

## 从学科发展史设计周环反应的课堂教学

马忠华\*, 项勇刚, 曹秀芳, 马济美

华中农业大学理学院, 武汉 430070

**摘要:** 在有机化学教学内容中, 周环反应不介绍官能团的性质, 内容相对独立, 理论性强, 突出从分子轨道空间排布阐述有机反应的机理。尤其量子力学理论的引入, 使周环反应的结果能够被合理“预测”, 这对于有针对性地设计化合物的合成路线很有指导意义。但是, 抽象、枯燥的理论使教学难度增加, 同时引发学生对于本章内容在学科应用中如何定位的困惑。本文探讨了在教学中, 如何聚焦基本知识点, 对周环反应理论进行简化处理, 采用周环反应研究史中经典的福井谦一的理论萌芽与发展, 以及Dewar苯衍生物、维生素B<sub>12</sub>片段的合成等实践案例, 丰富教学内容, 激发学生内在的学习兴趣, 培养学生立足实践, 推进理论思考与创新, 同时培养学生对学科发展规律的辩证认识。

**关键词:** 周环反应; 轨道对称守恒; Dewar苯; 二苯乙烯; 维生素B<sub>12</sub>

**中图分类号:** G64; O6

## Designing a Classroom Teaching Methodology for Pericyclic Reactions Based on Discipline Development History

Zhonghua Ma\*, Yonggang Xiang, Xiufang Cao, Jimei Ma

College of Science, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China.

**Abstract:** In the teaching of organic chemistry, the pericyclic reaction involves learning a large amount of theory, with a focus on explaining the reaction mechanisms in terms of molecular orbitals, apart from analyzing functional groups. The use of quantum mechanics to explain the pericyclic reaction is helpful as it can predict the products and design the synthetic route. However, classroom teaching can face immense challenges in this regard, due to the abstract theory and confusing application prospects of quantum mechanics. This article attempts to rationally simplify the complex principle of the pericyclic reaction and elucidate it from the point of view of synthesis applications. Classic cases of scientific practice in teaching, such as Fukui's observation and prediction, Dewar-benzene conversion, and VB<sub>12</sub> synthesis are discussed. This methodology would not only enable students to understand basic principles in depth, but also cultivate in them a scientific and systematic thinking approach to solve complex problems.

**Key Words:** Pericyclic reaction; Conservation of orbital symmetry; Dewar-benzene; Stilbene; Vitamin B<sub>12</sub>

有机化学基于电子分布和空间结构认知化合物, 探究反应机理, 进而阐述不同类别反应的特征和应用。电子的重新分布导致共价键可能发生异裂或均裂, 对应则发生电荷反应或自由基的变化。周环反应的电子变化规律有所不同, 它的基本理论认为, 反应通过环状过渡态协同进行, 一步同时完成多个键的断裂与生成, 不能局限于从电子分布对价键变化进行描述, 需要考虑轨道空间结构和

收稿: 2022-01-28; 录用: 2022-03-21; 网络发表: 2022-04-02

\*通讯作者, Email: mazonghua@mail.hzau.edu.cn

基金资助: 华中农业大学“课程思政”示范建设研究课题(sz2021101)

能级,这无疑会加大教与学的难度。教学中一般注重于阐述周环反应的理论逻辑,内容容易显得“骨感”。初学者难以将理论与实践关联起来,往往产生“能干什么”的困惑,这不利于学习接受新的理论。本文探究在教学中,如何帮助学生理解周环反应在有机反应中的地位,对周环反应发展历史中的典型案例进行重构,结合基本知识点与历史背景,提升学生学习兴趣,让学生辩证地认识理论和实践在化学学科发展中相互促进、不可或缺的作用。

## 1 周环反应对认知学科发展的意义

有机化学是在研究生命活动现象、变化规律和物质性质的实践中最早形成的学科分支之一,侧重于指向实践性的问题,为研究生命运动的规律提供必备的基础知识与实践条件<sup>[1]</sup>,早期的化学学科极度注重“经验性”知识。

周环反应理论,最具代表性的是在20世纪50–60年代形成的福井谦一(K. Fukui)的前线轨道理论和霍夫曼(R. Hoffmann)的轨道对称守恒原理。量子力学理论被引入化学,解释和指导研究复杂的化学变化,促使化学学科向“非经验性”转变,是现代有机化学发展史上的一个里程碑<sup>[2,3]</sup>。这两个理论深受早期的有机电子学说(价键理论和分子轨道理论)的影响。尤其价键理论,在我们现在有机化学课程的各章节内容中,仍然被广泛用于对官能团性质和化学反应的探究。前线轨道理论和轨道对称守恒原理,使化学工作者无需经过复杂的理论计算,即能解释主体选择性等奇妙现象,预测复杂多环骨架的生物活性分子的合成机理。

因此,不同于按照官能团划分的其他章节,周环反应的教学内容,呈现的是新的理论体系。这个体系是在有机电子学说基础上的发展和创新,更接近于反应的本质,从这一点来说,周环反应内容传递给学生的信息是学科发展的轨迹和新的高度。

## 2 周环反应的基本教学内容和难点

### 2.1 基本教学内容

周环反应的教学内容主要涉及电环化、环加成和 $\sigma$ -迁移三类反应的选择规则,如表1所示。前面章节中介绍过的双烯合成反应属于典型的一类环加成,这对学生本章节认知周环反应有利。本校基础有机化学教学侧重于环加成与电环化反应,对 $\sigma$ -迁移反应进行简要介绍。

### 2.2 教学难点

前线轨道理论和轨道对称守恒原理(表1)突破了有机电子学说中电子密度的局限,把分子轨道理论推到一个新的高度。如何简要、准确、生动阐述轨道对称守恒要点,是教学最大的难点。

周环反应理论具有强大的预测能力,前线轨道理论和轨道对称守恒原理使复杂生物分子的“非经验化”化学合成成为可能。如何将复杂实例简化,帮助学生抓住周环反应选择性规律的要点,认知其对于科学研究的现实意义,也是教学中要解决的难题。

## 3 教学处理与设计

我们主要通过化学史挖掘,将科学家的开创性研究进行改编,使其适用于课堂教学,结合“故事”,使“骨感”的理论与实践紧密结合,丰富课堂形式,同时对学生进行科学意识的熏陶和培养。

### 3.1 结合发展史引入新理论

我们首先对福井谦一提出前线轨道理论的史实进行教学还原。文献报道<sup>[3,4]</sup>,福井谦一善于在纷繁复杂的化学变化中,对反应内在的奥秘进行逻辑推理,不推崇经验性的性质总结。这种思想,与当时化学发展的趋势相契合。福井谦一敏锐地捕捉到萘的芳香取代反应中的矛盾点:带有相反电荷的两种试剂,分别与萘发生取代反应时,在环上取代的位置相同(图1)。这单纯从电子效应是无法解释的,因为萘的不同位置电子密度明显存在差异。硝基的亲电取代发生在1-和5-位的话,氨基的亲核取代理应发生在2-位。福井谦一以此为突破点,提出模型,发展出前线轨道理论,先后在1952和1954年<sup>[5,6]</sup>,预测了萘的硝化反应和氨基化反应的产物选择性,都主要发生在1,5-位,与实验结果一致<sup>[7]</sup>。

表1 周环反应的选择规则

| 反应类型                | $\pi$ 电子数 | 反应允许方式                   |                          | 前线轨道对称守恒图示 |
|---------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|------------|
|                     |           | 加热                       | 光照                       |            |
| 电环化                 | $4n+2$    | 对旋                       | 顺旋                       |            |
|                     | $4n$      | 顺旋                       | 对旋                       |            |
| 环加成                 | $4n+2$    | 同面-同面                    | 同面-异面                    |            |
|                     | $4n$      | 同面-异面                    | 同面-同面                    |            |
| H[1,j] $\sigma$ -迁移 | $4n+2$    | 同面迁移                     | 异面迁移                     |            |
|                     | $4n$      | 异面迁移                     | 同面迁移                     |            |
| C[1,j] $\sigma$ -迁移 | $4n+2$    | 同面迁移, 构型保持<br>异面迁移, 构型翻转 | 同面迁移, 构型翻转<br>异面迁移, 构型保持 |            |
|                     | $4n$      | 同面迁移, 构型翻转<br>异面迁移, 构型保持 | 同面迁移, 构型保持<br>异面迁移, 构型翻转 |            |
| C[i,j] $\sigma$ -迁移 | $4n+2$    | 同面-同面/异面-异面迁移            | 同面-异面迁移                  |            |
|                     | $4n$      | 同面-异面迁移                  | 同面-同面/异面-异面迁移            |            |

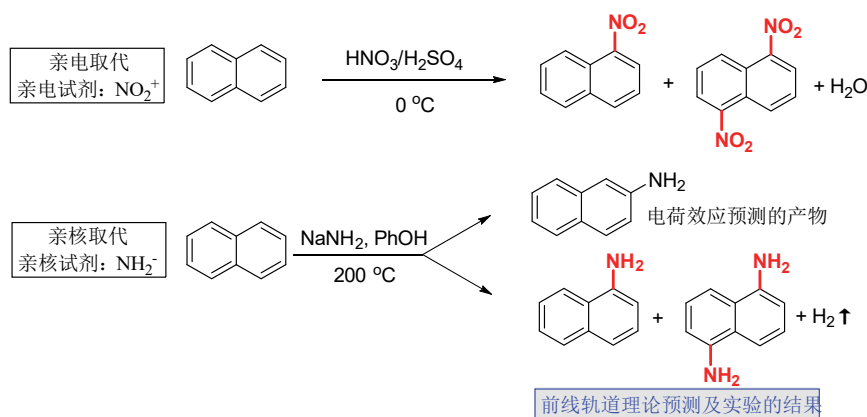


图1 福井谦一对萘的硝化与氨化的理论预测及实验结果对比

我们以此为背景进行教学设计, 让学生意识到, 本章节的内容将不同于价键理论, 新理论将探究电荷效应之外的其他因素。我们结合教材和文献内容<sup>[8]</sup>, 给出简练的结果展示(图1)。其中, 硝化反应是已学知识点, 引导学生向新内容过渡。氨基化反应一般不会出现在教材中, 我们通过三个问题引导学生切入: ① 萘上各个位置的电子云分布与苯是否一样, 完全平均化? ② 考虑电荷效应,  $\text{NH}_2^-$ 负离子与 $\text{NO}_2^+$ 正离子在萘环上的取代位置会不会一样? ③ 实验结果表明氨化和硝化在同样的位置发生, 该修改实验结论还是理论要点? 问题①在于温故, 问题②在于温故后的“经验”推理, 问题③促进学生“思新”。教学中点出经验推理与福井谦一理论预测结果的不同, 将枯燥的理论以案例的形式初步展现, 激发学生进一步学习的兴趣, 但并不进一步展开理论要点。

## 3.2 理论难点的教学处理

### 3.2.1 电环化

采用原子轨道同相/异相重叠的方法,对电环化反应新形成的 $\sigma$ 轨道进行示意,是教材及教学普遍认可的做法。前线轨道的对称守恒示意图如表1所示,表中也给出“ $4n$ 热顺光对,  $4n+2$ 热对光顺”的选择定律。应用理论快速、准确对产物分子的立体选择性进行预测,对“旋转”时成环碳原子上的基团“走位”进行判断,是学生颇为头疼的问题。

我们对选律进行数字简化处理,利用简单的数学符号“+/-”,对体系进行标识。这里以关环的过程为例,基本做法如下:

① 线性共轭体系的双键数为偶数,用“+”表示;反之,双键数为奇数,用“-”表示。周环反应分为 $4n$ 体系和 $4n+2$ 体系两类( $n$ 是线性共轭体系的碳原子数),对应的双键数分别为偶数 $2n$ 和奇数 $2n+1$ 。

② 观察线性共轭体系的一头一尾两端两个双键碳上的基团位置,两个基团处于相同位置时,用“+”标识;相反,两个基团处于相对(背)位置时,用“-”标识(图2)。相对(背)指两个基团分别位于各自的双键延长线的左、右两侧(或上、下两侧),相同则指两个基团均位于延长线的左边或者右边(或上、下方)。图2中,以氢为例进行了标识,也可以对 $-CH_3$ 进行标识。

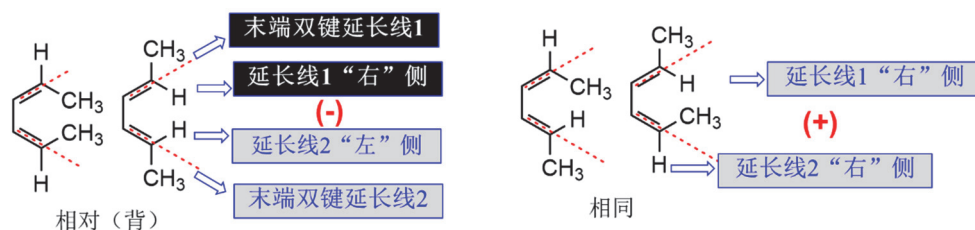


图2 线性共轭体系末端双键上官能团的简化标识示意

③ 加热条件用“+”表示(基态),光照条件用“-”表示(激发态)。

④ 综合考虑上述①–③标识的三个正负号,利用数学中简单的“负负得正”的符号运算的规律,最后为“+”,表示两个考察的基团在产物中处于环同侧(顺式),为“-”则表示它们处于环的异侧(反式)。

上面四条简化的做法,学生可以利用最直观的判断,快速预测产物立体选择性。这对于复杂分子的反应,更能体现出应用优势。图3所示是Havinga等1961年在研究维生素D时,预钙化甾醇的关环

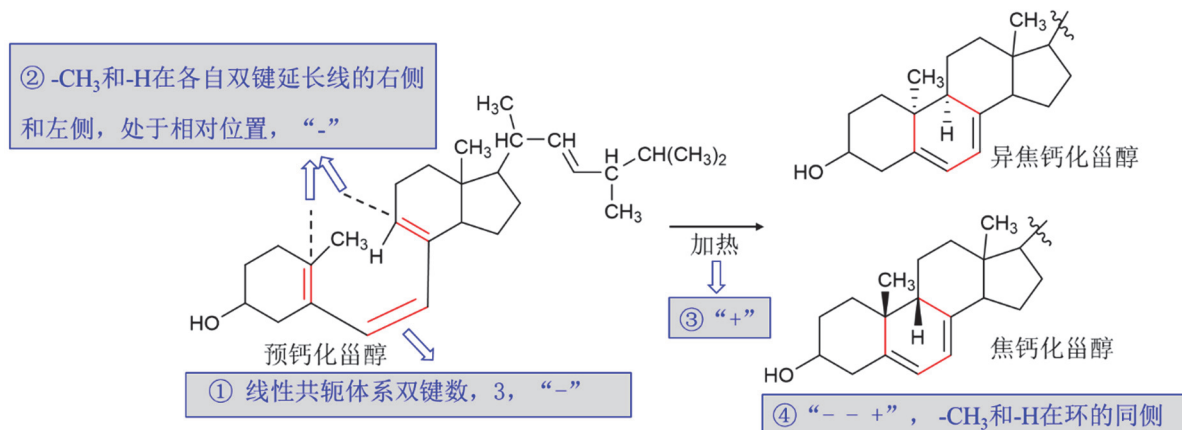


图3 运用简化标识的方法快速判断复杂分子的环化反应立体选择性

产物的立体选择性判断<sup>[9]</sup>。预钙化甾醇中, 环化体系双键数3, 两个末端双键的两个基团分别在延长线的左右两侧, 条件为加热, 所以符号依次为“- - +”, 最终的符号运算结果为“+”, 表示产物中, -CH<sub>3</sub>和-H这两个考察对象, 处在新形成的环的同侧, 同时向内(异焦钙化甾醇)或者向外(焦钙化甾醇)。

### 3.2.2 环加成与 $\sigma$ -迁移

环加成与 $\sigma$ -迁移的反应选律列于表1, 标识的基本原则与电环化相同, 具体如下:

环加成计算的双键数包括两个反应分子的双键数的总和, 双键总数为奇数用“-”标识, 总数为偶数用“+”标识; 同样地, “+”和“-”分别对应加热和光照。不同的是, 环加成涉及两个反应分子的前线轨道, 这与电环化只涉及单分子前线轨道有所不同, 这一个不同之处, 固定用“-”标识。最后同样进行符号运算, 结果“+”表示同面-同面加成允许, 结果“-”表示同面-同面加成禁阻, 据此快速判定产物立体选择性。例如, 经典的双烯合成反应, 底物双键数分别为2和1, 标识为“-”, 加热情况下(标识为“+”), 符号运算为“+ - -”, 结果为“+”, 表示加热时, 双烯合成是允许的(同面-同面加成允许)。

$\sigma$ -迁移也是计算双键总数后, 分别用“+”和“-”标识偶数和奇数情况。 $\sigma$ -迁移可以看作近似于自由基轨道变化的协同反应, 将自由基看作0.5个 $\pi$ 键。例如, [1,3]-迁移为 $(1+3)/2=2$ 个双键, 用“+”标识; [1,5]-和[3,3]-迁移为3个双键, 用“-”标识。与环加成类似, 反应涉及两个“分子”的前线轨道, 用“-”标识。这样, 加热条件下的[1,3]-迁移, 用符号标识为“+ + -”, 运算结果为“-”, 意味着[1,3]-迁移在加热条件下, 同面迁移禁阻。光照条件下的[1,3]-迁移则标识为“+ - -”, 运算结果“+”, 意味着同面迁移允许。同样的方法可以快速判断[1,5]-和[3,3]-迁移的结果。

这种快速的简化处理的方法, 对于应用周环反应的规则能提供方便, 但教学中仍然需要根据实际情况, 要求学生从前线轨道和分子轨道理论来进行理解, 从而准确判断产物的立体选择性。

### 3.3 教学重点深化与拓展

周环反应的高立体选择性是一个非常重要的特征, 尤其是在具有多环骨架的生物活性分子的合成中, 科学家经常推测通过周环反应途径, 实现相应的重要中间体或化合物的合成。

#### 3.3.1 从Dewar苯实例强化轨道对称性对立体选择性的控制认识

在教学过程中, 我们先从简单的双环[2.2.0]己-2,5-二烯(Dewar苯)与苯相互转化的过程出发, 强化学生对轨道对称性的理解。文献数据重构如图4所示<sup>[10-12]</sup>。

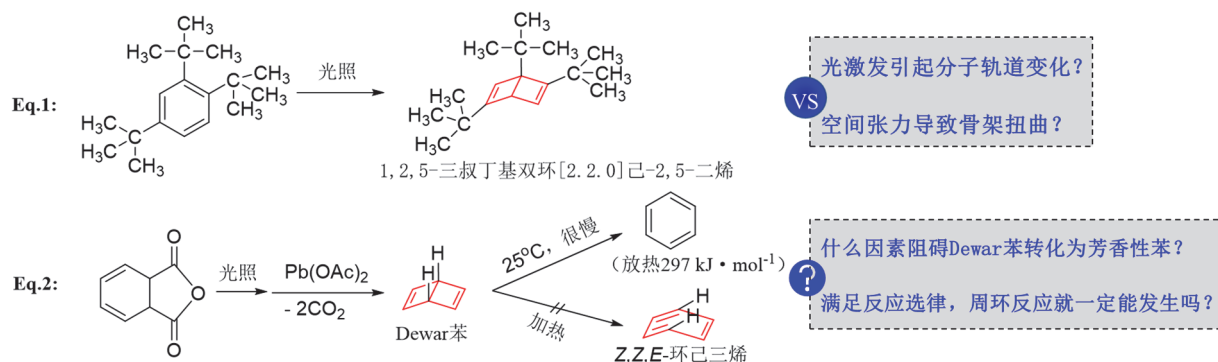


图4 杜瓦苯及衍生物与苯骨架之间的转化

教学中设计四个问题, 逐步引导学生进行辩证思考:

(1) 反应式Eq. 1(图4)被报道于1962年<sup>[13]</sup>, 是由光照引发电环化反应, 苯环骨架转变为张力更大的双环二烯结构(Dewar苯衍生物)。那么, 究竟是叔丁基形成的空间张力导致苯环骨架的变化, 还是光激发分子轨道变化导致电环化反应发生? 能排除空间张力的影响吗?

这个问题基于反应物中含有三个大体积的叔丁基，两个处在邻位，这很容易联想到三个大基团的空间张力，可能造成苯环骨架扭曲，导致芳香性减弱。这样，让学生意识到，新的反应类型和理论，并不是与基本的化学变化规律不相关，仍然需要综合考虑电荷效应、空间效应等影响到能量变化的因素。这是在知识层面引导学生新故结合，缓解新理论对学生心理的冲击。

(2) 在问题(1)的基础上，继续设置第二个问题，“怎么证明光激发分子轨道变化是主要因素，引起电环化？”这个问题并不要求学生给出答案，旨在引导学生进行科学严谨的思考，培养学生的科研意识和思考习惯。

(3) 反应式Eq. 2(图4)初始报道于1963年，1971年有进一步的研究结果发表<sup>[13]</sup>，是作者在Eq. 1基础上的进一步工作，制备出简单的Dewar苯，排除了大基团的空间张力效应，也是对问题(2)的解答。这是一个 $4n$ 体系的光照电环化，产物中两个氢原子处于顺式，而且形成两个含双键的四元环。这个结构的稳定性明显不如苯。结合热力学的量化数据，从Dewar苯转化为苯放热约 $297\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ <sup>[12]</sup>，这相当于C—Br键或Cl—H键的离解能，Dewar苯应该很容易转化为苯。但是实际上，这个转化在常温下进行得极慢，两天时间仅有50%转化。那么，阻碍Dewar苯转化为稳定的芳香苯的原因是什么？进而突出电环化选律的关键作用。

(4) 第4个问题是进一步的拓展，在教学中根据实际情况选用。反应式Eq. 2中，Dewar苯转化为 $Z,Z,E$ -环己三烯是满足电环化选律的，但是反应并不能发生，表明轨道对称守恒的电环化过程不是影响反应进程的唯一因素。那么，周环反应的发生，除了满足反应选律，还需要具备哪些条件呢？这可以引导学生辩证分析影响化学反应的因素。

### 3.3.2 从多环骨架的构建深化知识应用

教学中选用二苯乙烯这个代表性的实例<sup>[13]</sup>，将对苯乙烯结构类比于己三烯衍生物，从简单的链式底物过度到复杂的多环结构，深化学生对周环反应构建多环骨架的认识(图5)。

制备马兜铃酸<sup>[14]</sup>等多环碳氢化合物是一个具体的例子，可以丰富学生对电环化反应构建多环骨架的认识(图5)。图3所示维生素D的研究，是通过己三烯电环化获得多环骨架的另一个实例。

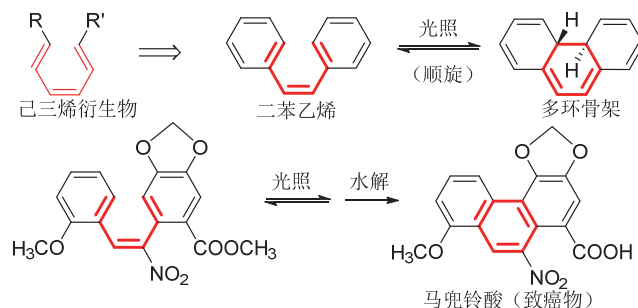


图5 电环化反应从二苯乙烯衍生物构建多环骨架

环加成构建多环骨架的应用更为普遍，其中最有力影响的应该是现代有机合成之父Woodward合成维生素B<sub>12</sub> (Vitamin B<sub>12</sub>, VB<sub>12</sub>)的工作<sup>[15]</sup>。其中构建B环前体(B'环)的过程使用SnCl<sub>4</sub>催化，后来被证明是一个周环反应，是一个典型的 $4+2$ 过程。教学过程中对同面-同面的加成过程进行示意，如图6所示。

环加成构成六元环，同时构成张力较大的三、四元或者七元环，在周环反应中也非常普遍。对张力环的有效构建，通过轨道对称守恒进行解释，对于学生理解立体选择性很有帮助。图4所示杜瓦苯骨架转化，也是一个得到张力环的实例。另一个简单的例子如图7所示<sup>[16]</sup>，是通过链状前体分子内的 $4+2$ 环化，得到含有七元环的双环中间体，热后转化为倍半萜烯雪松烯。双环中间体结构简单，但是在制备七元环的同时精准控制环的立体化学结构，环加成表现出独特的优势，使反应能一步完成。

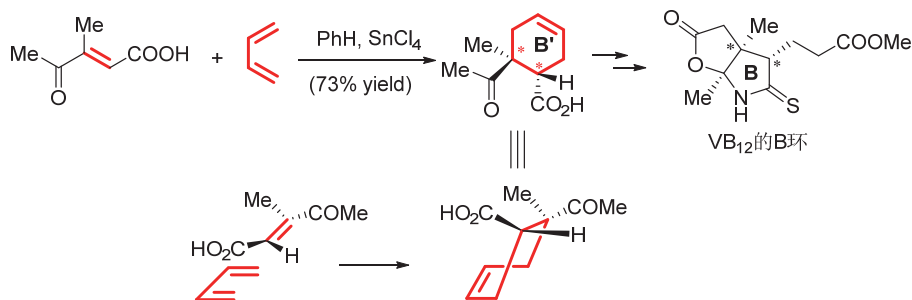
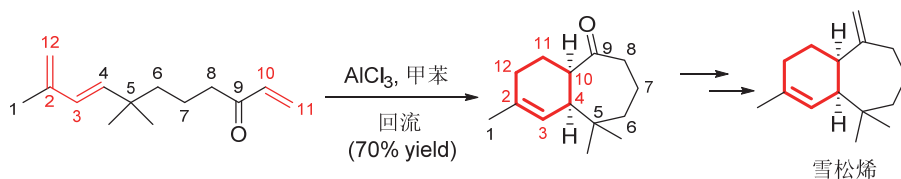
图6 环加成制备VB<sub>12</sub>的B环前体及立体选择性示意

图7 4 + 2环加成构成含张力环中间体(雪松烯的合成)

实际上,环加成构建多环骨架以合成天然产物分子的实例不胜枚举,合成吗啡的C环,甾族化合物D环前体(D'环)等,都是很好的实例,简化的过程如图8所示,可以在教学过程中,根据实际情况选择使用。

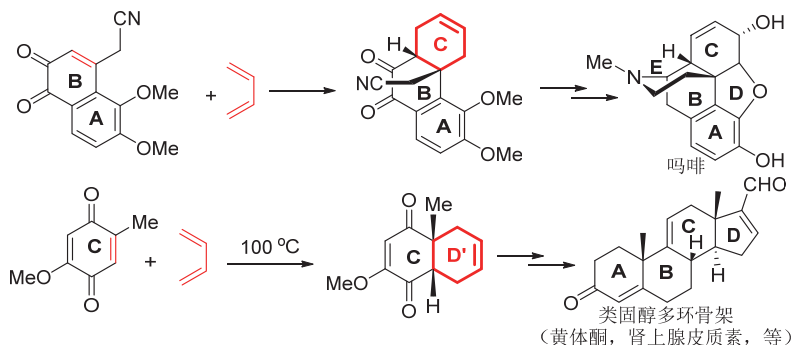


图8 环加成制备多环骨架的实例(吗啡和类固醇)

在对复杂结构的活性生物分子的举例过程中,向学生传递两个基本的信息:在化学方面,周环反应构建多环骨架是天然产物分子的全合成中重要的手段;在生物体内,这些复杂分子的产生是酶催化的生物反应,周环反应常被用于推测生物作用的机制。

#### 4 思政元素的融合

作为一门自然学科,化学对求真、创新、协作的科学精神的培养是不可或缺的。周环反应的章节内容蕴含着丰富的思政元素<sup>[17]</sup>,我们主要从以下几个方面,将思政内容动态融合于全章节。

(1) 科学的质疑与求真精神。福井谦一敏锐捕捉苯的芳香取代反应中的矛盾点,发展前线轨道理论,以及杜瓦苯与Z,Z,E-环己三烯转化的研究与发现,都是科学质疑精神的充分体现。杜瓦苯被鲍林假设为平面结构,并认定为苯的共振极限式。在这个权威理论背景下,杜瓦苯及衍生物的成功制备,是不迷信权威、从实践出真知的科学质疑精神的充分体现。

(2) 科学理论的重大进展促进学科发展。福井谦一的理论在早期并不受重视,但在Woodward应用他的理论,指导完成VB<sub>12</sub>的全合成之后,理论极大地推动了有机合成的发展,尤其在复杂结构天

然产物分子的全合成方面,这对于探索生命活动的奥秘,具有现实意义。化学理论不仅仅是解释实验结果和事实,更能促进学科长足发展,进而促进社会经济和文明的发展进步。因此,在学习有机化学的过程中,化学机理的学习是很有必要、很有意义的。

(3) 科学的协作与创新精神。Woodward组织了世界范围内一百多个科学家团队,分段进行VB<sub>12</sub>的重要片段的合成工作,历经11年,最后完成全合成,得到这个含有9个手性中心的复杂分子,创造了“诱导不对称”等合成策略。这个工作,是有机合成的案例宝库,充分体现了科学的协作创新精神。

## 5 结语

结合化学发展史中的经典实例,梳理周环反应理论与实践的发展脉络,引导学生展开对周环反应实践应用的思考、对学习反应机理必要性的思考、对化学“经验性”和“理论性”的深层思考,有利于学生科学思维与创新意识的培养和发展,以及培养学生用理论指导实践的创新意识。

同时,将复杂的多环化合物的合成案例适当简化,使之适合于教学,促进学生在理解基本案例的基础上,对更多复杂分子合成过程中的原理应用展开讨论,对教学设计来说,也是具有挑战性的。通过章节学习,培养学生实践出真知的科学的实践观,理论指导实践、学科交叉融合的科学的发展观,从知识传授、能力培养、价值引领三方面全面促进学生思维发展<sup>[18]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 周公度. 化学是什么. 北京: 北京大学出版社, 2011.
- [2] 孙英姬. 化学通报, **2001**, No. 5, 318.
- [3] 盛根玉. 化学教学, **2012**, No. 2, 72.
- [4] 福井谦一. 学问的创造. 那日苏, 译. 石家庄: 河北科技出版社, 2000.
- [5] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 722.
- [6] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433.
- [7] Sachs, F. *Ber. Deut. Chern. Ges.* **1906**, 39, 3006.
- [8] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 北京: 科学出版社, 2005.
- [9] Havinga, E.; Schlatmann, J. L. M. A. *Tetrahedron* **1961**, 16, 146.
- [10] van Tamelen, E. E.; Pappas, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3789.
- [11] van Tamelen, E. E.; Pappas, S. P.; Kirk, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6092.
- [12] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed (英文影印本). 北京: 科学出版社, 2009.
- [13] Blackburn, E. V.; Timmons, C. J. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1969**, 23, 482.
- [14] Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1968**, 17 (3-4), 519.
- [15] Kupchan, S. M.; Wormser, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6 (6), 359.
- [16] Wenkert, E.; Naemura, K. *Synth. Commun.* **1973**, 3 (1), 45.
- [17] 张波, 盛莺莹, 张文清, 赵怡, 张凌怡, 刘海燕, 田佳, 夏玮, 钱俊红, 王氢, 等. 大学化学, **2022**, 37 (3), 2107039.
- [18] 马忠华, 马济美, 成协设, 曹秀芳. 大学化学, **2022**, 37 (4), 2107100.