专业有机化学以食品添加剂为素材设计案例，利用有机化学知识来讲解食品添加剂背后的那些事。使学生正确认识食品添加剂，树立规范使用食品添加剂的职业意识。

2.4 临床药学专业案例：过期药品中的杂质，增加不良反应风险

盐酸羟考酮注射液是临床广泛应用的强效镇痛药、麻醉药物，在中国列入麻醉药品管制范围，用于治疗中度至重度急性疼痛。密封避光保存，有效期为36个月。长期存放后，可能会出现羟考酮二聚体杂质，这种降解产物杂质会随时间推移而增多，24个月后达到0.21%的水平。羟考酮二聚体可能致癌^[13]。

问题：请用所学知识解释羟考酮二聚体杂质产生机理。

参考解释：由于羟考酮水溶性差，临床注射使用盐酸羟考酮，注射用盐酸羟考酮的pH在4.5–5.5之间，呈弱酸性。合理的反应机理是：在酸性条件下，羟考酮的羰基氧原子首先与质子结合形成鎓盐，导致羰基极化。由于羰基 α -H发生解离，一部分鎓盐继续转变为烯醇式结构，然后和制剂中剩余部分只发生极化的羰基慢慢发生羟醛缩合反应，形成一种二聚体杂质。当温度不超过25℃时，不太可能发生脱水反应(图4)。有时，为了更清楚地表示碳原子作为亲核中心，将烯醇式结构写成碳负离子形式。同样，其他吗啡类阿片类药物，如羟吗啡酮和氢吗啡酮，在长期储存过程中也可能发生类似羟醛缩合反应，形成杂质。

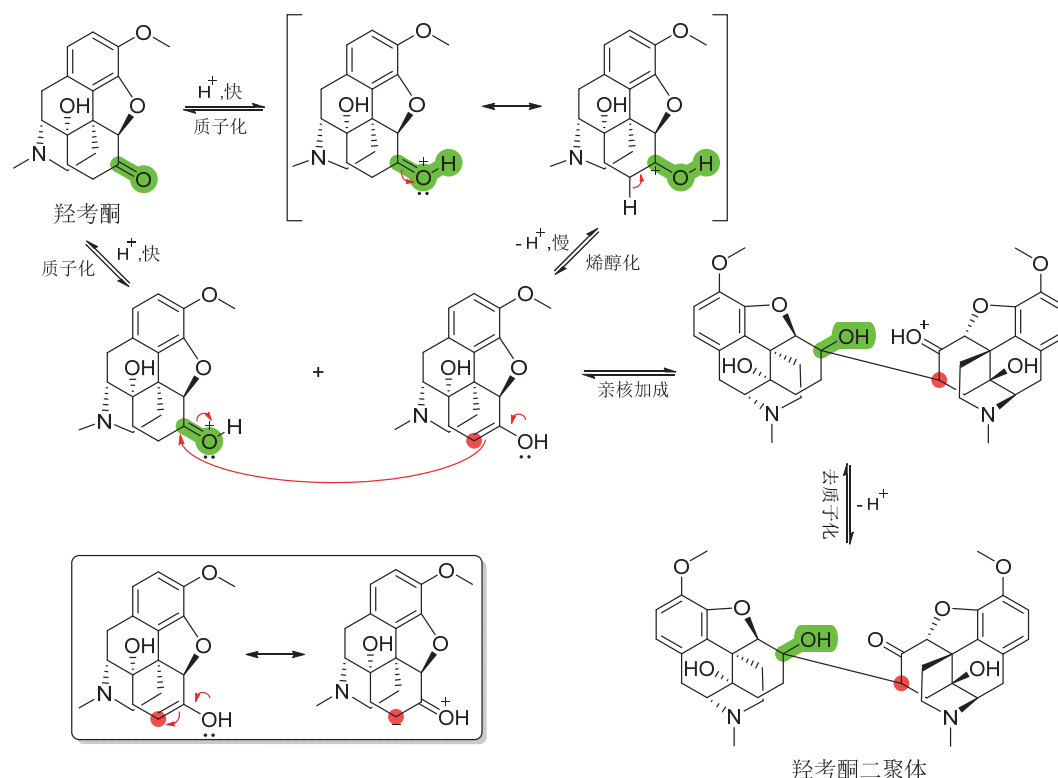


图4 羟考酮二聚体杂质的产生机理

总结和思考：引导学生使用Pubchem、pkCSM等在线工具收集药学信息，熟悉过期药物中可能形成的杂质和原因。帮助学生了解化学知识在药物贮藏、毒副作用等方面的现实作用，侧重于从案例的感性认识上升到合理用药、保障医疗质量层面。

药品的安全性不仅取决于药物活性成分本身的毒理特性，还取决于其可能含有的杂质的毒性。过期药品中杂质的种类和含量会增加，增加了药品不良反应风险。尤其是过敏体质人群，这些杂质会引起严重的过敏反应，甚至危及生命。临床药学专业有机化学以药物贮存注意事项和有效期为素材设计案例，使学生从有机化学角度了解临床药物安全性评价所涉及的基本知识和理论。

2.5 药学专业案例：药物合成中的绿色化学

盐酸多奈哌齐是第二代特异的、可逆性中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂，适用于轻度或中度阿尔茨海默型痴呆症状的治疗。国内外关于多奈哌齐的合成路线报道较多，1987年日本卫材药业有限公司首次报道了以5,6-二甲氧基-2,3-二氢茚-1-酮和1-苄基哌啶-4-甲醛为原料，采用羟醛缩合反应、加氢还原反应制备多奈哌齐^[14] (图5)。羟醛缩合这步反应需要在低温(-78 °C)、氩气保护、二异丙基氨基锂(LDA)和六甲基磷酰三胺(HMPA)存在下进行，产品需柱层析纯化，其反应条件苛刻，操作不便。

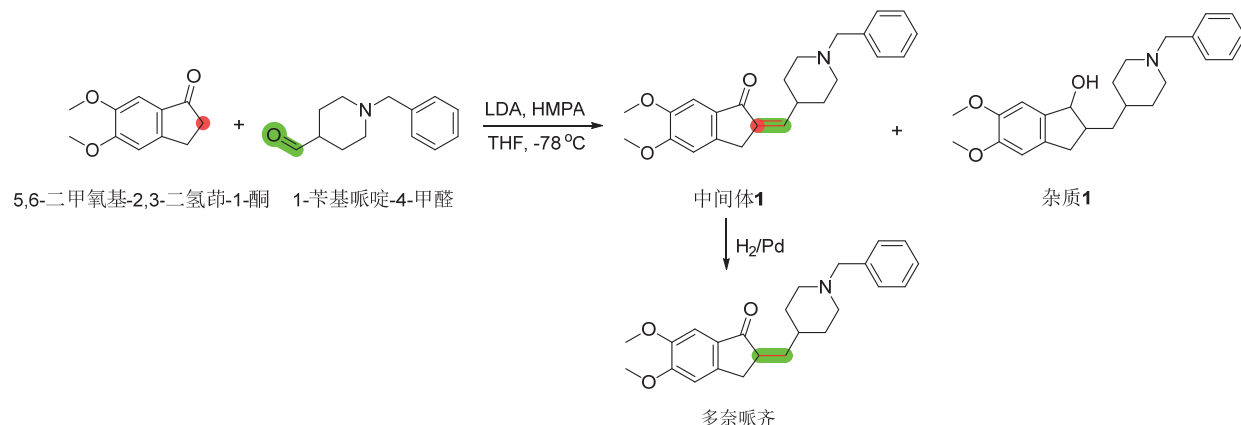


图5 多奈哌齐的合成工艺

问题：上述工艺中，在第一步羟醛缩合反应中，使用的强碱LDA具有腐蚀性，需要低温保存，且价格昂贵。目前，已开发出更有效的碱来替代LDA。经Reaxys数据库检索发现，氢化钠^[15]、甲醇钠^[16]、氢氧化钠^[17]、碳酸钾^[18]等碱性物质也可高效催化此步反应。例如，黄烈军等^[15]采用氢化钠作为强碱，可以将反应产率从LDA催化的62%提高到87%，并且反应在室温下进行，简化了反应操作，减少了有毒溶剂的使用。请给出以氢化钠作为强碱，制备中间体1 (图5)合理的反应机理。

这个反应属于交叉羟醛缩合反应，首先是强碱夺取酮分子中羰基的 α -H，负电荷离域到碳和氧原子上，最后这两个原子都带有部分负电荷，且带部分负电荷的碳原子亲核性更强。然后带有部分负电荷的碳直接和后加入反应体系的醛羰基发生亲核加成反应，形成含有烷氧负离子的中间体。烷氧负离子再夺取一个质子，生成 β -羟基酮，根据羰基的亲核加成反应特点，可得到一对对映异构体^[19]。二者受热时失去一分子水，生成中间体1 (α,β -不饱和酮共轭结构比较稳定) (图6)。

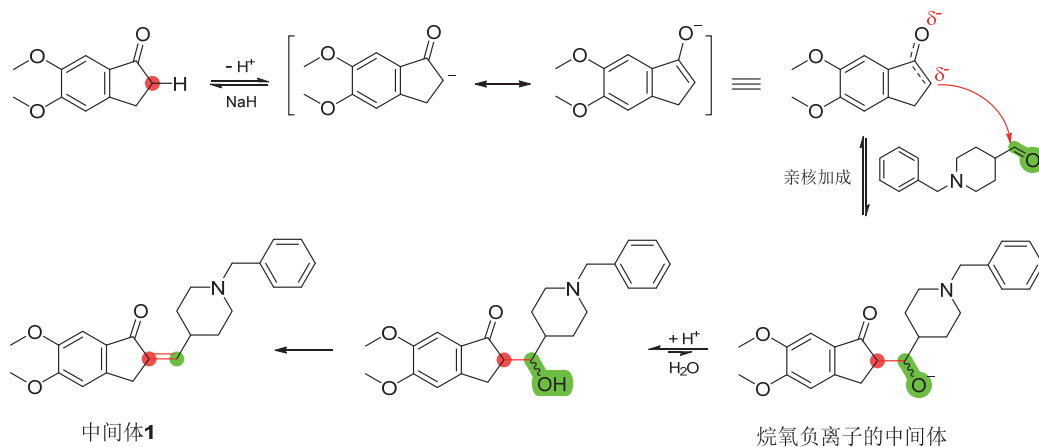


图6 多奈哌齐中间体1产生的合理机理之一

也可以认为在碱性条件下,强碱夺取酮分子中羰基的 α -H,形成的烯醇负离子金属盐与醛以六元环过渡态的形式结合(图7),然后酸化、脱水转化为中间体1^[20]。

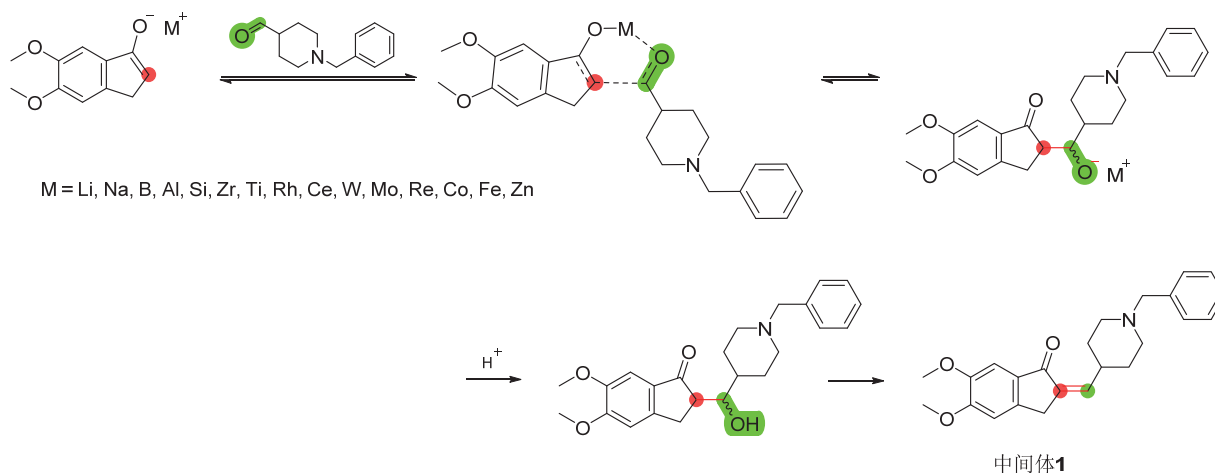


图7 多奈哌齐中间体1产生的合理机理之二

还可以认为在碱性条件下,酮失去羰基的 α -H后,生成烯醇负离子和碳负离子两种极限式的共振杂化体后,一般来说,烯醇负离子对共振杂化体的贡献较大。然而,在碱性条件下发生的交叉羟醛缩合反应,碳负离子充当亲核试剂进攻另一分子的醛基(图8),完成羟醛缩合反应^[21],然后酸化、脱水得到中间体1。

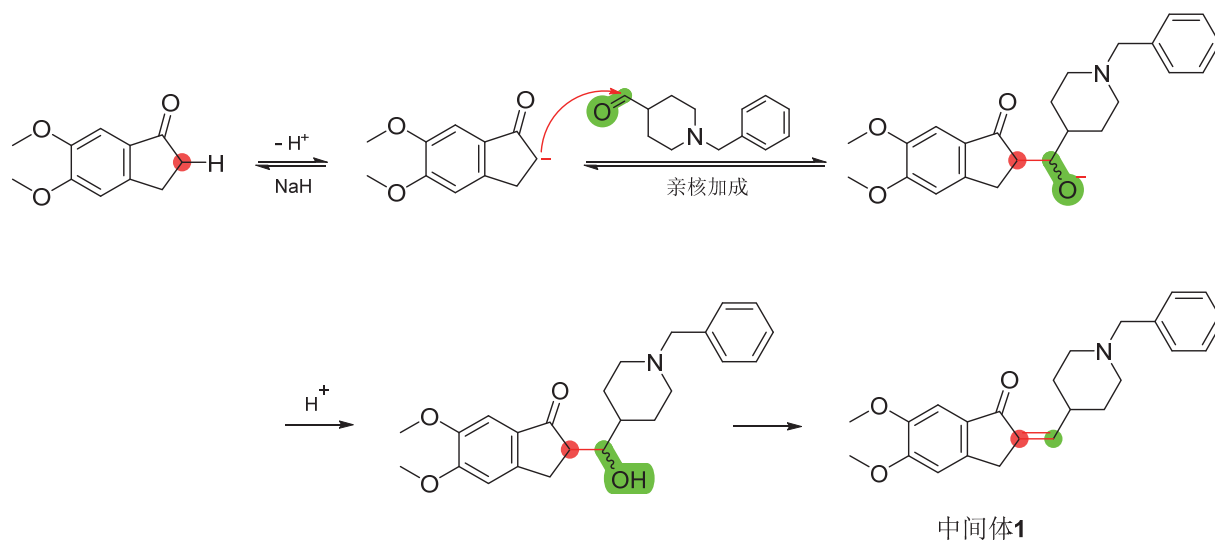


图8 多奈哌齐中间体1产生的合理机理之三

总结和思考:该问题旨在帮助学生熟练掌握Reaxys、Web of Science等数据库的检索技能,鼓励他们查阅文献并合作讨论,以深入理解同一反应在不同条件下的反应机理差异。这种学习方式可以帮助学生丰富知识,培养集思广益、博采众长的科学思维方式,同时激发他们的创造力和探究精神,提高实际应用技能和解决问题的能力。此外,学生还可以了解化工生产中反应条件的选择对副反应控制、产率和成本、绿色化学等方面的影响,以更全面地理解化学反应的实际应用。在课前通过简要介绍让学生了解课题,然后在课堂上以PPT等形式进行汇报。

随着社会的发展、人口老龄化和人民生活水平的提高,以及医药行业迅速增长和国家药品战略与安全等因素,将推动中国医药消费需求迎来新一轮快速增长。药学专业有机化学以药物设计、合成工艺为案例,运用知识解决学科交叉问题,助力培养药学类专业应用型人才。

3 课程教学效果

2021–2022学年第二学期结束后,以在线匿名问卷形式,对2021级临床医学卓越1–4班和临床药学专业有机化学课程案例教学法的实践效果进行调研。结果显示,94.03% (142/151)的学生认为此教学方法能将理论与实践相结合,提高了发现、分析和解决问题能力;拓展课程的深度与广度,促进了与生物化学等后续专业课程的交叉融合,感受到所学有机化学知识的实用价值,不再认为有机化学课程是可有可无、及格即可的基础课程;通过一些当代中国发展进步等案例的学习,可以亲身感受科技发展和国家事业取得的显著成就。在过去的三年里,大部分药学专业学生在大一学习有机化学课程期间,确定了自己的学习目标和考研选择,表现出了非常积极的学习态度和进取心。他们积极参与教师关于新化合物创制和化合物合成过程等课题的研究活动,获得了两项“国家级大学生创新性实验计划项目”以及多项省级大创项目。2020年,有机化学课程获批省级一流本科课程、校级线上“金课”;2021年,有机化学课程获批校级课程思政示范课程,并获批课程思政优秀案例三项。

4 结语

本文基于专业特色构建了有机化学案例资源,并展示了在各专业有机化学课堂教学中的应用实践。基于专业特色的案例教学法在本课程教学过程中应遵循几点:首先,案例主题必须与专业相关,采用混合式教学模式给学生充足的探索时间,注重激发学生的学习兴趣 and 潜能,利用案例教学法的开放性,通过调查、阅读、思考、分析、讨论和交流等环节,培养学生自主学习能力和辩证思维方式,为学生综合素质的培养提供有效教学手段,突出学生中心;其次,应用交叉学科知识,拓展教材中的知识面,主动对接经济社会发展需求,突出产出导向;第三,教学内容应该紧跟时代发展,团队持续专注于具有专业特色案例的积累和完善,从教师自身业务水平和形成性评价体系角度,持续改进案例教学法在有机化学教学中的应用,突出持续改进。此外,注重以案例为信息载体,蕴含思政元素,使课程思政教育贯穿于有机化学教学的全过程,努力提高人才培养的目标达成度。

参 考 文 献

- [1] 贾云宏, 闫开顺. 有机化学(案例版). 第3版. 北京: 科学出版社, 2020.
- [2] 教育部高等学校教学指导委员会. 普通高等学校本科专业类教学质量国家标准. 北京: 高等教育出版社, 2018: 503, 511, 604, 648, 673, 701, 708.
- [3] 雍克岚, 吕敬慈, 卢大胜, 徐鲁荣, 陈旭. 从龙血竭中分离纯化的黄酮类化合物及其制备方法: 中国, CN101041652B[P]. 2010-04-21.
- [4] 刘雪松. 化学工程与技术, **2020**, *10* (4), 306.
- [5] 程古月, 洪璇, 郝海红, 刘振利, 王旭, 袁宗辉. 中国兽医学报, **2016**, *36* (6), 1071.
- [6] 傅榆涵, 侯力睿, 赵冲, 扈洪波, 尹淑涛. 中国畜牧兽医, **2022**, *49* (2), 687.
- [7] Das, U.; Pati, H. N.; Panda, A. K.; Clercq, E. D.; Balzarini, J.; Molnár, J.; Baráth, Z.; Ocsóvszki, I.; Kawase, M.; Zhou, L.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (11), 3909.
- [8] 鲍光明, 林埴, 陈天宏, 彭雄鑫, 王立琦, 刘宝生, 刘婵娟, 袁厚群, 陆雅达, 陈书鹏. 中国兽医学报, **2019**, *39* (6), 184.
- [9] 中华人民共和国卫生部. GB 28364–2012 食品添加剂2-甲基-2-戊烯酸(草莓酸). 2012-06-25.
- [10] Api, A. M.; Belsito, D.; Botelho, D.; Browne, D.; Bruze, M.; Burton, G. A.; Buschmann, J.; Dagli, M. L.; Date, M.; Dekant, W.; Deodhar, C.; *et al.* *Food Chem. Toxicol.* **2018**, *122*, S144.
- [11] 张小林, 罗传奎. 化学世界, **2013**, *54* (1), 52.

- [12] 刘守信. 药物合成反应基础. 北京: 化学工业出版社, 2012: 8, 59.
- [13] Zhuang, T.; Jin, J.; Ma, Y. R.; Ren, X.; Liang, L. Z.; Du, W.; Liu, B. F.; Liu, X.; Zhang, G. S. *New J. Chem.* **2021**, 45 (39), 18651.
- [14] Sugimoto, H.; Tsuchiya, Y.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Iimura, Y.; Sasaki, A.; Yamanishi, Y.; Ogura, H.; Araki, S.; Kosasa, T.; *et al.* Cyclic Amine Compounds with Activity against Acetylcholinesterase. US4895841A[P], 1990-01-23.
- [15] 黄烈军, 郝小江, 穆淑珍, 张建新. 一种盐酸多奈哌齐的生产方法: 中国, CN102127006B[P]. 2013-10-30.
- [16] Pathi, S. L.; Acharya, V.; Rao, D. R.; Kankan, R. N. Process and Intermediate for Preparation of Donepezil. US8030491[P]. 2011-10-04.
- [17] 盛荣, 胡永洲. 中国药学杂志, **2005**, 40 (18), 1421.
- [18] Li, K.; Long, X.; Zhu, S. *ACS Catal.* **2023**, 13 (4), 2422.
- [19] 许寿昌. 有机化学. 第3版. 北京: 科学出版社, 2020: 286.
- [20] Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press: Burlington, Massachusetts, USA, 2005; p. 8.
- [21] 陆涛. 有机化学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 257.