

融入文献实例剖析的有机合成设计课教学实践

张晓明*, 张辅民, 涂永强*

兰州大学化学化工学院, 功能有机分子化学国家重点实验室, 兰州 730000

摘要: 研究型人才是目前高校人才培养的重要目标之一, 在本科生基础和专业选修课教学当中融入与课程内容紧密结合的文献教学, 能够在巩固学生所学基础知识的同时, 激发学生对相关专业领域的学习热情, 培养学生的科学研究思维。围绕这一教学目标, 探索了如何在本科生有机合成设计课教学中加入最新文献实例剖析, 包括对文献内容的选择和采用的教学方法。

关键词: 有机合成; 文献实例; 本科生; 教学实践

中图分类号: G64; O6

Case-Studies of Literature in Teaching Practice of Organic Synthesis

Xiaoming Zhang*, Fumin Zhang, Yongqiang Tu*

State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China.

Abstract: Cultivation of students with a research background is one of the paramount objectives in university education. Incorporation of literature case-studies pertinent to the content of elementary and optional courses in undergraduate education presents a highly appealing teaching method that can strengthen the basic knowledge of students, inspire their enthusiasm of learning, and more importantly cultivate their ways of thinking in scientific research. For this teaching purpose, this paper explores how to introduce case-studies of up-to-date literatures in the course of organic synthesis including the judicious selection of chemical literatures and attempted teaching methods.

Key Words: Organic synthesis; Case-studies of literature; Undergraduates; Teaching practice

有机合成是重要的有机化学分支学科之一, 也是合成化学的重要组成部分, 在医药、材料、能源、化工等领域都有着重要而广泛的应用^[1]。历经近两个世纪的发展^[2], 该学科虽已趋见成熟, 但仍是科学研究活跃的领域之一^[3]。“有机合成设计”是一门集基础性、实践性和前沿性的课程, 在很多高校是为化学专业本科生开设的重要专业指定选修课。这门课程在拓展基础有机化学知识的同时, 培养学生针对目标分子的合成路线设计能力, 对未来从事有机化学专业工作或继续在该专业深入学习的学生有很大帮助。较之于“基础有机化学”中的内容, 本课程所涉及的有机化学反应和目标分子更为广泛和复杂, 可加深学生对有机反应和反应机理的理解, 训练学生综合运用所学知识对目标分子进行合理切断的能力。由于该课程的知识广度和难度, 让学生尽快建立所学知识体系和逆合成分析思维是本课程的教学难点。而通过将文献实例引入课堂教学可以让学生进一步熟悉课程知识在前沿研究中的应用, 在巩固教学知识点、引导学生思考的同时, 激发学生的学习热情。

收稿: 2023-04-09; 录用: 2023-05-15; 网络发表: 2023-05-30

*通讯作者, Emails: zhangxiaom@lzu.edu.cn (张晓明); tuyq@lzu.edu.cn (涂永强)

基金资助: 国家自然科学基金(21871117, 91956203); 中央高校基本科研业务费专项基金(lzujbky-2021-25)

1 文献内容选择和教学方法

1.1 文献内容的选择

有机合成设计课堂教学的宗旨是帮助和引导学生建立对目标分子的逆合成分析思维。由于对目标分子的合理切断往往依赖于对有机反应和反应机理的理解,该课程的教学将以学习有机化学反应为基础,反应的灵活组合运用为核心。因此,在文献内容选择方面应尽可能贴近这两个教学重点,从而达到通过文献实例剖析,让学生对所学习的有机反应更熟悉、理解更深刻,或者启发学生能够运用课程中所学的知识对文献中的目标分子进行合理逆合成分析。

由于有机合成的科研文献所涉及的知识体系较为庞大,很多内容往往超出课程所涉及的知识范围,因此遴选融入课堂的文献实例剖析要与课程知识紧密结合,与此同时拓展课程的前沿性。例如:文献中的目标分子可以通过课程中所学的有机化学反应进行逆合成分析;文献中的有机化学转化可以加深学生对所学反应的理解;生动的案例可以让学生感受到课堂知识与实际科学研究的联系。

1.2 教学方法

面对有机合成设计课中大量的反应知识,学生会对讲述型的课堂教学模式感到枯燥。而课堂中给学生提出具体的问题,往往能够吸引他们的注意力,在解决问题的思考训练中加深对有机化学反应的印象。结合笔者多年有机合成设计课堂教学经验,“问题设置”的教学模式可以更好地让学生掌握知识点并培养他们解决问题的能力。在融入文献实例剖析的教学中,我们依然可以采用这种方法。首先,介绍课程章节所涉及的有机反应后将文献中的目标分子和起始原料展示给学生。随后,在循序渐进式的提示下,让他们对这一合成问题进行思考。最后,展示给学生报道的合成路线,并对策略和反应进行讲解。历经学习-思考-学习的教学模块,学生不仅能够加强对反应知识的记忆,同时也能够锻炼思维,提高兴趣。

2 融入文献实例剖析的教学案例

2.1 教学案例1

笔者所开设的有机合成设计课(所选教材为*Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, by Stuart Warren)在讲授完羰基缩合章节后,会为学生介绍1,2-重排反应,包括pinacol重排、semipinacol重排和环氧重排等。为了向学生展示该类反应的特点和应用价值,笔者会结合所在课题组所发展的一些关于2,3-环氧醇的串联semipinacol重排反应加深学生对该反应的理解(图1)^[4-6]。

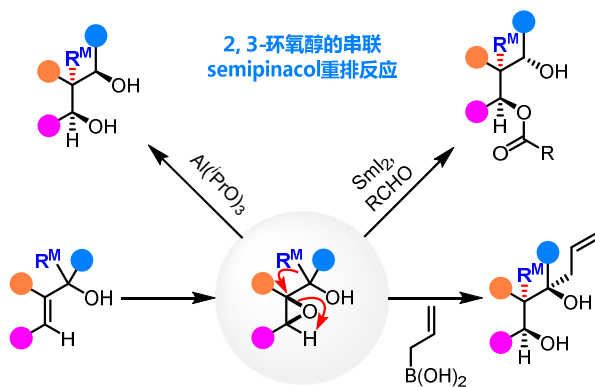


图1 2,3-环氧醇的串联semipinacol重排反应

由于书中本章节的目标分子案例较少,进一步融入文献实例剖析能够让学生对重排反应的应用加深印象。在此,我们需要选取与基础有机化学课程和本课程学生所学知识体系紧密相关的文献作为实例,因此引入了灵芝醇(lingzhiol)全合成的文献教学。首先,将目标分子展示给大家后,融入课

程思政环节, 告诉学生该天然产物不仅是由我国学者侯凡凡教授和程永现教授分离和鉴定^[7], 对其的精彩全合成工作也是由国内杨震教授和龚建贤教授课题组^[8]、秦红波教授课题组^[9-11]和谢平教授课题组^[12]先后完成, 国外Birman、Maier和Schindler教授小组也有相关全合成研究报道^[13-15]。随后, 我们选择与课程所学知识点相关联的谢平教授小组的工作作为我们要剖析的合成路线, 并展示起始原料, 提示该目标分子的逆合成分析需要运用环氧重排反应(图2)。该文献中所涉及的有机化学转化均已在之前的章节讲授, 如芳环化合物的合成、1,3-和1,5-二羰基化合物的合成、羰基缩合、内酯合成和苄位氧化等。因此, 该案例可以让学生在思考如何运用本章节所学重排反应的同时, 复习之前所讲授的重点章节内容。之后, 我们将给予学生时间进行思考, 在此期间根据学生作答情况, 循序渐进地给予部分提示。例如, 展示关键的合成中间体, 让学生回忆简单目标分子的合成方法, 提示应用之前章节的反应, 如Robinson环化、Claisen酯缩合、Friedel-Crafts酰基化反应等。少数学生在有限提示下可以完成对目标分子的逆合成分析, 而部分学生则可以实现对中间体的路线设计。最后, 我们将通过板书讲解逆合成分析过程, 并向大家展示报道的合成路线。其中, 在讲到关键的环氧重排反应时, 会针对反应的选择性继续向学生发问, 让学生根据基础有机化学和本课程所学知识解释环氧开环的区域选择性和立体选择性, 借此让学生深入理解反应机理对选择性的影响。此例中, 环氧开环会形成受芳环共振稳定的三级碳正离子, 并引发预期的重排反应。而由于1,2-重排反应的立体专一性, 迁移基团立体化学在反应过程中保持不变。

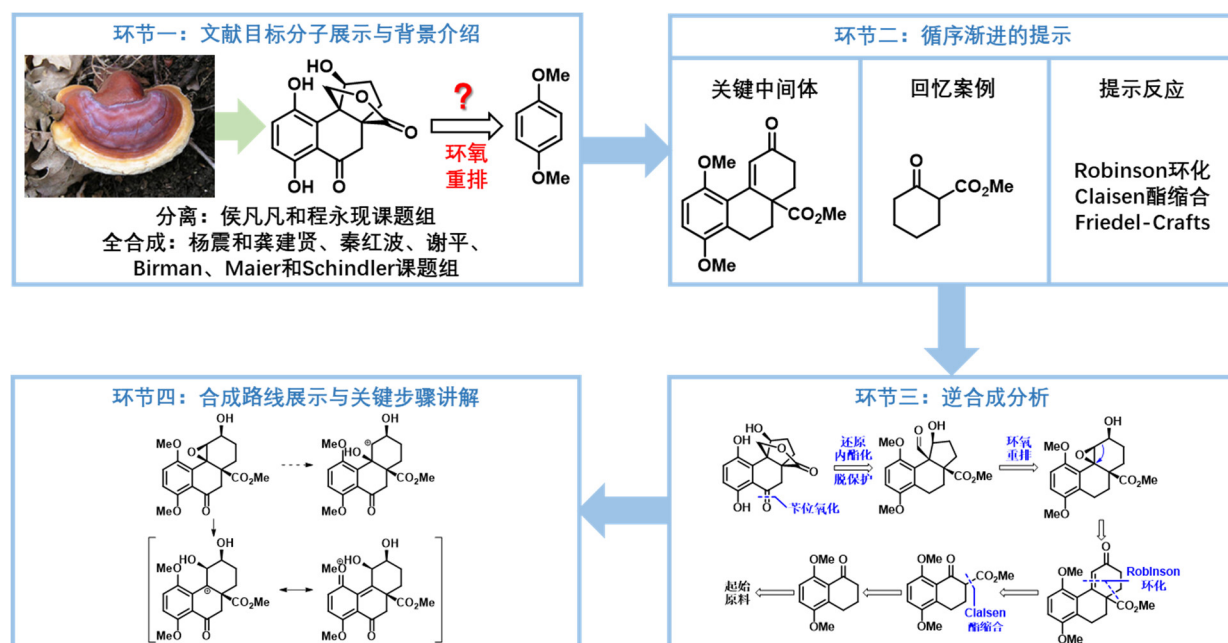


图2 灵芝醇的全合成文献实例剖析

2.2 教学案例2

该课程的最后章节, 通常会涉及包括杂环和全碳环系构建策略的讲解。在基础有机化学和本课程之前的章节中, 学生对稠环和螺环化合物的合成方法已有较多了解, 而对具有桥环结构的目标分子却接触较少。因此, 为了加深学生对桥环化合物逆合成分析的理解, 我们选用了 α,β -myrifabral A全合成的文献教学。同样, 该天然产物是由我国学者郝小江教授课题组分离^[16], 而库学功教授课题组仅以四步化学转化高效完成了对该天然产物的克级全合成^[17], 国外Stoltz教授小组则实现了对该分子的不对称全合成^[18]。首先, 我们展示了该目标分子和其中两个起始原料, 并告诉学生合成路线的步数, 让学生根据分子结构特点去进行逆合成分析思考和推测第三个起始原料(图3)。随后, 我们

给予学生循序渐进的提示。例如,应当巧妙地利用官能团转化逆推关键合成中间体,回忆课堂中讲授的基础桥环合成方法,应用Mannich反应和1,3-二羰基化合物的烷基化反应等。其中,对官能团转化能够灵活运用学生可以在课堂提示下完成作答。最后,我们将通过板书讲解逆合成分析思路,并展示文献中的合成路线。在通过此文献实例总结桥环构建策略的同时,进一步向学生阐述串联反应的合成应用价值,如合成高效性和步骤经济性等。

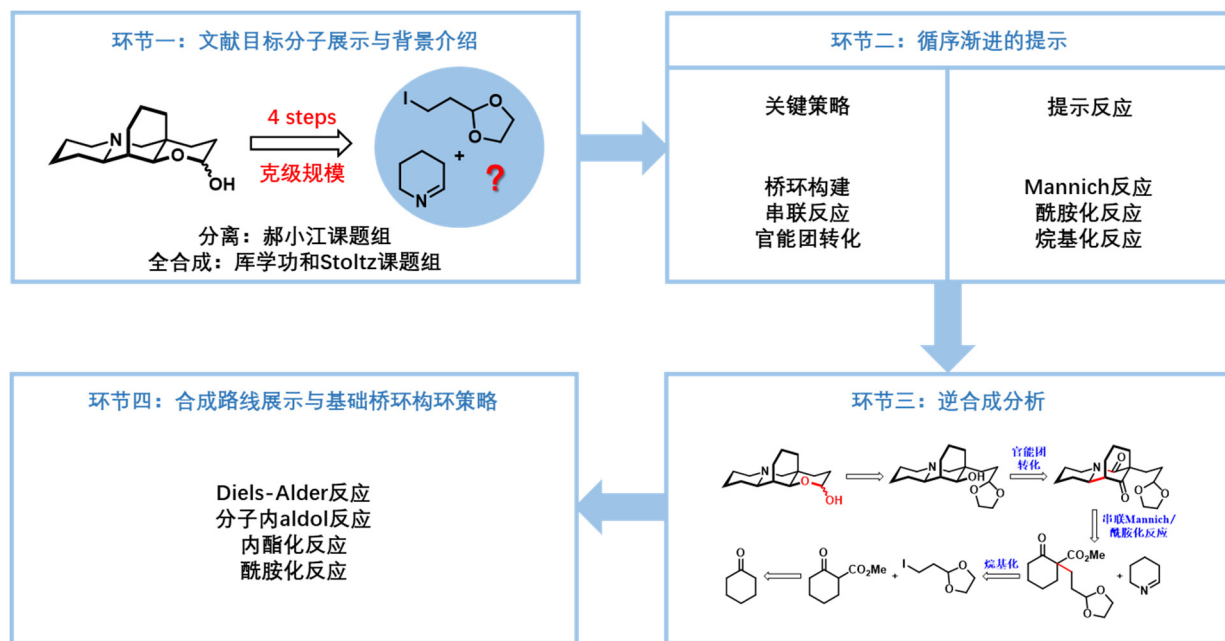


图3 α,β -Myrifabral A的全合成文献实例剖析

3 教学效果

有机合成相关文献以具有特殊性质和功能的分子或活性天然产物为研究目标,将这些与科学研究紧密相关的案例融入课堂教学,可以很好地激发学生对课程的学习兴趣。不同于课本上较为刻板的训练型例子,学生在接触到这些目标分子后,会通过对它们潜在功能和用途的学习,感受到合成这些分子的意义。部分学生在利用课程所学知识实现对目标分子逆合成分析后,体会到一种课程学习的成就感。与此同时,在对文献实例逆合成思考的过程中,大部分学生“绞尽脑汁”将已学过的反应、官能团转化和合成策略运用起来。这种“检索式的学习”^[19]能够很好地加深学生对课本知识的印象,帮助他们建立对不同知识点的关联。很多学生在课后反映,他们之前对逆合成分析中官能团转化的重要性并不理解,但通过文献中的案例剖析掌握了通过官能团转化逆推到关键合成中间体,并利用关键有机人名反应对其进行合理切断的思维方法。这些方法对他们解决其他有机合成问题也很有帮助。此外,文献实例剖析的教学方式也在基础课堂教学中逐步培养学生的研究型能力,如文献检索和文献阅读。在上面两个案例中,我们仅仅在课堂中为学生讲述了与本课程知识结合紧密的全合成文献,而课后则以作业形式鼓励大家去阅读其他合成策略,并让学生组成小组讨论相关文献。由于这些文献中涉及很多基础课中未曾讲授的知识内容,学生往往需要借助文献检索进行学习,在此过程中实现了科研型训练。

4 结语

“有机合成设计”课程所涵盖的有机化学反应和合成策略知识较多,通过目标分子案例教学让学生掌握课程知识体系和培养逆合成分析思维是本课程教学的难点。经过笔者几年的教学实践与探

索, 将与课程知识体系紧密相关的文献实例剖析融入课堂教学, 可以更好地帮助学生熟悉本课程基本知识, 训练学生思维能力。在兼顾基础性的同时, 能够拓展课堂教学的前沿性, 激发学生的学习热情, 从而起到事半功倍的教学效果。

致谢: 感谢参与教学本科生积极的课堂讨论和互动。

参 考 文 献

- [1] Ding, K.; Dai, L.-X. *Organic Chemistry – Breakthroughs and Perspectives*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012.
- [2] Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (1), 44.
- [3] Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (14), 4751.
- [4] Song, Z.-L.; Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (11), 7523.
- [5] Wang, B.-M.; Tu, Y.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44 (11), 1207.
- [6] Zhang, X.-M.; Li, B.-S.; Wang, S.-H.; Zhang, K.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Chem. Sci.* **2021**, 12 (27), 9262.
- [7] Yan, Y.-M.; Ai, J.; Zhou, L.-L.; Chung, A. C. K.; Li, R.; Nie, J.; Fang, P.; Wang, X.-L.; Luo, J.; Hu, Q.; *et al.* *Org. Lett.* **2013**, 15 (21), 5488.
- [8] Long, R.; Huang, J.; Shao, W.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5707.
- [9] Chen, D.; Liu, H.-M.; Li, M.-M.; Yan, Y.-M.; Xu, W.-D.; Li, X.-N.; Cheng, Y.-X.; Qin, H.-B. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (78), 14594.
- [10] Chen, D.; Xu, W.-D.; Liu, H.-M.; Li, M.-M.; Yan, Y.-M.; Li, X.-N.; Li, Y.; Cheng, Y.-X.; Qin, H.-B. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (55), 8561.
- [11] Zhang, D.-W.; Fan, H.-L.; Zhang, W.; Li, C.-J.; Luo, S.; Qin, H.-B. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (69), 10066.
- [12] Li, X.; Liu, X.; Jiao, X.; Yang, H.; Yao, Y.; Xie, P. *Org. Lett.* **2016**, 18 (8), 1944.
- [13] Gautam, K. S.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2016**, 18 (7), 1499.
- [14] Mehl, L.-M.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (18), 9844.
- [15] Riehl, P. S.; Richardson, A. D.; Sakamoto, T.; Schindler, C. S. *Org. Lett.* **2020**, 22 (1), 290.
- [16] Cao, M.-M.; Zhang, Y.; Li, X.-H.; Peng, Z.-G.; Jiang, J.-D.; Gu, Y.-C.; Di, Y.-T.; Li, X.-N.; Chen, D.-Z.; Xia, C.-F.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (17), 7945.
- [17] Song, D.; Wang, Z.; Mei, R.; Zhang, W.; Ma, D.; Xu, D.; Xie, X.; She, X. *Org. Lett.* **2016**, 18 (4), 669.
- [18] Fulton, T. J.; Chen, A. Y.; Bartberger, M. D.; Stoltz, B. M. *Chem. Sci.* **2020**, 11 (39), 10802.
- [19] Brown, P. C. 认知天性: 让学习轻而易举的心理学规律. 邓峰, 译. 北京: 中信出版社, 2018.