

立体化学教学中不对称催化科研成果的融入

俞 杰* 高惠惠 张袖丽 褚明杰

(安徽农业大学应用化学系, 合肥 230036)

摘要: 在基础有机化学教学中引入不对称催化的概念和科研成果, 可将立体化学融入贯穿到有机化学课程的章节教学中, 丰富立体化学的教学内容。通过对知识点的串联解析使学生了解不对称催化反应, 从而逐步加深对立体化学的理解。组织相关研究方向的学术专题报告和科研实践, 不仅有助于巩固相关理论知识, 还可以让学生在知识熏陶和实验实践中培养自身的学术素养和科研能力, 提高学习热情和积极性。

关键词: 立体化学; 不对称催化; 科研成果

中图分类号: G64; O6

The Integration of Scientific Achievements of Asymmetric Catalysis in the Teaching Process of Stereochemistry

YU Jie* GAO Hui-Hui ZHANG Xiu-Li CHU Ming-Jie

(Department of Applied Chemistry, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, P. R. China)

Abstract: The concept and achievements of asymmetric catalysis can be introduced into the teaching process of organic chemistry to facilitate the teaching of stereochemistry. Via this approach, the students can better understand the asymmetric catalytic reaction and the stereochemistry. The practice of scientific presentations and research activities can not only help to consolidate the theoretical knowledge, but also allow students to develop their academic accomplishment and the ability of scientific research.

Key Words: Stereochemistry; Asymmetric catalysis; Scientific research

手性是自然界的普遍特征, 在生命活动过程中发挥着重要作用。手性物质已被广泛应用于新药的创制, 近年来新型手性材料的研究也得到迅速发展。我国自古以来就是一个农业大国, 在环境问题日益凸显的今天, 手性研究在农业生产的应用也越来越受到人们的重视。如诱舞毒烷(Disparlure)是舞毒蛾的性信息素^[1,2], 其中一种对映体在极低浓度下就能对舞毒蛾起到性吸引的作用, 而另一对映体即使在极高浓度下也没有活性作用, 这就意味着使用极少量光学纯的性信息素就可达到高效诱捕害虫的目的; 如在农药开发中, Novartis 公司生产的除草剂(S)-异丙甲草胺就是不对称合成应用到农业生产中规模最大的成功范例之一^[3]。因此在农林院校中强调立体化学的教学是十分必要的。

立体化学的内容主要是研究有机化合物分子的立体结构及其对化合物的物理和化学性质的影响^[4], 需要学生有一定的立体空间想象能力, 相较于有机基本反应更为抽象, 难以理解。为了培养和提高学生学习有机化学的兴趣, 我们认为在基础有机化学教学中引入不对称催化的概念和科研成果,

*通讯作者, Email: jieyu@ahau.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(21672002); 安徽农业大学校级教学研究项目

将立体化学融入贯穿到有机化学课程的章节教学中,逐步加深学生对立体化学的理解,并了解有机化学基本反应的最新应用,还能为研究生相关课程做好衔接过渡准备^[5]。笔者一直从事不对称合成科研工作和有机化学教学工作,就如何在有机化学课程教学中融入不对称催化的科研成果进行了积极的探索,分享一些经验和心得。

1 在有机化学课程的章节教学中融入不对称催化科研成果的介绍

传统的有机化学基本课程根据官能团划分章节,系统地讲授各类化合物的性质,但只注重基础理论和基本反应的介绍,与现代有机化学的研究前沿严重脱节,容易使学生在在学习过程中失去兴趣。近年来随着在课堂教学中科研成果的不断渗透,科研向教学正实现多方位转化,体现了“以科研促教学”的理念^[6-8]。

相比于手性拆分和底物诱导手性合成,不对称催化因其能实现手性增殖而成为最有效的不对称合成方法。尤其是进入21世纪以来,手性有机小分子催化得到迅速发展,也已经成为继不对称有机金属催化和生物催化之后第三种合成手性有机分子的途径^[9]。不对称合成方面虽然已有许多出色的专著和综述,但还局限于研究性论文或其综述;而立体化学的教学内容相对独立,一直以来与其他章节的相关性不大,容易造成学习的枯燥性。因此,从不对称催化的科研成果中提炼合适的教学资源,结合概念融入到有机化学课程每一章节的教学中,使学生接触一些前沿的科技及结合生产实际的生动例子,可加深学生对立体化学尤其是不对称催化的进一步理解,提高学习热情,这对于提高本科(包括农林院校)有机化学教学效果具有非常重要的意义。同时要补充这些科研动态信息,也需要教师要及时更新不对称催化领域的最新进展,与时俱进而不落伍。这些内容可根据教学实际情况选择性介绍,着重在于培养激发相关专业学生的学习兴趣,而非深入讲解。

比如,讲授立体化学时引入不对称催化的概念一定要介绍2001年诺贝尔化学奖^[10]。Knowles、Noyori和Sharpless等三位科学家因他们在不对称催化氢化反应和不对称催化氧化反应研究方面做出的卓越贡献而获得了2001年的诺贝尔化学奖。瑞典皇家科学院指出:“这三位科学家的发现对科学研究及新药、新材料的发展产生了极大影响,并已在许多药物和其他生理活性化合物的商业合成上得到了广泛应用。”基于不对称催化重要性和影响力,我们结合对映异构的概念介绍有机小分子催化的不对称合成;结合烯烃的氢化还原反应和2001年诺贝尔奖的工作及其工业应用,介绍不对称催化氢化反应及其应用;结合二烯烃的1,4-加成反应介绍1950年诺贝尔化学奖及不对称Diels-Alder反应;结合酚的结构特点并回顾“立体化学”章节中阻转异构体的概念介绍手性联萘酚的骨架结构特点及其在不对称催化中的应用;结合季铵盐的结构特点介绍手性季铵盐的发展及其在不对称相转移催化反应中的应用等(表1)。学生对这些内容很感兴趣,并不排斥对立体化学相关内容的学习,由此加深了学生对手性化学的理解,有利于农林院校学生今后从事农业相关生命科学、动植物、农药农残等方向研究时与手性化学的学科交叉发展。

2 课堂教学过程中通过知识串联解析加深学生对不对称催化反应的理解

在对手性和不对称催化等概念和知识点进行引入、讲解与分析的过程中,不仅要讲解相关理论知识点,还要串联引入一些前沿科研成果,让学生了解当前科研的现状和发展,从而加深理解,提高学习兴趣。例如讲解糖类化合物这一章时,介绍果糖衍生的手性酮催化的不对称环氧化反应之前,我们可以先回顾在讲解烯烃时介绍的非官能化烯烃的不对称环氧化反应(图1)。Jacobsen和Katsuki分别报道的手性salen-锰配合物催化剂主要用于顺式二烯烃的不对称环氧化反应,反式烯烃和非共轭烯烃是不利的反应底物^[12]。随后介绍史一安等发展了D-果糖衍生的一系列手性酮催化剂,在氧化剂Oxone(2KHSO₅·K₂SO₄)存在下,手性酮形成的二氧杂环丙烷可接近被氧化烯烃,对于反式烯烃、三取代烯烃、双烯和共轭炔基烯烃等均能实现很高的对映选择性(> 90% ee)(图2)^[27]。这样不仅使学生明白糖

表1 与教材内容相结合的不对称催化等科研成果举例

教材内容	不对称催化等科研成果举例(讲述时间)
立体化学	2001年诺贝尔化学奖及应用 (10 min) ^[10]
	有机小分子催化的不对称合成 (10 min) ^[11]
烯烃	非官能化烯烃的不对称环氧化反应 (8 min) ^[12]
	不对称催化氢化反应及应用实例 (10 min) ^[13]
二烯烃	不对称Diels-Alder反应 (5 min) ^[14]
芳香烃	二茂铁的合成及其在不对称合成中的应用 (5 min) ^[15]
现代物理方法	核磁共振法测定对映体的组成 (5 min) ^[16]
卤代烃	有机金属试剂对醛酮的不对称烷基化反应 (10 min) ^[17]
醇酚醚	手性联萘酚骨架的应用 (8 min) ^[18]
醛酮醌	不对称直接羟醛缩合反应的发展 (12 min) ^[19]
	有机锌试剂对醛的对映选择性亲核加成反应 (8 min) ^[20]
	脯氨酸及其衍生物催化的不对称Michael加成反应 (8 min) ^[21]
羧酸及其衍生物	不对称Reformatsky反应 (5 min) ^[22]
含氮有机化合物	不对称还原胺化反应 (5 min) ^[23]
	不对称相转移催化反应 (10 min) ^[24]
含硫和含磷有机化合物	手性膦配体在不对称合成中的应用 (10 min) ^[25]
杂环化合物	手性噁唑啉配体的广泛应用 (8 min) ^[26]
糖类化合物	果糖衍生的手性酮催化的不对称环氧化反应 (10 min) ^[27]
周环反应	手性金属配合物和有机催化的不对称1,3-偶极环加成反应 (10 min) ^[28]
蛋白质和核酸	合成多肽参与的不对称反应 (10 min) ^[29]

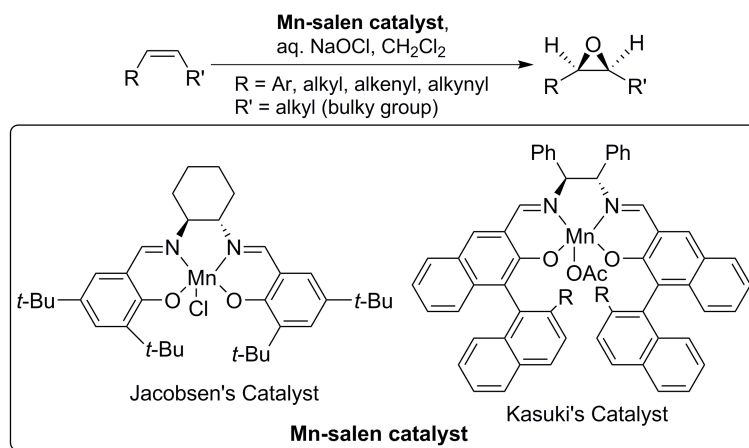


图1 Jacobsen-Katsuki 不对称环氧化反应

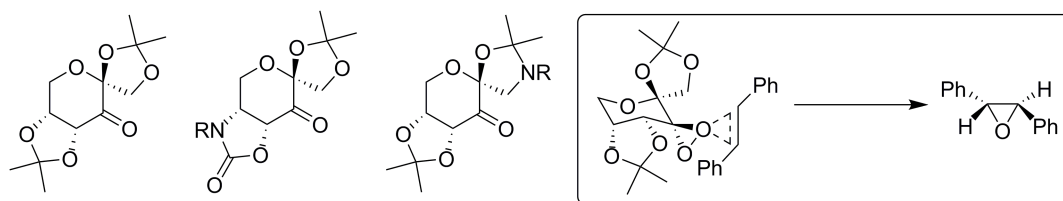


图2 果糖衍生的手性酮及反应过渡态

类化合物可以作为一类很重要的手性催化剂的原料,还能通过科研成果的比较去了解不对称催化反应的改进和发展,让学生认识到科学发现其实离他们并不遥远,从而让学生对科研产生更浓厚的兴趣。

又如讲解周环反应这一章时,在介绍手性金属配合物和有机催化的不对称1,3-偶极环加成反应之前,可以先回顾二烯烃部分讲解的不对称Diels-Alder反应,并介绍具有 C_2 对称性的手性路易斯酸配合物催化的反应,比较经典的有TADDOL-钛配合物、双磺酰胺金属配合物、手性联萘酚-镧系金属催化剂和双噁唑啉类催化剂等(图3)。随后介绍构建多取代杂环的重要手段之一——1,3-偶极环加成反应,其中甲亚胺叶立德和贫电子烯烃之间的环加成反应是合成四氢吡咯衍生物的一种有效的原子经济性方法。1,3-偶极化合物的特点是具有一个三中心四电子的 π 体系,它的HOMO轨道对称性和普通的双烯相同。讲解时让学生先了解到近20年来手性路易斯酸催化的不对称1,3-偶极环加成反应已经取得了非常好的结果(图4),主要有银(I)、铜(I,II)、锌(II)、镍(II)、钙(II)等配合物,但反应受到手性配体与路易斯酸的匹配性、需要事先制备的甲亚胺叶立德、外加碱等条件限制。因此很多有机化学家在不断研究和发展新的高效不对称催化方法学,其中有机催化的不对称多组分1,3-偶极环加成反应越来越被广泛关注。

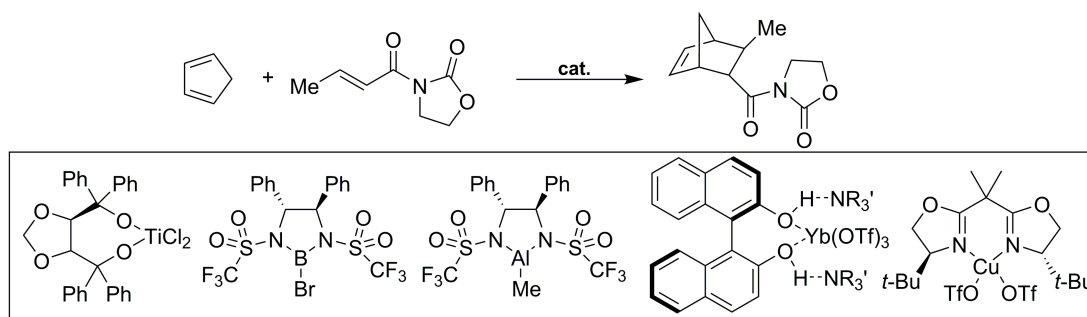


图3 路易斯酸催化的不对称Diels-Alder反应

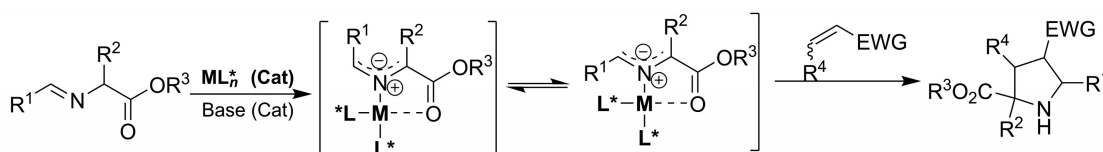


图4 路易斯酸催化的不对称1,3-偶极环加成反应的一般形式

然后,我们结合自己的科研工作^[30]介绍有机催化的不对称多组分1,3-偶极环加成反应的进展:如利用新型双磷酸有机小分子催化剂代替传统的手性金属配合物,可实现醛、2-氨基丙二酸酯或 α -取代的甘氨酸酯与马来酸酯的三组分1,3-偶极环加成反应(图5)。接着我们根据反应中贫电子烯烃的性质引导学生思考该类反应可以如何变换底物,学生通过讨论得出可以用已学过的芳香亚胺、苯醌类及联烯酸酯等替代马来酸酯,我们再介绍一类氧化吡啶衍生的 α,β -不饱和化合物(图6)。通过这样的对比、分析与讨论,鼓励学生深入思考,让学生认识到合成反应底物的变化所获得的结构多样性分子,进而提高学生的科研热情。

3 课外组织适当的不对称催化专题报告和科研实践

除了课堂上的理论教学之外,教师还要善于利用学术专题报告、大学生创新项目等课外活动来营造相关理论知识的教学和科研氛围,鼓励学生去接触直至深入了解立体化学(包括不对称催化)在生产

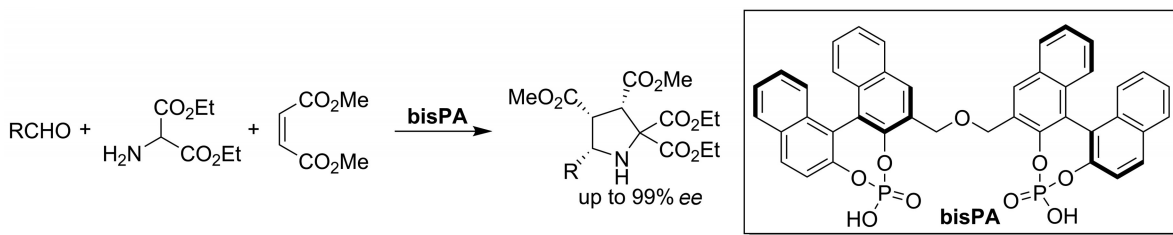


图5 双磷酸催化的不对称1,3-偶极环加成反应

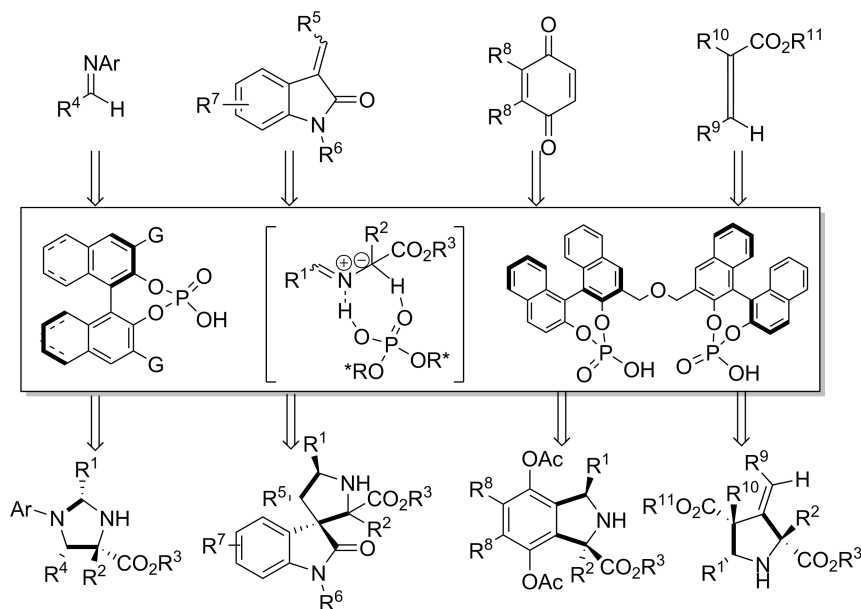


图6 贫电子烯烃类参与的有机催化的不对称1,3-偶极环加成反应

生活尤其是与农业相关应用中的重要性。

学术专题报告是让学生了解前沿知识的最有效途径之一。我们可以邀请国内外不对称催化领域的专家学者来学校作报告，通过组织适当的专题研讨，不仅使学生了解国内外相关领域学术动态，意识到立体化学的重要性，还可以感受到这些专家学者坚韧而又执着的科研经历，从而激发学生的学习兴趣。

我们还可以让本科生提前进入与不对称相关研究方向的课题组，引导有能力的同学根据自己的兴趣、专业特点查阅文献资料，积极申报大学生创新研究训练项目；组织他们参加科研立项活动，同时利用开放性实验室平台等，让学生加入课题组并参与到课题研究中，在组内协助研究生及教师完成他们所承担的研究项目，这样能使學生融入进来，提高自身的实验动手能力和科研素质，并为今后创新创业能力的培养奠定一定的基础。

4 结 语

综上，将不对称催化融入有机化学的教学，能始终贯穿有机化学的课程教学，无疑能使立体化学的教学内容变得更加丰富。随着有机化学的迅速发展，我们教师应当与时俱进，积极引导學生参与科学研究，通过课堂理论知识的串联和课外专题报告和科研实践的熏陶，让學生知难而进，勇于挑战，在实验实践中充分掌握立体化学中的难点，培养自身的学习能力和科研素养。

参 考 文 献

- [1] Bierl, B. A.; Beroza, M.; Collier, C. W. *Science* **1970**, *170*, 87.
- [2] Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464.
- [3] Blaser, H. U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17.
- [4] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴 坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [5] 林国强, 李月明, 陈耀全, 孙兴文, 陈新滋. 手性合成——不对称反应及其应用. 第5版. 北京: 科学出版社, 2013.
- [6] 石 枫, 屠树江, 王香善. 大学化学, **2009**, *24* (5), 38.
- [7] 蔡 苹, 胡 铠, 程功臻. 大学化学, **2014**, *29* (3), 25.
- [8] 石先莹. 大学化学, **2015**, *30* (5), 26.
- [9] 王剑波. 大学化学, **2000**, *15* (4), 6.
- [10] 陈庆德, 李久强. 大学化学, **2002**, *17* (1), 47.
- [11] 李 楠, 刘伟军, 龚流柱. 化学进展, **2010**, *22* (7), 1362.
- [12] Katsuki, T. *Synlett* **2003**, *3*, 281.
- [13] 谢建华, 周其林. 化学学报, **2012**, *70* (13), 1427.
- [14] 丁 娅, 张 灿, 华维一. 有机化学, **2003**, *23* (10), 1076.
- [15] 张俊龙, 董春娥, 韩 杰, 于作龙, 张良辅. 有机化学, **2001**, *21* (8), 573.
- [16] Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
- [17] 燕远勇, 左焕培, 金子林. 分子催化, **1994**, *8* (2), 151.
- [18] 张 丽, 郑士才, 牟忠岳, 潘劲松. 化工生产与技术, **2014**, *21* (3), 31.
- [19] Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
- [20] 李高伟, 王晓娟, 赵文献, 郭保国, 郑 昕, 王敏灿. 有机化学, **2010**, *30* (9), 1292.
- [21] 曹映玉, 杨润升, 白冬花, 何松林, 赵 妍, 杨恩翠, 郝金库. 化学试剂, **2005**, *27* (2), 79.
- [22] 傅 滨, 李 楠, 梁晓梅, 董燕红, 王道全. 有机化学, **2007**, *27* (1), 1.
- [23] Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.
- [24] 徐利文, 夏春谷, 孙 伟, 李福伟, 王红旺. 有机化学, **2003**, *23* (9), 919.
- [25] Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- [26] Frohn, M.; Shi, Y. A. *Synthesis* **2000**, *14*, 1979.
- [27] 肖 坤, 李 欣, 沈竞康. 合成化学, **2007**, *15* (1), 1.
- [28] Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.
- [29] Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y. J.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759.
- [30] Yu, J.; Shi, F.; Gong, L. *Z. Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156.