Synthetic Review of Remdesivir and Favipiravir

Ning Qin^{1,2}, Qing Min^{1*}, Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Shenjian Tianjun Academy of Medical Sciences, Beijing

³Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: *baimin0628@163.com, *huwx66@163.com

Received: May 3rd, 2020; accepted: May 22nd, 2020; published: May 29th, 2020

Abstract

Both Remdesivir and Favipiravir are chemically synthesized drugs that play an important role in antiviral. In recent years, the research on these two drugs has received more and more attention. This article focuses on a brief description of its synthesis method and comparison of different synthesis methods and their respective advantages and disadvantages. At the same time, the key intermediates of the synthesis method are introduced. Finally, we look forward to the development of the synthesis method of Remdesivir and Favipiravir.

Keywords

Remdesivir, Favipiravir, Synthetic Methods, Microwave Synthesis

瑞德西韦和法匹拉韦的合成方法

秦 宁^{1,2}, 闵 清^{1*}, 胡文祥^{1,2,3*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *baimin0628@163.com, *huwx66@163.com

收稿日期: 2020年5月3日; 录用日期: 2020年5月22日; 发布日期: 2020年5月29日

摘 要

瑞德西韦和法匹拉韦都是在抗病毒方面具有重要作用的化学药物。近来, 对这两种药物的相关研究越来越

*通讯作者。

越受到广泛的关注。本文主要侧重对其合成方法进行简述，同时对合成方法的关键中间体进行介绍。最后，对瑞德西韦和法匹拉韦的合成方法的改进进行了展望。

关键词

瑞德西韦, 法匹拉韦, 合成方法, 微波合成

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

随着社会的发展，人类的健康一直受到病毒的威胁。在全球化的今天，我们对传染性强的病毒尤其重视，且不断研发出多种相应的抗病毒药物用于对抗病毒。作为抗病毒药物所必须具备的最重要的条件是对人体细胞内的病毒有抑制作用，而对细胞的正常代谢基本没有影响[1] [2]。瑞德西韦和法拉匹韦都是核苷类似物抗病毒药物，可竞争结合 RNA 聚合酶，抑制病毒复制繁殖。

其中瑞德西韦是一种核苷前体类广谱抗病毒药物，是美国吉利德科学公司自 2010 年开始进行的抗埃博拉病毒药物研究中的一个药物。研究人员在生物安全四级实验室(即 P4 实验室)从 1000 多个核苷类化合物中筛选得到了图 1 中的先导化合物，其对体外埃博拉病毒的活性抑制效果较好。

Figure 1. Remdesivir and its lead compounds

图 1. 瑞德西韦先导化合物

目前，瑞德西韦尚未在国内外正式上市，已完成治疗埃博拉病毒感染的 III 期临床试验，人体安全性得到初步验证。前期动物实验结果证实，瑞德西韦可降低中东呼吸综合征小鼠肺组织冠状病毒(MERS-CoV)滴度，并已验证其在细胞水平上可以抑制新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)复制。因此，瑞德西韦有望在治疗新冠病毒感染上发挥重要作用。瑞德西韦的合成方法主要有经典合成路线和二代合成路线等[3] [4]。其中经典合成路线是最初合成得到瑞德西韦的方法，条件比较成熟可靠。二代合成路线是在经典合成路线的基础上优化得到的，该路线可以实现较大生产，较为符合工业化需要。

法匹拉韦(又称：法维拉韦)是一种 RNA 聚合酶(RdRP)抑制剂类的广谱抗流感病毒药物，由富士胶片下属的日本富山化学工业株式会社研发，2014 年就已获批在日本上市(商品名：Avigan)，用于治疗新型

和复发型流感。法匹拉韦的合成路线比较多,目前,国内外法匹拉韦的主要合成方法主要有:3-氨基-2-吡嗪甲酸作为起始原料经过羟基化、酯化、胺化、硝化、还原、氟化六步反应制得目标化合物的一锅煮法[5]。虽然该反应路线较短且实验操作较为简便,但由于6-硝基-3-羟基-2-吡嗪酰胺在一般有机溶剂中溶解度有限,将其还原成氨基化合物较困难,该步骤使用了较贵钯试剂,总收率较低。王欢等[6]以氨基丙二酸二乙酯盐酸盐为原料,经中和、氨解、环合、溴化、氯代及脱水、氟化、选择性水解、成盐纯化、水解得到法匹拉韦。该路线较长,收率较低,只有9%。王皖等[7]也是以氨基丙二酸二乙酯盐酸盐为起始原料,氨水氨解后与乙二醛环合直接制得3-羟基-2-吡嗪酰胺、经硝化、氯代、氟代、水解成盐后、再经过过氧化氢氧化,制得法匹拉韦。该法收率偏低,只有5.6%。这些现有的合成方法中还存在或多或少的缺点,工业化大批量生产暂较为困难。

这两个药物在新近的抗新冠病毒肺炎疫情中,倍受瞩目,许多科学家都在关注和研究这两个药物[8]。因此,本文对这两个药物的合成方法路线进行概述,以期提供参考价值。

2. 瑞德西韦的合成

瑞德西韦(Remdesivir)是由美国 Gilead 公司研发的一种核苷类似物,是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)抑制剂,可以通过抑制病毒核酸合成来抗病毒。CAS 号:1809249-37-3。据相关文献报道,此化合物在水性介质中相对不溶且化学性质不大稳定。除溶剂外,其稳定性还与酸碱度有关,在 pH 为 4~5 时的溶液中最稳定。当 PH 是 4 时,化合物的溶解度还随着 pH 的减小而增加。瑞德西韦在针对埃博拉病毒感染的临床研究正在进行中。感染埃博拉病毒的小鼠在使用瑞德西韦治疗后,病毒复制减少,肺功能得到改善。2020 年新型冠状病毒引发的肺炎在全球蔓延,在疫情越发严峻的情势下,很多国家和国际组织开始将瑞德西韦作为治疗药物研究,通过前期的研究表明,瑞德西韦对新冠病毒有一定的抑制其活性的作用。其结构式如图 2。

Figure 2. The structure of Remdesivir
图 2. 瑞德西韦的结构式

2.1. 瑞德西韦第一代合成路线

目前,瑞德西韦的主要合成路线有:瑞德西韦(GS-5734)的化合物专利 CN103052631B 报道的合成路线[9],如下图 3。首先是化合物 15 在丁基锂的作用下与内脂 14 进行糖苷化反应(这里面有一个化合物 15 的芳香伯胺的原位硅保护和脱保护过程)。化合物 16 接着进行氰基化反应,紧接着进行脱苄基保护得到

化合物 4。化合物 4 再与化合物 19 反应得到消旋的最终化合物，最终进行 SFC 拆分得到手性化合物。该路线的缺点是需要 SFC 拆分，较为复杂。但此路线是瑞德西韦最为经典的合成路线，合成方法较为成熟。

反应条件: (a) $n\text{-BuLi}$, $(\text{TMS})\text{Cl}$, THF, -78°C , 25%; (b) 1,2-bis(chlorodimethylsilyl)ethane, NaH, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , 60%; (c) $(\text{TMS})\text{CN}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 58% (89:11 β -17/a); (d) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 74%; (e) 19, NMI, $\text{OP}(\text{OMe})_3$, 21%; (f) $\text{OP}(\text{OPh})\text{Cl}_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 23%.

Figure 3. The first-generation synthetic route of Remdesivir

图 3. 瑞德西韦的第一代合成路线

2.2. 瑞德西韦第二代合成路线

Warren T 等[10] 2016 年发表在 Nature 以及 Siegel D [11]等 2017 年发表在 JMC 都报道了瑞德西韦 (GS-5734)的改进二代合成方法。这条合成路线是手性合成,在实验室可放大至百克级。合成路线见图 4,共 6 步反应,收率分别为 40%, 85%, 86%, 90%, 70%, 69%, 中间体 6 合成需要两步,收率分别 80%, 39%。第一步的糖苷化反应中,使用碘化物取代第一代合成方法中的溴化物,并使用格氏试剂进行卤素交换,使得其产率高于第一代的合成方法。氰基化反应和醚的脱苄基反应条件经过优化后,产率都有比较大幅度的提高,顺利得到化合物 Nucleoside (Nuc)。Nucleoside (Nuc)的邻位顺式双羟基通过保护,顺利得到化合物 5。化合物 5 与单一构型的 6 进行反应,再进行脱保护反应顺利得到手性的最终化合物。单一构型的关键中间体化合物 6 在这条合成路线中起到比较重要的作用,有相关的研究发现消旋的化合物 9 在异丙醚作为溶剂重结晶的情况下,可以得到单一构型中间体化合物 6,这一发现对整个路线的大量生产起到非常重要的作用。

Figure 4. The second-generation synthetic route of Remdesivir

图 4. 瑞德西韦的二代合成路线

除了上述的瑞德西韦合成的一代工艺和二代工艺外,张芬团队[12]改进了瑞德西韦合成路线,将工艺中的中间体化合物 4 号的制备工艺进行优化(见图 5),合成制得的瑞德西韦,经确证与目标化合物的结构相符。该合成方法包含六步反应,总收率为 21.3%。收率较大幅度提高,适合大规模产业化制备瑞德西韦。

Figure 5. Intermediate compound 4
图 5. 中间体化合物 4 号

2.3. 瑞德西韦的其他合成路线设计

除了上述的瑞德西韦合成路线外，智化科技还通过自主研发的逆合成路线设计算法，推算出了两种合成方法来合成关键中间体 2a，其化学结构见图 6。其具体合成路线参见[13]，这可以给科研工作者提供不一样的合成思路，但这两条合成路线能否应用到顺利合成得到瑞德西韦还需要进一步考察。

(4*R*,6*R*)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carbonitrile

Figure 6. Chemical structure of intermediate 2a
图 6. 中间体 2a 的化学结构

3. 法匹拉韦

法匹拉韦(Favipiravir)是一种 RdRP 抑制剂的核苷类药物，主要用于治疗新型和复发型流感的广谱抗病毒药。CAS 号: 259793-96-9。化学名称: 6-氟-3-羟基-2-吡嗪甲酰胺(6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide)，其化学结构见图 7。法匹拉韦用于治疗埃博拉病毒感染患者的临床试验数据结果良好。此外，法匹拉韦在体外具有广泛的抗 RNA 病毒活性的作用，还可以抑制其他多种病毒的转录，如沙粒病毒、黄热病毒、狂犬病毒等。研究表明，法匹拉韦在细胞内酶的作用下形成法匹拉韦-呋喃核糖基-5-三磷酸(T-705RTP)，竞争性地

抑制病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶，从而抑制病毒基因组复制和转录；同时也可以浸入到病毒基因，诱发突变发挥抗病毒作用。

Figure 7. The structure of Favipiravir
图 7. 法匹拉韦的结构

3.1. 法匹拉韦合成的一锅煮方法

文献报道法匹拉韦的合成有一锅煮法(图 8),该合成路线是以 3-氨基-2-羧基吡嗪为原料,经酯化反应、溴代反应生成化合物 3,再经重氮化反应、氨解反应、氯代反应生成 6,最后经苯环氟代反应、氰基水解反应、羟基取代反应即一锅煮反应合成法匹拉韦[5]。

Figure 8. One-pot reaction synthesis process of Favipiravir
图 8. 法匹拉韦一锅煮反应合成路线

3.2. 法匹拉韦的七种合成方法

此外, 还有以 4 种不同的起始原料: 3-氨基-2-甲酸吡嗪、3-羟基-2-吡嗪甲酰胺、2,2-二乙氧基乙酸乙酯和 6-溴-3-氨基-2-吡嗪甲酰胺对法匹拉韦的 7 条合成路线(图 9) [14]-[22]。

合成路线一：该路线是以 3-氨基-2-甲酸吡嗪为原料，经过重氮化反应得到 3-羟基-2-甲酸吡嗪，然后在浓硫酸催化下与甲醇酯化生成 3-羟基-2-吡嗪甲酸甲酯，再在浓氨水和甲醇的作用下氨解生成 3-羟基-2-吡嗪甲酰胺。3-羟基-2-吡嗪甲酰胺也可由 3-羟基-2-吡嗪甲酸甲酯直接经氯酰化、氨解反应得到。3-羟基-2-吡嗪甲酰胺在浓硫酸和浓硝酸条件下发生硝化反应得到 6-硝基-3-羟基-2-吡嗪甲酰胺，6-硝基-3-羟基-2-吡嗪甲酰胺在 Pd-C、氢气作用下发生还原反应得到 6-氨基-3-羟基-2-吡嗪甲酰胺，然后在质量分数 70% 的氢氟酸哌啶溶液中进行重氮化、氟化反应得到法匹拉韦。该路线的缺点是涉及到具有爆炸危险性的重氮化反应以及硝化反应和氢气还原反应，工业化生产中存在安全隐患。

合成路线二：该路线也是以 3-氨基-2-甲酸吡嗪为原料，在甲醇中经过浓硫酸催化得到 3-氨基-2-吡嗪甲酸甲酯，再经 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)溴化得到 6-溴-3-氨基-2-吡嗪甲酸甲酯，再经重氮化反应后不经分离在浓硫酸的催化下与甲醇反应生成 6-溴-3-甲氧基-2-吡嗪甲酸甲酯，再经三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd₂(dba)₃)、(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(S-BINAP)、叔丁醇钠的催化作用与二苯亚胺反应生成 6-氨基-3-甲氧基-2-吡嗪甲酸甲酯，在甲醇溶液中氨解得到 6-氨基-3-甲氧基-2-吡嗪甲酰胺，在氢氟酸的哌啶溶液中进行重氮化反应得到 6-氟-3-甲氧基-2-吡嗪甲酰胺，在乙腈中经三甲基氯硅烷(TMSCl)和 NaI 催化水解得到目标化合物法匹拉韦。该路线收率较低，路线总收率仅有 0.5% 左右，而且反应中需要使用到贵金属催化剂，实验成本较高。

合成路线三：该路线以 3-羟基-2-吡嗪甲酰胺为起始物，在浓硫酸、浓硝酸条件下经硝化反应得到 6-硝基 3-羟基 2-吡嗪甲酰胺，在三氯氧磷和吡啶的作用下发生氯化还原反应生成 3,6-二氯-2-吡嗪甲腈，然后在氟化钾和叔丁基溴化铵的作用下发生卤素置换反应得到 3,6-二氟-2-吡嗪甲腈，在醋酸钠和盐酸的作用下生成 6-氟-3-羟基-吡嗪甲腈，在氢氧化钠和过氧化氢的作用下经氧化反应得到法匹拉韦。该合成路线涉及到的硝化反应，在工业化生产中存在较大的安全隐患。

合成路线四：该路线是在合成路线三的基础上制得中间体 3,6-二氟-2-吡嗪甲腈，在醋酸钾和氨水的作用下生成的 6-氟 3-羟基-吡嗪甲腈不经分离直接与二环己基胺(DCHA)反应得到 6-氟-3-羟基-2-吡嗪甲腈二环己基胺盐，在过氧化氢的作用下得到法匹拉韦。该路线相较于合成路线三的优点是没有了有害气体氟化氢的产生以及不稳定中间体 6-氟 3-羟基-吡嗪甲腈的产生，且中间体 6-氟 3-羟基 2-吡嗪甲腈二环己基胺盐的收率高、结晶性好，可作为工业化生产法匹拉韦的关键中间体使用。

合成路线五：该路线以 2-氨基丙二酰胺为原料制备合成法匹拉韦的重要中间体 3,6-二氯 2-吡嗪甲腈。2-氨基丙二酰胺在氢氧化钠和乙醛水溶液的作用下生成 2-氨基甲酰基吡嗪-3-羟基钠，在甲醇和乙腈混合溶剂中经溴化得到 6-溴-3-羟基吡嗪甲酰胺，在三氯氧磷和 N, N-二异丙基乙胺的作用下发生氯化反应生成中间体 3,6-二氯-2-吡嗪甲腈，在氟化钾和叔丁基溴化铵的作用下生成 6-二氟-2-吡嗪甲腈，在乙醇钠和盐酸的条件下生成 6-氟-3-羟基-吡嗪甲腈，再经浓硫酸氧化得到法匹拉韦。该路线不经过硝化反应，反应较为安全，且该路线的起始原料简单易得，但是该路线需要使用到毒性较大的溴素作为溴化剂，危害性较大。

合成路线六：该路线是以 2,2-二乙氧基乙酸乙酯为起始原料合成重要中间体 6-氟-3-羟基-吡嗪甲腈。2,2-二乙氧基乙酸乙酯在氢氧化钠和浓盐酸的作用下水解、酸化生成 2,2-二乙氧基乙酸，然后依次在氨基乙腈硫酸盐、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)、三乙胺的作用下得到中间体 24，在叔丁醇钾和草酸二甲酯的作用下得到中间体 25，不经分离在氮气保护下与三氟乙酸、羟胺盐酸盐进行环合得到异口恶唑中间体 26，在乙酸中经对甲苯磺酸一水合物催化环合生成吡嗪并异口恶唑中间体 27，经氯化得到中间体 28，在乙腈中与 2,2-二氟-1,3-二甲基四氢咪唑反应，或者在二甲基亚砷中与氟化钾反应得到中间体 29，29 在氢氧化钠、水的作用下得到重要中间体 6-氟 3-羟基-吡嗪甲腈，然后再按照合成路线四路线合成得到法匹拉韦。该反应的缺点是合成路线太长，中间体太多，导致整体收率较低。

合成路线七: 该路线以 6-溴-3-氨基-2-吡嗪甲酰胺为起始原料, 在氮气保护下与氢氧化钠、二碳酸二叔丁酯发生反应, 然后再与四丁基溴化铵(TBAB)、氟化钾反应后, 在甲醇中与浓盐酸作用脱去保护基得到 6-氟-3-氨基-2-吡嗪甲酰胺, 经重氮化反应后即得法匹拉韦。该路线合成步骤较少, 总收率在 45% 左右, 比较适合工业化的生产。

4. 小结与展望

抗病毒药物研究是当今的一个热门领域, 核苷类抗病毒药物瑞德西韦和法匹拉韦尤其引人注目, 对其合成路线的研究越来越丰富[23], 世界上许多家医药研发机构和公司都在对其进行深入研究。本文通过介绍两种药物的相关合成路线, 以期可以为这两种药物的合成提供参考。

为了进一步探索其高效的合成方法, 我们实验室正在使用祥鹄微波化学仪器[24] [25] [26]对其合成工艺方法进行改进研究, 可望缩短反应时间、减少副产物生成、提高反应速度和收率。

参考文献

- [1] 李子成, 陈淑华, 蒋宁, 等. 核苷类抗病毒药物的研究进展[J]. 化学研究与应用, 2002, 14(1): 15-20.
- [2] 李秋, 王珊. 抗病毒药物的研究进展[J]. 医药导报, 2011, 30(6): 732-735.
- [3] 靳凡, 谢静, 陈锐, 等. 瑞德西韦治疗冠状病毒感染的研究进展[J]. 协和医学杂志. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182704.htm>, 2020-02-26.
- [4] 美国吉利德(Gilead)公司. 治疗丝状病毒科病毒感染的方法[P]. 中国发明专利: 107073005A, 2017-08-17.
- [5] 任昱霖, 刘丰良. 法匹拉韦的合成[J]. 广州化工, 2017, 45(18): 52-53.
- [6] 王欢, 李行舟, 钟武. 法匹拉韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(11): 1009-1012.
- [7] 王皖, 刘敏, 肖新荣, 等. 法匹拉韦的合成[J]. 国际药学研究杂志, 2015(2): 220-224.
- [8] 马密霞, 秦宁, 闵清, 胡文祥. 抗新型冠状病毒肺炎药物研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2020, 42(3). (In Press)
- [9] 吉利德科学公司. 用于治疗副黏病毒科病毒感染的方法和化合物[P]. 中国发明专利: CN103052631B. 2011-07-22.
- [10] Warren, T., Jordan, R., Lo, M.K., *et al.* (2016) Therapeutic Efficacy of the Small Molecule GS-5734 against Ebola Virus in Rhesus Monkeys. *Nature*, **531**, 381-385.
- [11] Siegel, D., Hui, H.C., Doerffler, E., *et al.* (2017) Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo(2,1-f)[triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 1648-1661. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01594>
- [12] 张芬, 余孟君, 卢来春, 等. 瑞德西韦的合成方法[J]. 中国药业, 2020, 29(6): 7-9.
- [13] 吉利德 Remdesivir 合成路线和供应链分析报告[EB/OL]. https://www.sohu.com/a/370778703_572370, 2020-02-05.
- [14] 刘涛, 周忠霞, 展鹏, 等. 法匹拉韦合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志, 2018, 28(1): 77-79.
- [15] 赵旭, 周辛波, 钟武, 等. 抗病毒药物——法匹拉韦[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4): 16-20.
- [16] 张涛, 孔令金, 李宗涛, 等. 法匹拉韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2013(44): 841-843.
- [17] 郑家晴, 张涛, 刘昌铭, 等. 6-氟-3-羟基-2-吡嗪酰胺的制备方法[P]. 中国发明专利, 102775358A. 2012-11-14.
- [18] Shi, F., Li, Z., Kong, L., *et al.* (2014) Synthesis and Crystal Structure of 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **8**, 117-120. <https://doi.org/10.5582/ddt.2014.01028>
- [19] Furuta, Y. and Egawa, H. (2000) Preparation of Heterocyclic Carboxamide Derivatives as Antiviral Agents. WO 200010569.
- [20] Hara, T., Norimatsu, N., Kurushima, H., *et al.* (2010) Method for Producing Dichloropyrazine Derivative. WO 2010087117.
- [21] Nakamura, K., Mueami, T., Naitoh, *et al.* (2012) Preparation of Pyrazino[2,3-d]isoxazole Derivatives. WO 2012063931.
- [22] 冯波, 刘昌铭, 张涛, 等. 6-氟-3-羟基-2-吡嗪酰胺的制备方法[P]. 中国专利, 102603658A. 2012-07-25.
- [23] Wang, M., Cao, R., Zhang, L., *et al.* (2020) Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged

Novel Coronavirus (2019-nCoV) *in Vitro*. *Cell Research*, **30**, 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

- [24] 胡文祥. 《微波化学》创刊词——唯有微波可壮志敢教化学换新天[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 1-2.
- [25] 胡墨玺, 王存文, 闵清, 尤进茂, 马密霞, 胡文祥. 微波化学研究进展——京东祥鹤微波化学联合实验室微波化学领域相关研究成果目录及部分论文集[M]. 武汉: 汉斯出版社, 2019.
<https://www.hanspub.org/Books/BookManage.aspx?BookID=36>
- [26] Hu, W.X. (2018) *Catalytic Synthesis and Substituent Effect*. Hans Publishers, Wuhan.
<https://www.hanspub.org/Books/BookManage.aspx?BookID=20>