

逆合成分析在农药合成教学中的探索与应用 ——以青岛农业大学药学专业、制药工程专业农药合成课程教学为例

张相飞, 张伟, 孙家隆*

青岛农业大学化学与药学院, 山东 青岛 266109

摘要: 将有机合成路线设计中的逆合成分析思维方法有机地应用于农药合成课程教学过程中, 突破常规教学模式的约束, 通过“观察、拆分、转化、整理”四步教学法, 对具体农药品种的逆向合成分析, 归纳总结出切实可行的合成路线, 可推广应用到同类型课程教学中。该教学创新方法不但解决了农药合成教学过程中枯燥无味并且难以抓住关键的难题, 而且培养和提高了学生逆向思维分析的能力, 将其农药合成路线设计方法和技巧推向一个新的高度, 获得了事半功倍的效果。作为重要创新教学改革, 其教学研究成果对其他精细化学品的合成路线设计教学具有很强的借鉴作用。

关键词: 逆合成分析; 逆向思维; 农药合成路线设计; 课堂教学; 精细化学品

中图分类号: G64; O6

Application of Retrosynthetic Analysis in the Teaching of Pesticide Synthesis with Qingdao Agricultural University as an Example

Xiangfei Zhang, Wei Zhang, Jialong Sun *

College of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, Shandong Province, China.

Abstract: This study explores the application of retrosynthetic analysis in organic synthesis route design to the teaching of pesticide synthesis. This teaching practice applies the four-step method “observe, separate, transform and arrange” to enable the retrosynthetic analysis of specific pesticides. A feasible synthesis route that can be applied in other similar courses has been found using this method. Results show that this new teaching method can overcome the limitations of traditional teaching methods. It solves the tedious and challenging problems in teaching pesticide synthesis and also cultivates and expands the students’ ability to reverse thinking. This new teaching approach significantly improves the methods and techniques of route design in pesticide synthesis, is substantially effective, and requires half the effort. Ten years of exploration and improvement resulted in excellent teaching outcomes. The achievements of this major innovative teaching reform provide a valuable reference for teaching the synthesis route design of other fine chemicals.

Key Words: Retrosynthesis analysis; Reverse thinking; Route design of pesticide synthesis; Classroom teaching; Fine chemicals

收稿: 2021-11-24; 录用: 2022-04-02; 网络发表: 2022-04-29

*通讯作者, Email: sunjialong6289@163.com

基金资助: 青岛农业大学教学研究项目(XJY2018008)

1 农药合成教学存在问题

世界农药发展到今天,已形成商品化的农药原药产品1700多个、年产销额700亿美元左右的独特的精细化学品工业^[1]。这其中世界范围常用的化学农药约700个,产值在650亿美元左右。近20年来,我国农药工业取得了突飞猛进的发展,产业化的化学农药品种近400个,产值约60亿美元。随着研究的深入与发展,农药分子的结构越来越精细,并渐趋复杂。农药合成属于农药学相关专业核心课程,一般学时为48学时(药学专业)或32学时(制药工程专业),在这有限的学时内,以常规课堂教学方式让学生分门别类地掌握如此数量的化学农药的合成方法,几乎是不可能完成的事情。课堂上只能选取代表性的农药品种进行讲解,一个学期下来,讲授的农药品种也就几十个。常常,农药合成课程学过之后,学生面对老师未讲过或新出现的农药品种,涉及到其合成方法时,仍然因没有思路而一筹莫展。

教书育人之灵魂在于让学生获得知识的同时,创造性思维得到充分发展。路线设计是合成工作的第一步,也是最重要的一步^[2],而逆向思维的塑造就是其重要的组成部分和关键途径^[3]。为了加强学生逆向思维、提高农药合成实战水平、做到有限的课堂教授之以渔的目标,从2009年开始,我们在药学专业、制药工程专业农药合成课堂教学中引入“逆合成分析”教学思路,并将相关理念融入教材《农药化学合成基础(第3版)》(普通高等教育农业部“十三五”规划教材,多所院校在用),取得了显著的教学效果。

2 农药合成中的逆合成法教学

逆合成法教学法是指将有机合成路线设计中的逆合成分析方法,进行有针对性的优化,形成独特的、适合于农药合成教学的先进教学方法,有机地融会贯通于农药合成教学中。

2.1 逆合成法与原则

2.1.1 合成

从某些起始原料(Starting Material, SM)出发,经过若干步反应,最后合成出所需的产物,即目标物或称目标分子(Target Molecule, TM),用 $\rightarrow$ 表示过程,整个合成过程可表示为: $SM \rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow TM$ 。

2.1.2 逆合成

从目标分子的结构出发,逐步分析合成目标分子的中间体,再分析合成中间体的结构,最后分析到起始原料,用 $\Rightarrow$ 表示过程,整个分析过程可表示为: $TM \Rightarrow E \Rightarrow D \Rightarrow C \Rightarrow B \Rightarrow A \Rightarrow SM$ 。

2.1.3 逆合成分析的基本原则

每步都有合适又合理的反应机理和合成方法;整个合成做到最大程度的简单化;有被认可的(即市场能供应的)原料^{[4]3-4}。

2.1.4 切断与小分子

“切断”是将目标分析分子结构的某化学键“断开”,推断出合成目标分子所需要的两种原材料。“小分子”是指 H_2O 、 HCl 、 HBr 、 CH_3CH_2OH 等分子量比较小、结构比较简单的化合物。逆合成分析时,小分子结构中显示正电性的基团与切断时显示负电性的片段相连接,形成合成目标分子所需要的一种原材料;小分子结构中显示负电性的基团与切断时显示正电性的片段相连接,形成合成目标分子所需要的另一种原材料。

实例:新型介离子类杀虫剂三氟苯嘧啶(Triflumezopyrim)合成分析^{[4]122-123}。

逆合成分析:从目标分子三氟苯嘧啶出发,逐步分析合成目标分子的中间体及起始原料(图1)。

合成路线:根据逆合成分析路线,整理成实际的制备过程(图2)^[5]。

2.2 逆合成分析方法在农药合成教学中的应用及其技巧

农药化学结构既有一般化学物质结构的普遍性,又有农药分子结构的特殊性,因此逆合成分析法在农药合成教学应用时,既存在其他精细化学品教学中逆合成法应用的相似性,又有农药合成教学应用的技巧性^[6]。

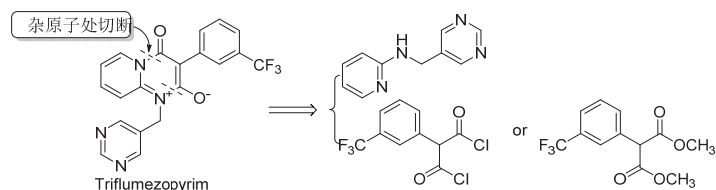


图1 三氟苯嘧啶逆合成分析

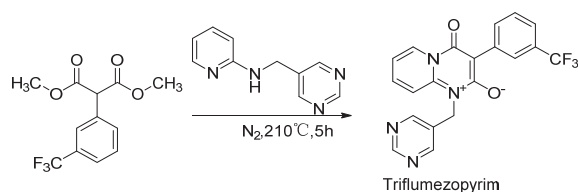


图2 三氟苯嘧啶合成路线

2.2.1 杂原子

杂原子是指O、S、N、P、Sn、Si等化合价非一价元素原子，这些杂原子经常出现在农药分子结构中，应用逆合成分析教学法时，可将这些原子结构位置作为切断分析的首选着眼点。

实例：氟丁酰草胺(Beflubutamid)合成分析。

逆合成分析：氟丁酰草胺为苯氧羧酸酰胺结构，结构骨架中含有O、N杂原子(图3)。

合成路线：图3中a、b两条合成路线都可实现目标化合物的合成，并且起始原料相同，工业生产通过如下路线制备氟丁酰草胺(图4)^[7]。

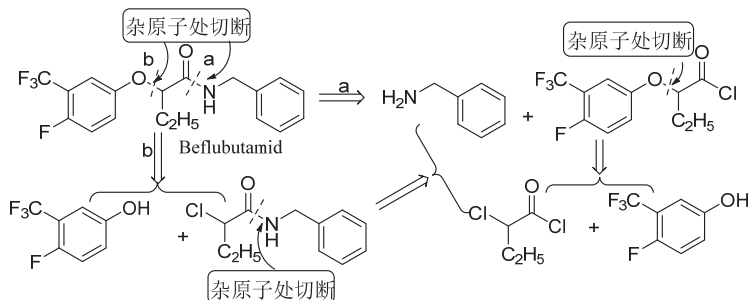


图3 氟丁酰草胺逆合成分析

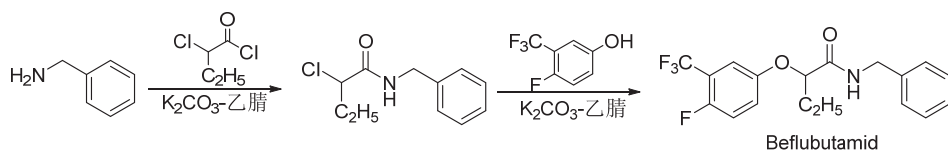


图4 氟丁酰草胺合成路线

2.2.2 结构枝点

所谓“枝点”是指所分析的目标分子中三级碳、四级碳的碳骨架结构位置，农药分子结构中“枝点”现象非常普遍，逆合成分析时，这些“枝点”结构位置往往是重要思考线索。

实例：杀螨剂丁氟螨酯(Cyflumetofen)合成分析。

逆合成分析：丁氟螨酯分子骨架结构中，含有“枝点”结构(图5)。。

合成路线：实际生产中是以对叔丁基苯乙腈为原料，制得2-(4-叔丁基苯基)-2-氰基乙酸(2-甲氧基)乙基酯后，再和邻三氟甲基苯甲酰氯缩合，获得目标物丁氟螨酯(图6)^[8,9]。

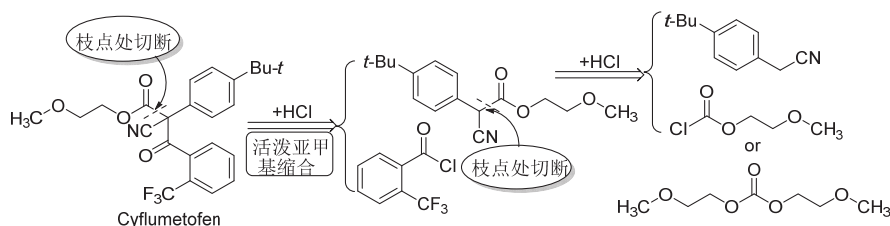


图5 丁氟螨酯逆合成分析

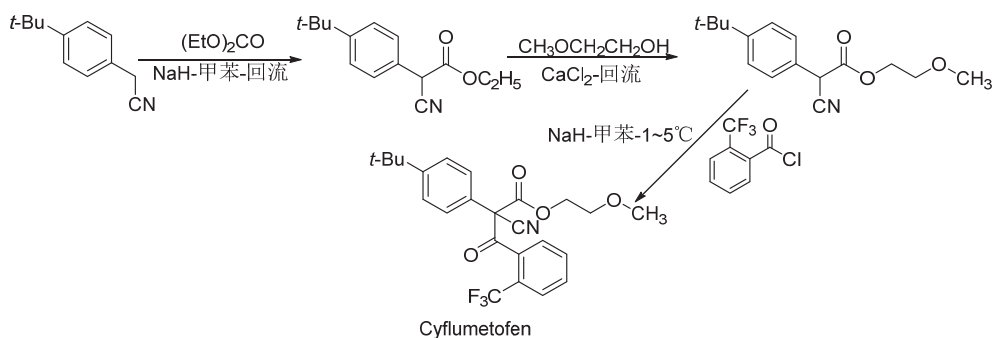


图6 丁氟螨酯的合成路线

2.2.3 特殊三级醇

目前含有 $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ OH \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ 特征结构的三唑类杀菌剂有20多个农药品种, 如己唑醇(Hexaconazole)、粉唑醇(Flutriafol)、硅氟唑(Simeconazole)、环丙唑醇(Cyproconazole)、种菌唑(Ipconazole)、灭菌唑(Triticonazole)、糠菌唑(Bromuconazole)、叶菌唑(Metconazole)等, 该特征结构通常经非常规方法形成(图7)。

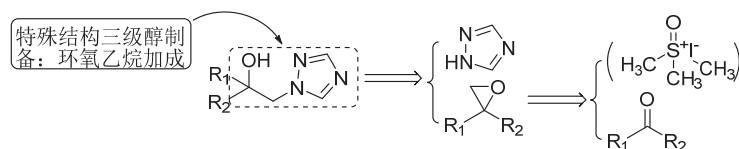


图7 三级醇三唑类杀菌剂逆合成分析

实例: 杀菌剂戊唑醇(Tebuconazole)合成分析。

逆合成分析: 戊唑醇分子结构中含有典型的特殊三级醇结构, 逆合成分析见图8。

合成路线: 以对氯苯甲醛和频呐酮为起始原料, 经缩合、加氢还原等反应即可制得戊唑醇(图9)^[10]。

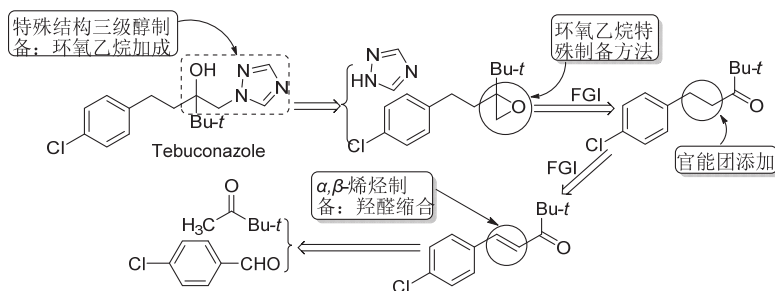


图8 戊唑醇逆合成分析

FGI为Functional Group Interconversion(官能团互换)缩写, 下同

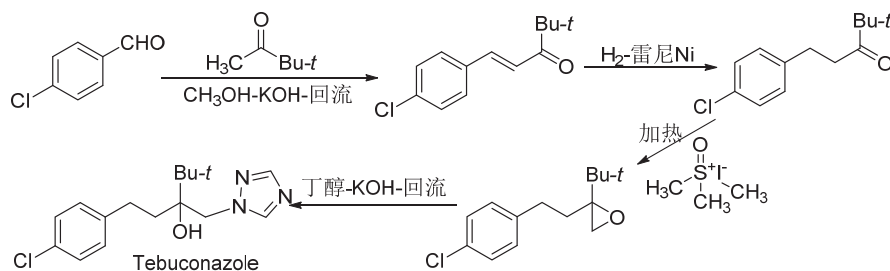


图9 戊唑醇合成路线

2.2.4 同一主族的元素

含有如C、Si、Sn等同一主族元素的骨架结构,逆合成分析时,使用类比方法即可获得合理的合成路线。通过同一主族元素电子等排体替换创制新农药,属于新农药创制中分子设计的主要方法之一,目前已有十几个农药品种含有Si、Sn骨架结构,如氟硅唑(Flusilazole)、硅氟唑(Simeconazole)、苯丁锡(Fenbutatin oxide)、三唑锡(Azocyclotin)等农药品种。

实例:硅噻菌胺(Silthiopham)合成分析。

逆合成分析:硅噻菌胺为硅碳等排农药品种,涉及到C—Si键形成,可用C—C形成原则进行类比分析(图10)。

合成路线:以丁酮、氰基乙酸乙酯为起始原料,经过如下过程即可合成硅噻菌胺(图11)^[11]。

2.2.5 杂环结构

无论农药还是医药,分子结构中杂环的作用无可替代。因此,许多农药分子结构中,往往含有芳香性或非芳香性杂环结构。而杂环的合成往往方法独特,含有杂环骨架结构的农药分子之逆合成分析同样独具特色。

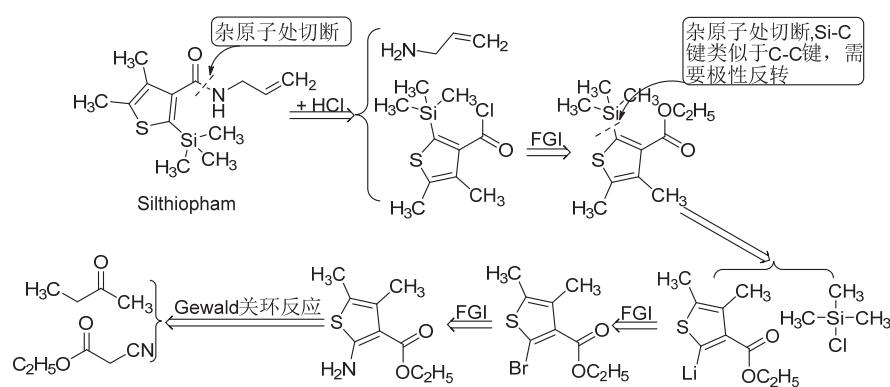


图10 硅噻菌胺逆合成分析

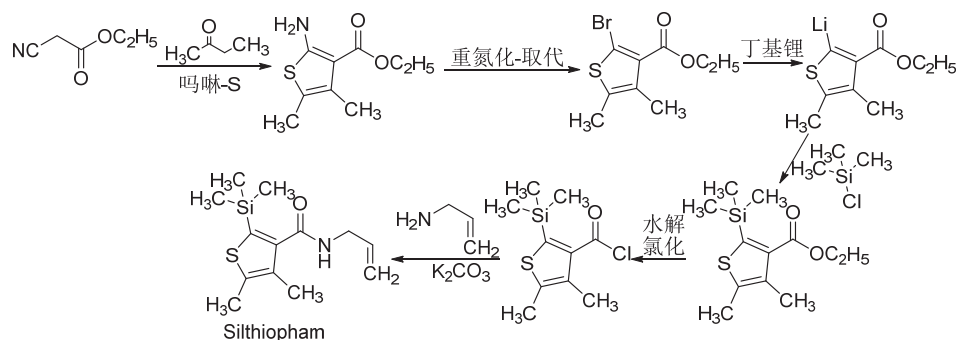


图11 硅噻菌胺合成路线

实例：噻嗪酮(Buprofezin)合成分析。

逆合成分析：噻嗪酮属于脲环化的噻嗪酮类农药杀虫剂品种，噻嗪酮环含有杂原子及脲特征结构(图12)。

合成路线：以甲基苯基胺为原料，经过缩合、加成等反应，获得目标农药化合物噻嗪酮(图13) [12]。

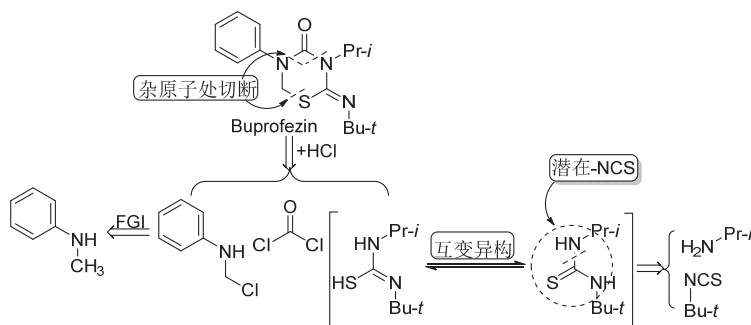


图12 噻嗪酮逆合成分析

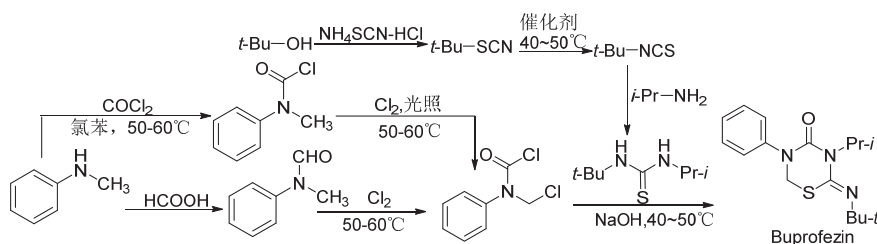


图13 噻嗪酮合成路线

3 逆合成分析在农药合成教学中的应用探索

逆合成分析法应用于农药化学合成的目的在于培养大学生的逆向思维，并将其应用于农药合成与创制的具体实践中。教材往往是课堂教学的依托，在新教学法的应用与推广过程中，一本体现新教学精神的教材则显得尤为重要。为了将逆合成法应用于农药合成教学的可行性成为现实，我们在规范教材、完善培养方案及课堂教学研究等方面进行了初步探索。

3.1 规范教材，完善培养方案与教学内容

教材改革和培养方案修订同步展开。农药化学属于一门新兴学科，2005年我校药学专业和制药工程专业农药合成课程开课时尚没有相关教材。为此，我们编写了《农药化学合成基础》一书(化学工业出版社2008年4月出版第一版，现在已出第三版，属于普通高等教育农业部“十三五”规划教材，已被多所农业院校选用)，在修订第三版时，将“逆合成分析”创新思维融入其中，力求逆合成分析思维开拓与农药合成知识传授相互融会贯通、同步进行，从而实现农药合成教学水平的全面提升。在2017年培养方案修订时，我们增加了有机化学课时，并设为农药合成的先开课程，其理论课和实验课都是96学时，第五、第六学期各48学时；同时，在第六学期开设必修课“药物合成反应”40学时，选修课“有机合成路线设计”32学时。通过教材改革和培养方案修订，农药合成课程成为农药学课程体系的重要组成部分，而“逆合成分析”的灵活运用，有效地培养了大学生的逆向思维习惯，从而推动农药学教学质量发生质的飞跃。

3.2 逆合成分析融入课堂教学

在农药合成课程教学过程中，将逆合成分析教学思路融入课堂，凝练为“观察、拆分、转化、整理”四步教学法，即根据各类农药品种的结构特点，进行逆合成分析，然后根据逆合成思路，总结归纳出切实可行的实际合成路线。具体做法是：前10个学时课堂教学中，以教师为主导、以学生

为主体,通过逆向合成分析的学习,使得学生在农药合成学习过程中得到逆向思维的学习训练。接下来在农药合成课程的课堂教学中,转为师生互动、应用逆合成分析归纳农药合成路线,学生逆向思维的分析方法得到巩固和提高;在农药合成课程最后的几次课堂教学中,逆合成分析在农药合成路线分析中的具体应用和实践,由学生独自归纳总结,融会贯通,学生逆向思维的分析水平得到极大提升,对逆合成分析在农药合成路线分析中的应用已经驾轻就熟。当农药合成课程进入尾声时,学生面对一个农药或医药、或其他用途的化合物,已经由以前的一筹莫展变为跃跃欲试,并熟练地应用逆合成分析方法,很快设计出合理的合成路线,从而对农药合成课程由恐惧变为喜爱,考试成绩逐年提高,由课程设置初期的班平均分50分提高到80分,并且极少出现不及格现象。

4 探索与实践的有益效果

逆合成分析在农药合成教学中的探索与应用不但开拓了学生的逆向思维,也极大地提高了其学习农药合成的积极性。毕业论文设计选题时,选农药合成方向的学生也由每年几人,到目前占毕业人数的三分之一左右,并且优秀率高于40%。在承担学校及国家大学生创新课题方面,也发生了质的飞跃:目前每年校级创新课题立项20–30项,国家级新课题立项5–10项。逆合成分析在农药合成教学中的成功应用,使很多学生对农药合成产生了浓厚兴趣,并将其作为终身事业,在考研和就业方面表现的尤为突出:以前多数学生感觉合成相关专业方向难考甚至高不可攀,目前每年都有相当数量的毕业生考入中国农业大学、南开大学、四川大学、华东理工大学等著名高等院校和科研院所继续学习深造;选择相应研究方向就业的毕业生数量也大幅度提高,并且普遍受到就业单位的肯定与好评。

参 考 文 献

- [1] 刘长令,关爱莹,谢勇. 中间体衍生化法与新农药创制. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2020: 3.
- [2] 巨勇,席婵娟,赵国辉. 有机合成化学与路线设计. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2007: 2.
- [3] 林海萍,张立钦,张昕,王勇军,胡加付. 微生物学通报, **2009**, *36* (12), 1912.
- [4] 孙家隆. 农药化学合成基础. 第3版. 北京: 化学工业出版社, 2019: 3–4, 122–123.
- [5] 王杰,史云莲,周文鸿,罗丽莎,邓宇聪,聂旭亮,彭大勇. 精细化工中间体, **2021**, *51* (5), 14.
- [6] 刘兴旺. 内蒙古石油化工, **2004**, *30* (2), 51.
- [7] 刘长令,杨吉春. 现代农药手册. 北京: 化学工业出版社, 2018: 349–350.
- [8] 李魏红. 丁氟螨酯的合成工艺研究[硕士学位论文]. 石家庄: 河北科技大学, 2020.
- [9] 李爱军,田红雨. 农药, **2015**, *54* (10), 787.
- [10] 孙家隆. 现代农药合成技术. 北京: 化学工业出版社, 2011: 488–491.
- [11] 曹运朝. 有机硅材料, **2021**, *35* (6), 787.
- [12] 王同涛,孙绪兵,李和娟,杨明生,陈永平,裴利娟,李振兴. 农药科学与管理, **2020**, *41* (10), 29.