

化学转化驱动杂质分离在实验教学中的应用 ——氟代扁桃酸的纯化新方法

陈洋^{1,*}, 陈鹏¹, 宋宇阳¹, 金玉雪¹, 吴松^{2,*}

¹ 贵州大学药学院, 贵阳 550025

² 贵州大学化学与化工学院, 贵阳 550025

摘要: 基于“问题导向、兴趣驱动、自主探究”的综合实验教学理念, 在有机化学实验教学中融入“化学转化驱动杂质分离”理论知识, 设计创新综合实验。运用化学转化实现待纯化目标分子(α -氟苯基乙酸, 简称“氟代扁桃酸”)与杂质(扁桃酸)的有效分离, 产物纯度分别可达到98.7%和97.0%。整个实验中使用到的主要药品试剂价格低廉, 易获取, 且可回收再利用, 充分体现了原子经济性和绿色化学思想。实验过程中, 应用了多种有机化学实验的基本技能, 包括减压蒸馏、浓缩脱溶、重结晶、过滤等必要实验技能, 以及薄层色谱法、核磁共振等重要分析手段。熟练掌握这些重要的实验技能和分析手段, 能够培养学生以基础理论指导实验、有效分离性质差异小的待测有机化合物、分析实验现象的能力, 进一步提升本科生的学术修养、科学素养和综合运用知识解决实际问题的能力。

关键词: 氟代扁桃酸; 扁桃酸; 化学转化; 分离方法; 综合实验

中图分类号: G64; O6

Application of Chemical Transformation Driven Impurity Separation in Experiments Teaching: A Novel Method for Purification of α -Fluorinated Mandelic Acid

Yang Chen^{1,*}, Peng Chen¹, Yuyang Song¹, Yuxue Jin¹, Song Wu^{2,*}

¹ School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou University, Guiyang 550025, China.

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China.

Abstract: In line with the comprehensive experimental teaching philosophy of “problem-oriented, interest-driven, and self-directed exploration”, the theory of “chemical transformation-driven impurity separation” has been integrated into organic chemistry laboratory teaching to design innovative comprehensive experiments. Through the utilization of chemical transformations, effective separation of the target molecule to be purified (α -fluorobenzoic acid, abbreviated as “fluorinated mandelic acid”) from impurities (mandelic acid) has been achieved, with product purities reaching 98.7% and 97.0%, respectively. The main chemicals and reagents used throughout the experiment are economically affordable, readily available, and recyclable, fully reflecting the principles of atom economy and green chemistry. Various essential organic chemistry experimental techniques, including vacuum distillation, concentration, recrystallization, and filtration, as well as important analytical methods such as thin-layer chromatography and nuclear magnetic resonance, were employed during the experimental process. Proficiency in these crucial experimental techniques and analytical methods enables the cultivation of students’ abilities to conduct experiments guided by fundamental theories, effectively separate organic compounds with small differences in properties, and analyze

收稿: 2023-10-19; 录用: 2023-12-11; 网络发表: 2023-12-26

*通讯作者, Emails: ychen1@gzu.edu.cn (陈洋); 1501264055@qq.com (吴松)

experimental phenomena. Furthermore, this enhances undergraduate students' academic cultivation, scientific literacy, and ability to apply knowledge to solve practical problems.

Key Words: α -Fluorobenzeneacetic acid; Mandelic acid; Chemical transformation; Separation method; Comprehensive experiment

1 引言

实验教学在化学类专业人才培养中发挥着不可替代的基础作用,是培养学生动手能力、科研素养、创新创业能力和可持续发展能力的重要依托^[1]。我们在教学实践中,重视实验教学的改革,以培养目标为导向、以教学效果为导向,对实验进行深入思考、系统设计和综合改革。

众所周知,分离纯化是有机化学实验教学中的重要环节,有机合成实验都需要面对分离纯化环节。培养正确、全面的分离纯化理念,是本科实验教学中一项重要目标。

当前,在我国主流的有机化学实验教材中,传统实验中一般是通过蒸馏、结晶、升华等物理方法实施有机化合物的分离纯化。然而,针对多种物质沸点、熔点、溶解度等物理性质接近的情况,这些分离手段往往得不到有效应用。因此,本文提出了化学转化和物理方法相结合的创新思路,在目标化合物的分离纯化中引入化学转化的手段。氟代扁桃酸(α -氟苯基乙酸)是很多含氟药物制备的重要中间体,氟原子的引入,可以显著提高药理活性及生物利用度。如图1所示,阿托品类抗胆碱药物^[2]、CDK2/Cyclin A抑制剂^[3]、NAMPT抑制剂^[4]等分子含有 α -氟苯基乙酰基药效片段。因此,本实验以氟代扁桃酸为例,探究“化学转化”驱动杂质分离的综合分离纯化方法,具有重要的科学研究意义和应用价值。

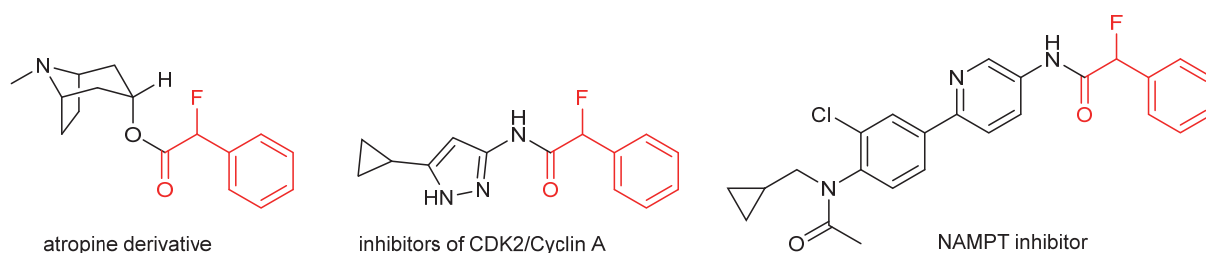


图1 氟代扁桃酸的几种代表性衍生物

本文采用一种简单易操作的方法制备氟代扁桃酸,以廉价易得的扁桃酸甲酯作为起始原料,经二乙胺基三氟化硫(Diethylaminosulfur trifluoride, DAST)的二氯甲烷溶液作用下得到氟代扁桃酸甲酯,但该反应的转化率仅为90%–95%,未经纯化,直接进行下一步水解得到产物(图2)。

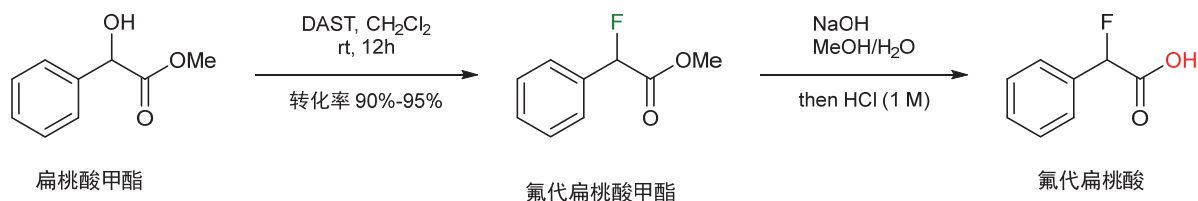


图2 氟代扁桃酸的合成路线

水解所得氟代扁桃酸粗品经核磁共振氢谱确定,主要化合物为氟代扁桃酸,但含有恒量的杂质——扁桃酸,其比例约为5%–10%。由于二者的理化性质十分相似,难以通过柱层析、重结晶和减压蒸馏等常规物理方法进行高效率分离纯化(图3)。

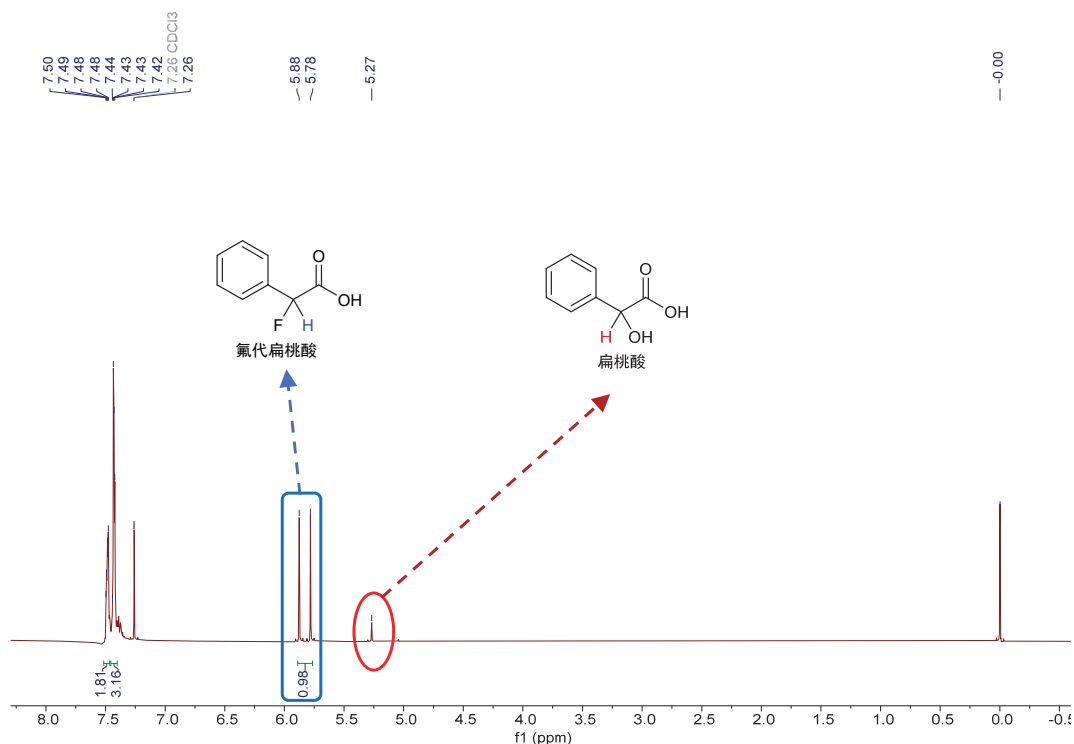


图3 氟代扁桃酸粗品的核磁共振氢谱

目前,理化性质相似的有机化合物难以分离的现象在药物制备过程中较为普遍,而色谱法、结晶法、蒸馏法等常规分离方法存在分离难度大、耗时费力、产品纯度不高等缺陷。因此,亟需建立一种简单易操作的高效率实用创新分离方法,用于氟代扁桃酸与其杂质(扁桃酸)的分离。

结构上,氟代扁桃酸为 α -氟苯基乙酸,而扁桃酸则为 α -羟基苯乙酸。基于此,我们思考,该混合物样本如果能经历一个化学反应,将极性较大的扁桃酸中两个极性羟基同时保护,转化为极性较小的化合物,而氟代扁桃酸则不发生结构上的变化,这样就可以从溶解度和极性两个角度入手,进行有效的物理纯化,达到极性和溶解度都较为接近的羧酸类化合物的分离纯化。

近年来,科学家们报道了 α -羟基乙酸类化合物缩酮化反应转化为缩酮物。1990年Kellogg等^[5]首次报道了扁桃酸经2,2-二甲氧基丙酮的苯溶液回流2 h,以高达98%的产率得到扁桃酸缩酮物。类似的方法有Thomson^[6]、Nielsen^[7]等以较高的产率制备得到 α -羟基乙酸的缩酮物。

扁桃酸-缩酮物与氟代扁桃酸物理性质差异较大,可以使用常规的物理方法达到高效的分离纯化目的。

基于此,本文提出了化学转化与物理纯化高度融合的创新思路,综合了邻羟基缩酮化保护反应及机理等基础理论,设计了以对甲基苯磺酸吡啶盐为催化剂,扁桃酸可与2,2-二甲氧基丙烷进行缩酮化反应,而氟代扁桃酸则不能发生此化学反应,进而实现氟代扁桃酸与杂质(扁桃酸)高效分离的创新实验。强化了学生冷凝回流、薄层层析色谱(TLC)、重结晶、减压浓缩、抽滤、熔点测定等基本实验操作,同时核磁共振和熔点仪等的引入,融合了有机波谱解析和仪器分析学科知识,可进一步丰富教学内容,激发学生对目标化合物结构及纯度探究的兴趣。

总之,本实验从知识引领到问题导向,以化学转化驱动杂质分离为导向,有机地融合了各学科知识,加强学生对基础知识的理解;培养学生实验规范意识和安全意识,使学生熟悉实验药品的理化性质;同时开拓了学生分离纯化的思路,有助于培养学生的创新思维,鼓励学生实事求是地发展实验手段,从而提升学生的实验素养。

2 实验部分

2.1 实验原理

2.1.1 氟代扁桃酸、扁桃酸与扁桃酸-缩酮物的物理差异性

如表1所示,待分离化合物(氟代扁桃酸)与杂质(扁桃酸)的极性、溶解度等物理性质差异较小,难以通过常规重结晶、柱层析、萃取等物理纯化方式实现高效分离。通过扁桃酸化学转化得到的扁桃酸-缩酮物与氟代扁桃酸的上述物理性质差异较大,易于通过常规物理纯化的方式达到高效分离效果。

表1 待分离化合物与杂质和杂质缩酮物物理性质的异同点

化合物	扁桃酸	氟代扁桃酸	扁桃酸-缩酮物
极性	$R_f = 0.4 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 2)$	$R_f = 0.5 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 2)$	$R_f = 0.8 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 2)$
	$R_f = 0.1 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 5)$	$R_f = 0.2 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 5)$	$R_f = 0.6 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 5)$
	$R_f = 0.0 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 10)$	$R_f = 0.1 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 10)$	$R_f = 0.4 (V_{EA} : V_{PE} = 1 : 10)$

EA为乙酸乙酯, PE为石油醚

2.1.2 扁桃酸与氟代扁桃酸形成缩酮化物的作用位点差异

扁桃酸具有 α -羟基羧酸的结构,能在特定条件下发生缩酮化反应,保护邻二羟基的同时将其极性显著降低;氟代扁桃酸在相同条件下无法完成缩酮化反应。基于此差异性设计了如下创新分离纯化方案:利用化学转化将扁桃酸转化为扁桃酸-缩酮物,其与氟代扁桃酸极性差异较大,易于通过一系列常规的物理纯化方法进行分离纯化。而杂质-缩酮可通过水解得到扁桃酸,实现原子回收再利用(图4)。

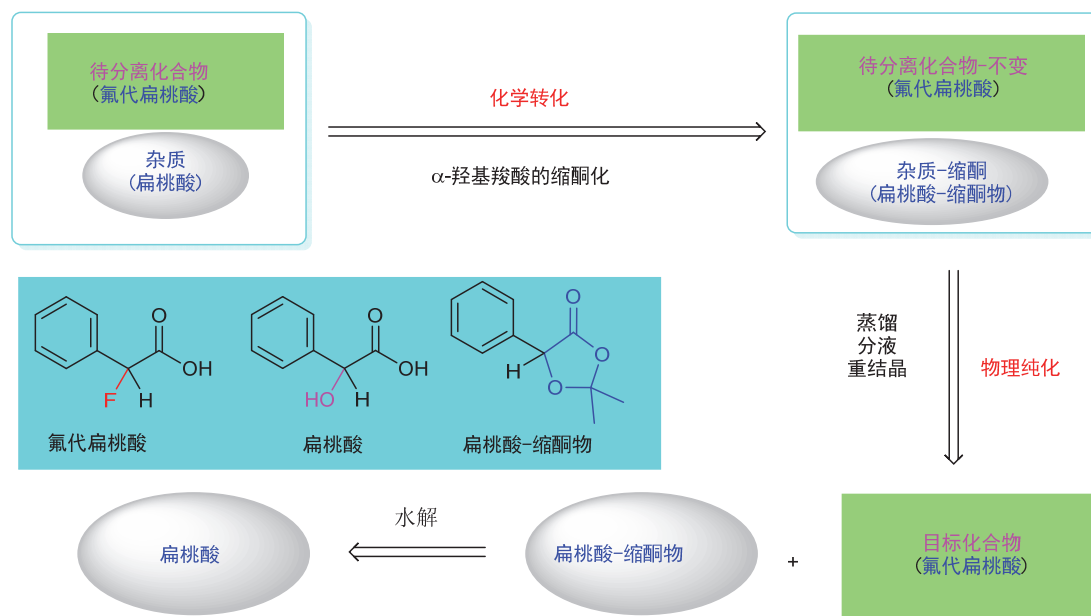


图4 氟代扁桃酸纯化新方法的总设计思路

(1) 化学转化: 如图5所示,待分离化合物及杂质样本,以丙酮(Acetone)为反应溶剂、对甲基苯磺酸吡啶盐(Pyridinium *p*-toluenesulfonate, PPTS)为催化剂、2,2-二甲氧基丙烷(2,2-Dimethoxypropane, 2,2-DMP)为缩酮化试剂,于75 °C加热回流1.5–2.0 h。将扁桃酸进行缩酮化反应得到极性小的扁桃酸-缩酮物,而氟代扁桃酸则不参与反应。

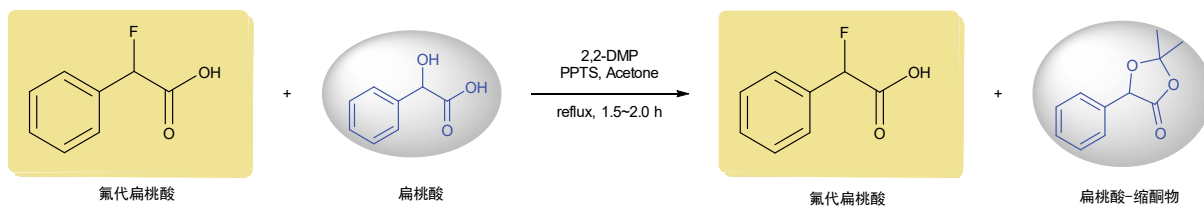


图5 实验设计中的化学转化

推测可能的机理如图6所示，首先PPTS活化2,2-二甲氧基丙烷中的一个甲氧基，接着受到扁桃酸中 α -羟基的亲核进攻，脱除一分子甲醇，得到氧鎓阳离子中间体。随后发生分子内的质子迁移。扁桃酸中羧酸羟基氧共振后，以羰基氧亲核进攻异丙基碳，同时离去另一分子甲醇。最后，去质子化，即可完成扁桃酸的缩酮化，得到扁桃酸-缩酮物。

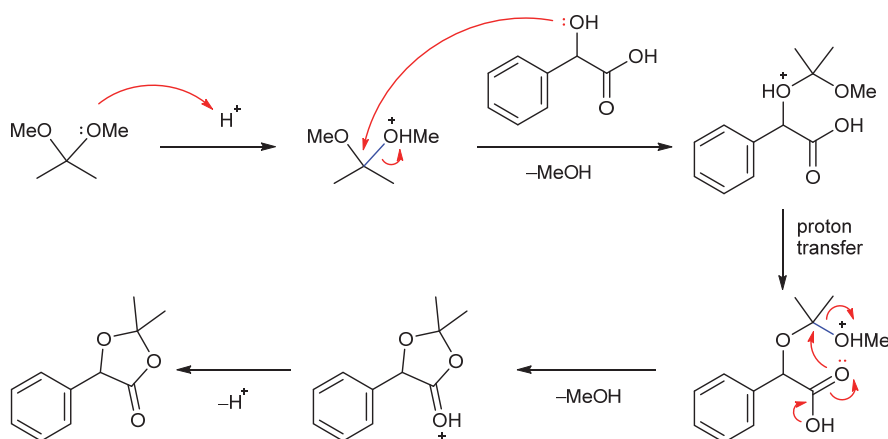


图6 扁桃酸缩酮化的可能反应机理

(2) 物理纯化：如图7所示，将化学转化所得的混合反应液冷却至室温，经减压浓缩，除去大量的丙酮溶剂和残留的2,2-二甲氧基丙烷等低沸点化合物。向浓缩残留物中加入混合溶剂1 ($V_{EA} : V_{PE} = 1 : 1$)，搅拌析出固体PPTS，过滤将其除去；将所得滤液减压浓缩，向浓缩残留物中加入混合溶剂2 ($V_{EA} : V_{PE} = 1 : 4$)，进行重结晶，过滤得到氟代扁桃酸固体，扁桃酸缩酮物则存于滤液中。

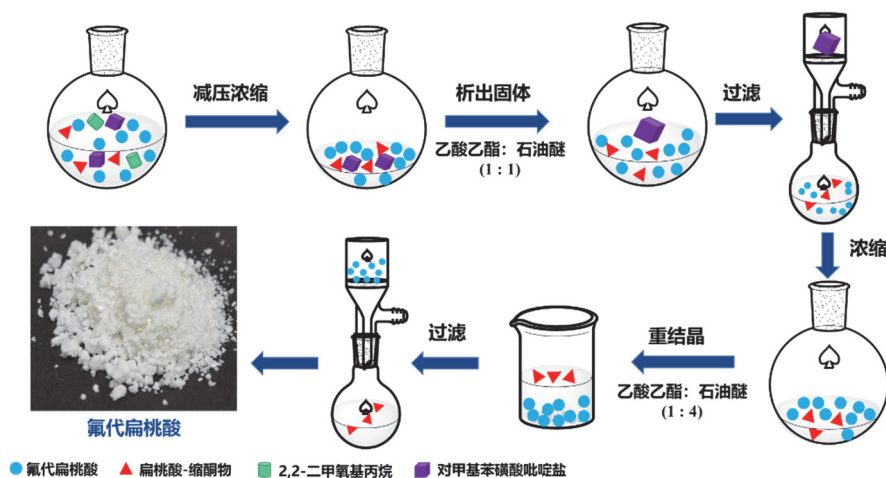


图7 实验设计中物理纯化方案

(3) 扁桃酸-缩酮物水解：根据文献方法^[8]，如图8所示，滤液浓缩所得的扁桃酸-缩酮物，以甲醇为溶剂，在碱性条件下加热回流1.5 h水解，得到扁桃酸。后续经甲酯化即可回到起始原料扁桃酸甲酯，可以循环套用，实现原子经济性。

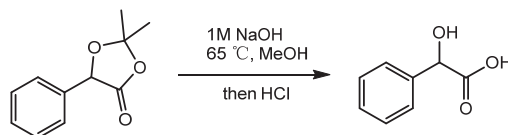


图8 扁桃酸-缩酮物的水解

2.2 试剂或材料

综合上述合成方案，实验所需要的主要药品试剂廉价易得，如表2所示。

表2 实验药品试剂

试剂名称	熔点	沸点	纯度	制造商
扁桃酸	119.0–121.0 °C	-	> 99%	上海泰坦科技股份有限公司
氟代扁桃酸	82.0–85.0 °C	-	> 97%	自制
2,2-二甲氧基丙烷	-	83.0 °C	> 99%	上海泰坦科技股份有限公司
对甲基苯磺酸吡啶盐	117.0–120.0 °C	-	> 99%	上海毕得医药科技有限公司
丙酮	-	56.5 °C	> 99%	重庆川东化工有限公司
乙酸乙酯	-	77.5 °C	> 99%	安徽泽升科技有限公司
石油醚	-	60.0–90.0 °C	> 99%	安徽泽升科技有限公司

2.3 仪器

本实验中所使用到的主要仪器均为化学实验室常规仪器，如表3所示：

表3 主要的实验仪器

仪器名称	型号	制造商
旋转蒸发仪	N-1300D-W	日本东京理化器械株式会社
磁力搅拌器	C-MAG HS 7 control	德国艾卡(广州)仪器设备有限公司
熔点仪	RD-1	中世沃克(天津)科技发展股份有限公司
电子天平	GL323-1SCN	德国赛多利斯科学仪器(北京)有限公司
水流抽气泵	A-1000S	日本东京理化器械株式会社

2.4 实验步骤

2.4.1 具体步骤

实验流程如图9所示，以5 g规模(纯度1:9)实验为例，实验操作流程如下：

(1) 向装有搅拌子的50 mL两口反应瓶中加入待分离化合物——氟代扁桃酸5 g (含杂质扁桃酸10%，0.5 g, 3.29 mmol)、对甲基苯磺酸吡啶盐(PPTS, 165 mg, 0.66 mmol)和丙酮(25 mL, 0.12 mol·L⁻¹)作为溶剂，混合均匀后，加入2,2-二甲氧基丙烷(2,2-DMP, 0.81 mL, 6.57 mmol)，加热回流(约75 °C)反应2.0 h；TLC检测，扁桃酸转化完全，停止反应；

(2) 反应混合液冷却至室温，减压浓缩，除去大量的丙酮和2,2-二甲氧基丙烷，呈悬浊状；

(3) 向浓缩残留物中加入混合溶剂(10 mL, $V_{EA} : V_{PE} = 1 : 1$)，搅拌析出固体PPTS，过滤除去固

体(约165 mg);

(4) 滤液减压脱溶得到半固体, 再加入混合溶剂(5 mL, $V_{EA} : V_{PE} = 1 : 4$), 加热充分溶解, 重结晶, 过滤, 得固体(4.4 g, 产率95%–98%, 熔点83.2–84.5 °C), 结构经核磁确认为氟代扁桃酸;

(5) 滤液经减压脱溶得到扁桃酸缩酮化合物(0.61 g, 产率97%);

(6) 扁桃酸缩酮化合物溶于 CH_2Cl_2 (5 mL), 加入14% NaOH溶液(2 mL), 加热到40 °C反应2 h, 加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl调节pH=2, TLC显示底物转化完全, 冷却至室温, 分液萃取, 减压脱溶, 得扁桃酸(0.48 g, 产率96%, 熔点132.4–132.7 °C)。

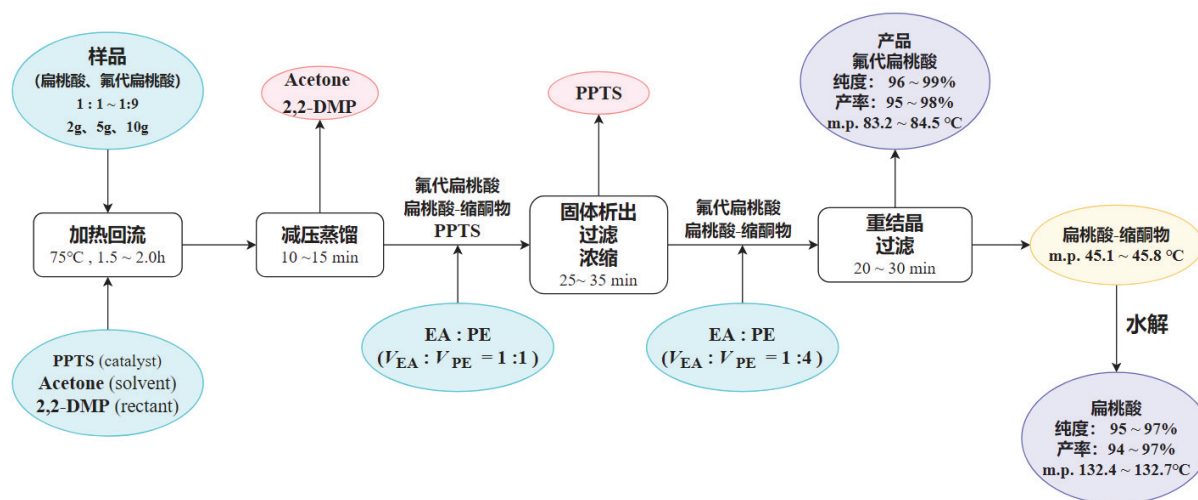


图9 分离纯化实验流程图

2.4.2 注意事项

- (1) 缩酮化反应, 尽量控制好无水条件;
- (2) 进行减压浓缩时, 除去大量的丙酮溶液, 留少量丙酮溶剂, 防止PPTS析出。

3 结果与讨论

3.1 平行实验及克级放大实验

为确保本方案的广泛适用性, 进行了梯度杂质混比实验和规模化实验。将扁桃酸和氟代扁桃酸以五组不同比例进行混合, 并以2 g、5 g、10 g的规模分别进行实验, 每组每个规模实验分别重复三次以上, 时长均可有效控制在4–6学时。如表4所示, 氟代扁桃酸的产率可至95%, 纯度高达97%。本方案可以提供给工业百克级氟代扁桃酸生产中。

综上, 产物在本方案纯化条件下效率高、纯度好, 重复效果稳定可靠且反应时间符合本科教学要求, 用于实际教学的可行性较高。

3.2 反应进程的监测

以 $V_{EA} : V_{PE} = 1 : 5$ (加0.1%甲酸)为展开剂, 采用氟代扁桃酸(图10, F点)、扁桃酸(图10, A点)的纯品作对照, 对反应混合液(图10, T点)做TLC分析。发现: 1.5 h时, 杂质扁桃酸($R_f = 0.40$)已经转换完全, 同时, 可以明显地观察到反应液中预期产物扁桃酸-缩酮物($R_f = 0.80$)以及未参加反应的氟代扁桃酸($R_f = 0.50$)。进一步调节展开剂的比例, 以 $V_{EA} : V_{PE} = 1 : 2$ 对反应混合液展开分析时可以得到满意的薄层色谱(TLC)效果, 此时, 产物扁桃酸-缩酮物 R_f 值约为0.80, 同时也可清晰观察到原料扁桃酸和氟代扁桃酸的TLC色谱行为(图10(B))。

表4 实验数据结果

组数	比例 (<i>m</i> 扁桃酸 : <i>m</i> 氟代扁桃酸)	物理纯化手段	时长	产率 (氟代扁桃酸)	纯度 (氟代扁桃酸)
1	1 : 9	重结晶	3.2–4.0 h	93.0% ± 0.01	97.0% ± 0.01
2	2 : 8	重结晶	3.2–4.0 h	92.7% ± 0.00	95.7% ± 0.00
3	3 : 7	重结晶	3.5–4.0 h	92.3% ± 0.00	92.3% ± 0.00
4	4 : 6	重结晶	3.6–4.0 h	91.0% ± 0.01	91.3% ± 0.00
5	5 : 5	重结晶	3.8–4.0 h	89.0% ± 0.01	90.3% ± 0.00

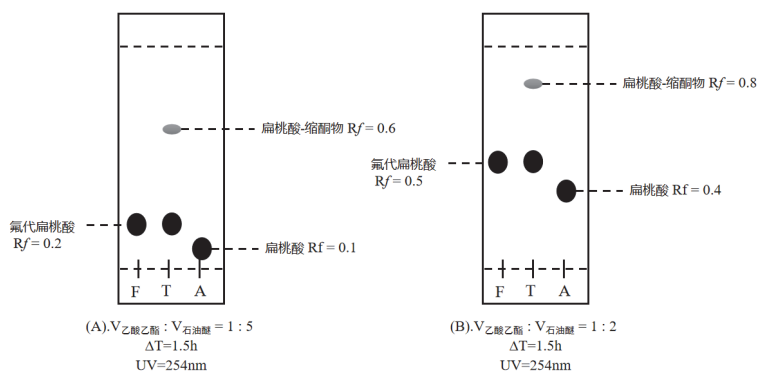


图10 待分离物化学转化中不同展开剂的薄层色谱

3.3 分离产物的结构及纯度表征

核磁共振氢谱法结构表征:

(1) 以质量比为9 : 1 (氟代扁桃酸 : 扁桃酸)待分离混合物(图11)为例, 其核磁共振氢谱表征数据如下: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.44–7.33 (m, 3H), 5.82 (d, $J = 48.0$ Hz, 1H) (图11)。

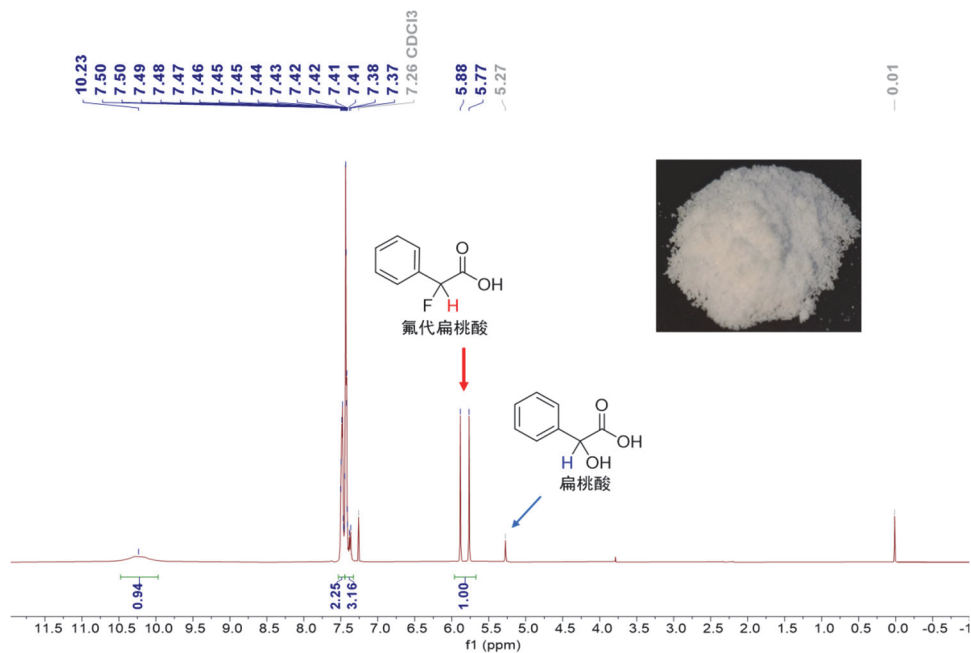


图11 待分离混合物的核磁共振氢谱及其样品图(插图)

(2) 待分离物以质量比为9:1(氟代扁桃酸:扁桃酸)混合物为例,经上述的化学转化实验后,再通过浓缩、过滤和重结晶等步骤后得到白色结晶状粉末扁桃酸-缩酮物(图12),纯度为97%,产率为94%,熔点45.1–45.8 °C,与文献值相符^[5](文献值:45–46 °C),核磁共振氢谱表征如下:¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48–7.36 (m, 5H), 5.40 (s, 1H), 1.73(s, 3H), 1.68(s, 3H) (图12)。

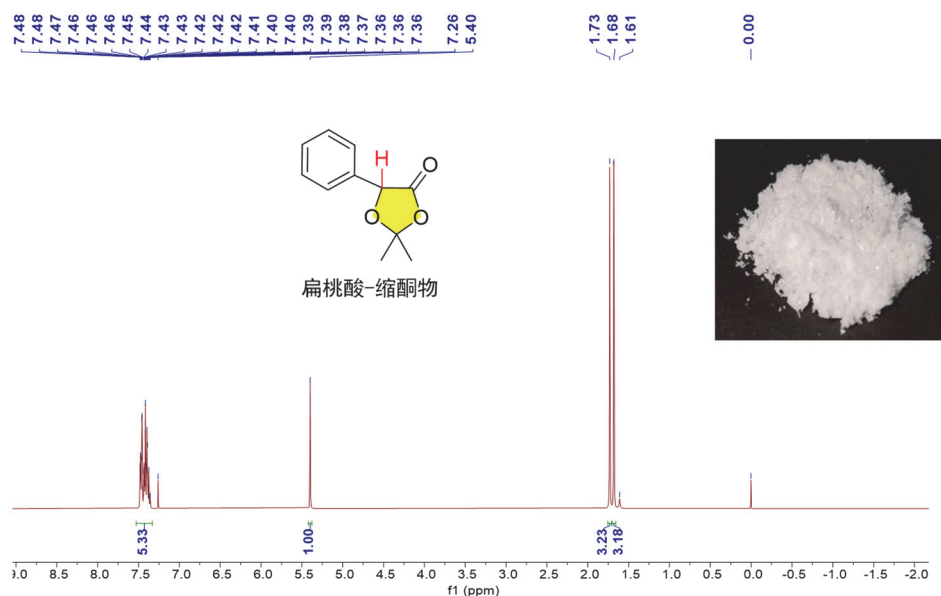


图12 扁桃酸-缩酮物的核磁共振氢谱及其样品图(插图)

(3) 待分离物以质量比为9:1(氟代扁桃酸:扁桃酸)混合物为例,经上文分离纯化方案得到的氟代扁桃酸呈白色结晶性粉末(图13),纯度为98%,产率为产率96%,熔点为83.2–84.5 °C,与文献值^[9]相符(文献值:82–85 °C),核磁氢谱表征数据如下:¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.86(s, 1H), 7.50–7.41 (m, 5H), 5.83 (d, J = 48.0 Hz, 1H) (图13)。¹⁹F NMR (CDCl₃, 377 MHz) δ : -180.60 (d, J = 48.0 Hz) (图14)。

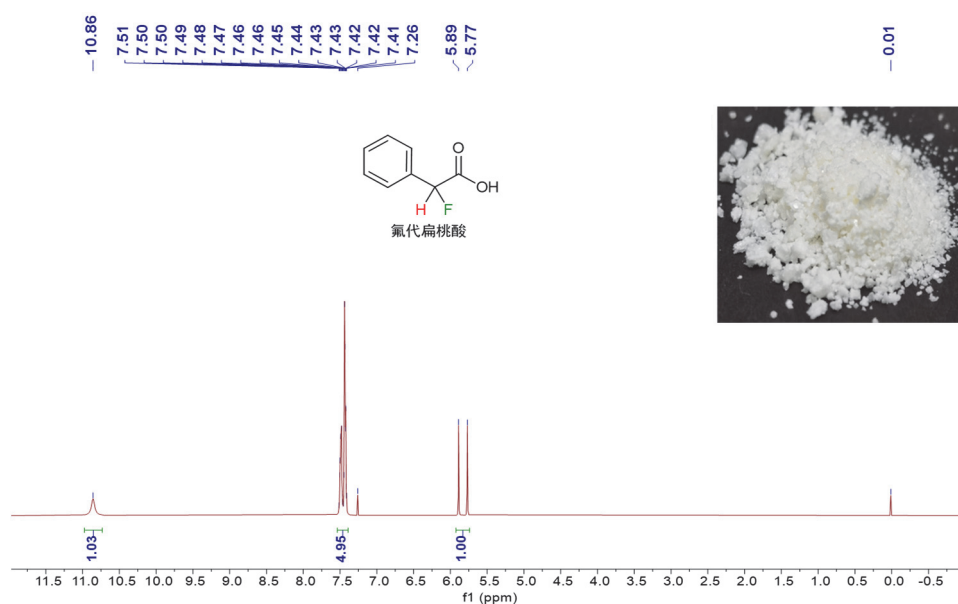


图13 氟代扁桃酸的核磁共振氢谱及其样品图(插图)

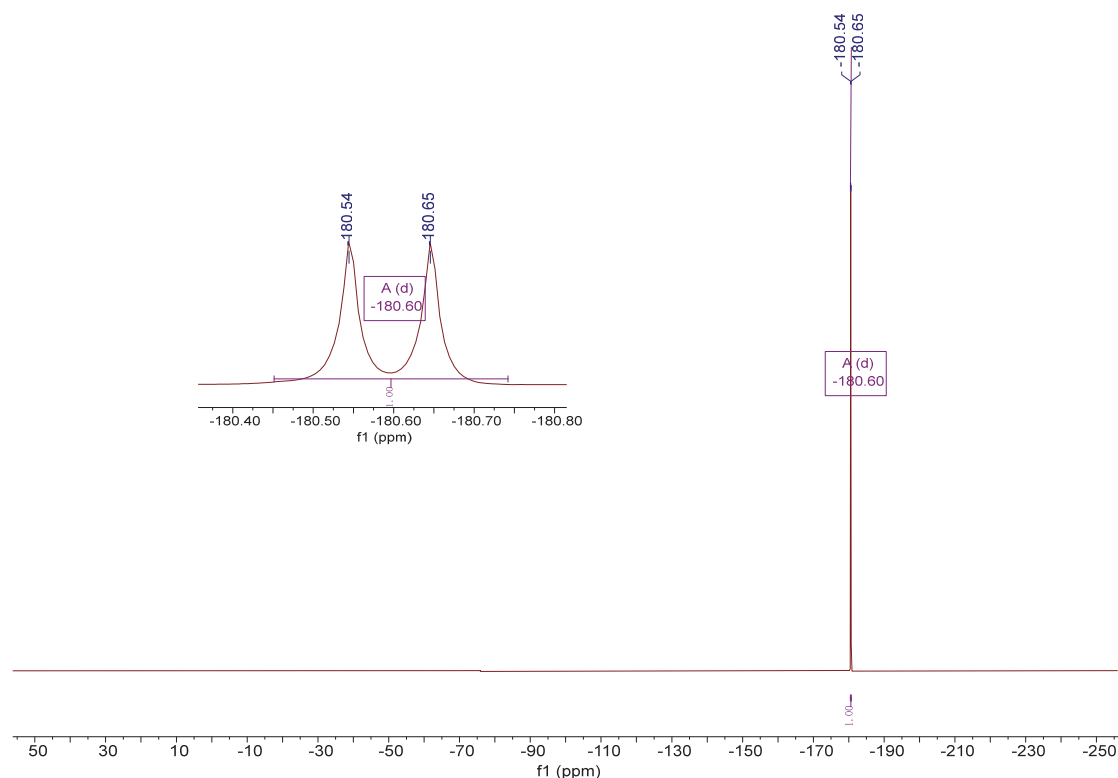


图14 氟代扁桃酸的核磁共振氟谱

整个分离实验的原料及产物的化学结构表征是采用核磁共振图谱及熔点测定等方法确认。在教学实践中，可根据学生的基础，灵活选择合适的分析测试方法，使学生在整个综合实验中更加熟悉仪器分析的基本原理及操作技能。

4 结语

作为新创实验，本工作力图在理论、题材、技术等方面进行创新。

理论方面，在本科有机化学实验教学中，以化学与物理方法相融合的分纯化实验尚不多见。本新创实验，利用化学转化驱动物理纯化的新型思维模式，经化学转化改变杂质的极性和溶解性等物理性质，再通过常规的物理方法实现高效率的分离。以氟代扁桃酸为主体，扁桃酸为客体，利用主客体的反应性不同为驱动力，进行氟代扁桃酸与扁桃酸的分离，且分离效果良好。重结晶是一个经典操作，本实验在重结晶操作中除了运用温度冷却结晶，还实事求是地运用溶剂极性不同而结晶，与传统教学实验操作相比，丰富了实验手段，有利于培养学生全面的实验理念。本新创实验解决了物理性质极为相近的两种有机化合物分离的难题，具有一定创新性和挑战度。

题材方面，将简单易得、价格低廉的两种有机混合物经分离纯化后，可得到了高纯度的扁桃酸，用以循环套用制备氟代扁桃酸，实现原子经济性；而分离得到的高纯度氟代扁桃酸是一种具有高附加值的医药中间体，其合成新工艺的开发具有广泛的市场前景。

技术方面，将化学转化引入物理纯化，以解决物理性质相近的待分离化合物及其杂质的纯化新方法，尚未见广泛报道。同时本方案具有普适性，对于类似的 α -卤代羧酸及 α -羟基羧酸类化合物的分离具有理论上的可行性。实验结果表明，本方案具有较好的可重复性和稳定性，每组实验氟代扁桃酸的产率和纯度均良好，满足药物生产的要求。与其他化合物相比，药物在纯度上有着更高的要求，这证实了本实验方案在分离纯化上的有效性，同时有一定的挑战度，符合创新实验“两性一度”（创新性、高阶性、挑战度）的要求。

本新创实验的设计开拓了学生的思维模式，能够培养学生实事求是地解决实验问题。使科研成果向教学资源转化，力图提升学生综合思考、系统设计等实验能力，切实发挥好实验实践教学在培养研究能力、创新精神中的关键作用^[10]。

5 创新点及特色声明

- (1) 实验设计理念新颖，有助于培养化学转化辅助有机化合物分离纯化的思想；
- (2) 实现化学转化和物理纯化的高度融合；
- (3) 主要原料回收再利用，实现原子经济性。

参 考 文 献

- [1] 张树永, 张剑荣, 陈六平. 大学化学, **2016**, *31* (9), 1.
- [2] Ellis, D.; Ketelson, H. A. Preparation of azabicyclo[3.2.1]octanyl derivatives and diazepine derivatives, especially tropine, atropine and nortropine derivatives and pirenzepines, as muscarinic receptor modulators for treating ocular disorders[P]. WO2019087146, 2019.
- [3] Pevarello, P.; Brasca, M. G.; Orsini, P.; Traquandi, G.; Longo, A.; Nesi, M.; Orzi, F.; Piutti, C.; Sansonna, P.; Varasi, M.; *et al. J. Med. Chem.* **2005**, *48* (8), 2944.
- [4] Bhurruth-Alcor, Y.; Crimmins, G. T.; De Jesus Diaz, D. A. Preparation of 6-(acetylamino-phenyl)pyridine-3-carboxamides as NAMPT inhibitors and uses thereof[P]. WO2022241257, 2022.
- [5] Moorlag, H.; Kellogg, R. M.; Kloosterman, M.; Kaptein, B.; Kamphuis, J.; Schoemaker, H. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (23), 5878.
- [6] Jiang, Y.; Diagne, A. B.; Thomson, R. J.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (5), 1998.
- [7] Flagstad, T.; Petersen, M. T.; Nielsen, T. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (29), 8395.
- [8] Prousis, K. C.; Markopoulos, J.; Mckee, V.; Igglessi-Markopoulou, O. *Tetrahedron* **2015**, *71* (45), 8637.
- [9] Hu, H.; Wang, C.; Wu, X.; Liu, Y.; Yue, G.; Su, G.; Feng, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9* (5), 1315.
- [10] 张树永, 朱亚先. 中国大学教学, **2018**, *3*, 25.