

引入逆向思维和设计理念的有机合成实验教学改革 ——以基于逆合成分析法的肉桂酸合成为例

郑媛^{1,2}, 兰泉^{1,2}, 查正根^{1,2}, 李玲玲^{1,2}, 蒋俊^{1,2}, 朱平平^{1,2,*}

¹ 中国科学技术大学化学与材料科学学院, 合肥 230026

² 化学国家级实验教学示范中心(中国科学技术大学), 合肥 230026

摘要: 以经典有机化学实验项目——肉桂酸的合成为例, 介绍在有机合成实验教学中引入逆向思维的教学设计, 经改进后, 实验融入了丰富的思政元素, 逆向推理思维模式的引入, 避免了“照方抓药”式的实验教学; 学生通过探究多条合成路线构建目标分子, 进一步加深了对有机合成内涵的理解; 本项目融入了三项诺贝尔化学奖成果, 确保了教学内容的前沿性和先进性。

关键词: 逆合成分析; 有机合成实验; 诺贝尔奖成果; 逆向推理思维模式; 肉桂酸的合成

中图分类号: G64; O6

Teaching Reform of Organic Synthesis Experiments by Introducing Reverse Thinking and Design Concepts: Taking the Synthesis of Cinnamic Acid Based on Retrosynthetic Analysis as an Example

Yuan Zheng^{1,2}, Quan Lan^{1,2}, Zhenggen Zha^{1,2}, Lingling Li^{1,2}, Jun Jiang^{1,2}, Pingping Zhu^{1,2,*}

¹ School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China.

² National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education (University of Science and Technology of China), Hefei 230026, China .

Abstract: The paper introduced the teaching design of leading the reverse reasoning thinking mode into organic synthesis experimental teaching, taking a classic organic chemistry experimental project—the synthesis of cinnamic acid, as an example. After teaching design and improvement, this project contains rich ideological and political elements.

Key Words: Retrosynthetic analysis; Organic synthesis experiments; Nobel Prize achievements; Reverse reasoning thinking mode; Synthesis of cinnamic acid

1 引言

哈佛大学教授Elias James Corey (科里)因提出具有严格逻辑性的“逆合成分析原理”以及有机合成过程中的有关原则和方法, 对有机合成的理论和方法做出了重大贡献而获得1990年诺贝尔化学奖。科里又被称为有机合成艺术大师。

“逆合成分析法”是一种基于逆向推理的思维方法^[1,2]。逆向思维也叫求异思维, 是对按常规思

收稿: 2023-10-16; 录用: 2024-02-05; 网络发表: 2024-02-20

*通讯作者, Email: zhupp@ustc.edu.cn

基金资助: 安徽省质量工程项目(2021kcszsfkc465, 2021yljcl36, 2021xske111, 2022jyxm1810); 2023年度中国科学技术大学校级本科质量工程项目(2023xjyxm011, 2023xjyxm019, 2023xjyxm023, 2023xjyxm024); 教育部首批虚拟教研室(大学化学实验课程群虚拟教研室)建设项目

维似乎已成定论的事物或观点反过来思考的一种思维方式。所谓逆向思维，就是从想要合成的目标化合物开始，对目标化合物进行合理的解构，反推出可能的中间体、起始原料以及关键反应节点，然后分析可以通过哪些容易得到的试剂和反应序列来合成目标化合物。这种方法已被广泛用于制造药物和其他产品。以科里名字命名的反应和催化剂在基础科研、生物医药以及农业与工业领域被广泛使用，对人类社会产生了深远的影响^[3]。

一个目标分子化合物的逆合成的分析方法往往并不唯一，得到的合成路线也因此各不相同，还要综合考虑各个合成路线中得到目标分子所需要的步骤数，每个步骤的收率以及总收率，合成反应的原子经济性、是否符合绿色化学原则，各步骤所用的方法是否简便可实现，以及所使用的试剂是否安全、廉价易得等因素，从中选择最为合适的一条合成路线进行实际操作，这样就完成了逆合成分析，得到合成路线的整个过程。如图1a所示，先依据逆合成分析法自上而下，从目标分子结构考虑、到确定合成子等价试剂，再如图1b所示，自下而上，由合成子等价试剂按照合适的合成路线合成目标分子。

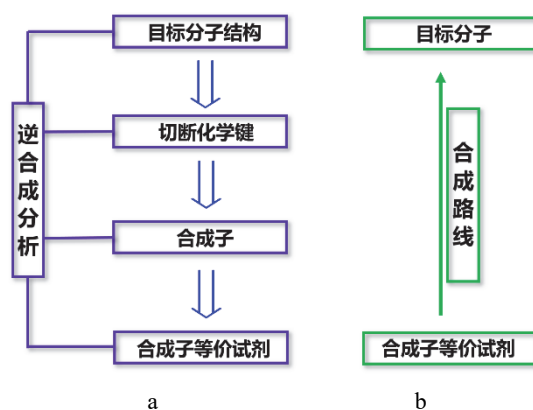


图1 逆合成分析法示意图

(a) 自上而下为从目标分子到合成子等价试剂；(b) 自下而上，由合成子等价试剂合成目标分子

在逆合成分析中，本着“能合才能切”的基本原则，合成是目标，切断是分析的手段，切断的部位最为重要。切断的原则有：具有合适的反应机理、形成合理的合成子、应最大可能地简化、应形成易于得到的合成等价物。切断的部位主要有如下的几点考虑(图2)。

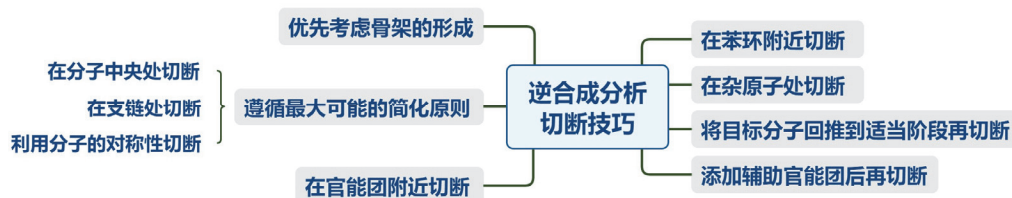


图2 逆合成分析切断技巧

本项目创新性地“逆合成分析法”这种逆向推理思维模式引入“有机化学实验”课程教学，对有机合成实验进行巧妙设计和改进，让学生基于合成机理进行逆向推理，设计并探究多种合成路线来构建目标分子，在实践中充分体会有机合成的趣味性和艺术性，深刻理解有机合成的内涵。进一步学会举一反三、触类旁通。以经典有机化学实验项目——肉桂酸的合成为例，介绍在有机合成实验教学中引入逆向推理思维模式的教学设计。经教学设计和改进后，肉桂酸的合成不再是传统的

验证型实验，而是团队协作式的探究型综合实验，对培养学生的科学思维、训练学生的实验设计和综合实践能力以及培养学生的创新意识无疑是非常有帮助的，教学内容中蕴含了丰富的思政元素，达成润物无声的实效。

2 思政元素的挖掘与提炼

2.1 引入逆向推理思维模式，避免“照方抓药”式教学

2.1.1 基于逆合成分析法的肉桂酸合成

根据逆合成分析法的基本原则，并结合肉桂酸的分子结构，采取切断烯基与芳基间单键、切断烯基双键、切断烯基与羧基间单键等断键方式，即有如下a、b、c、d四种(图3)，尝试倒推得到合适的起始原料和合理的合成路线^[4]。

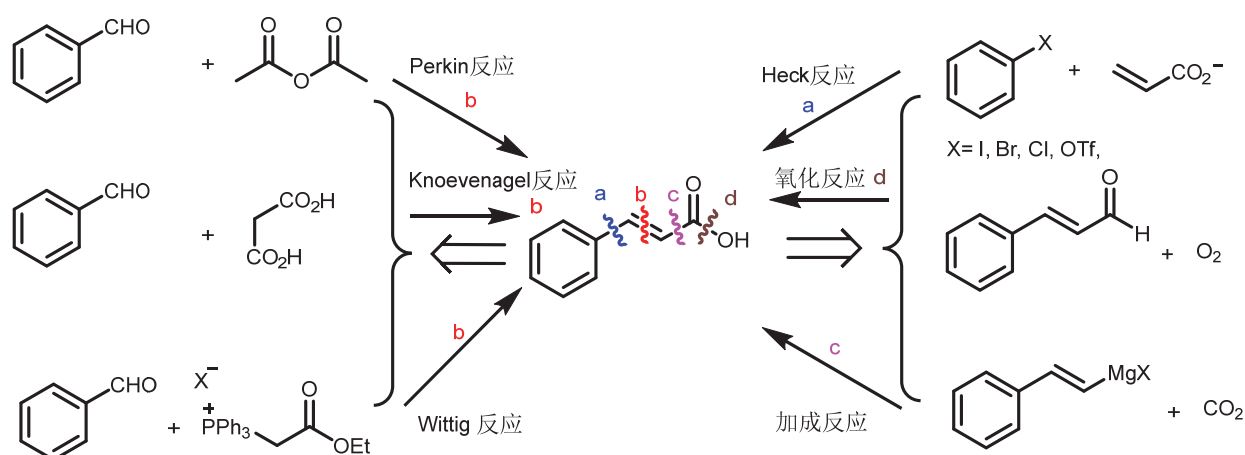


图3 肉桂酸的逆合成分析及可能的合成路线

切断方式a: 切断成图4中的两个合成子，推导出两个合成子等价试剂。这种断键方式很容易想到用卤代芳烃与双键进行Heck偶联反应得到目标产物。

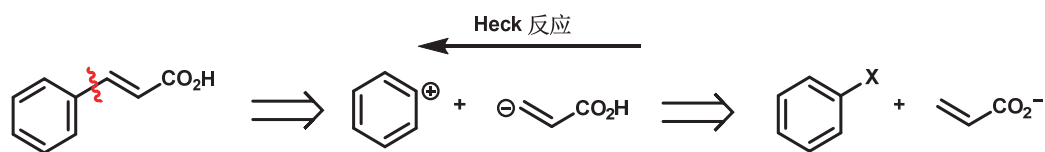


图4 肉桂酸的逆合成分析方法1

切断方式b: 切断双键，分别得到图5-图7中的合成子，推导出的相应合成子等价试剂，分别得到Perkin反应、Knoevenagel反应、Wittig反应。利用这些反应构建双键，实现目标化合物的合成。

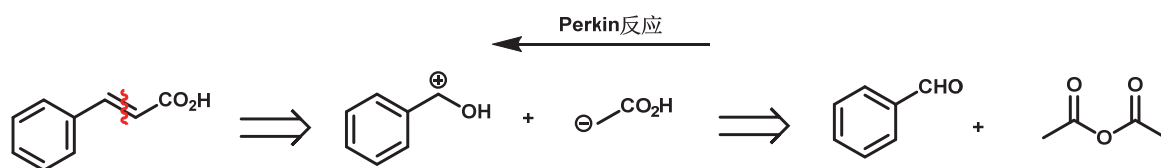


图5 肉桂酸的逆合成分析方法2

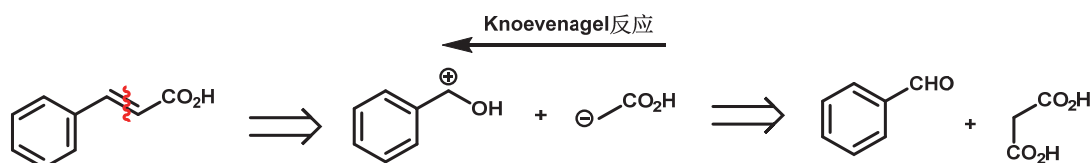


图6 肉桂酸的逆合成分析方法3

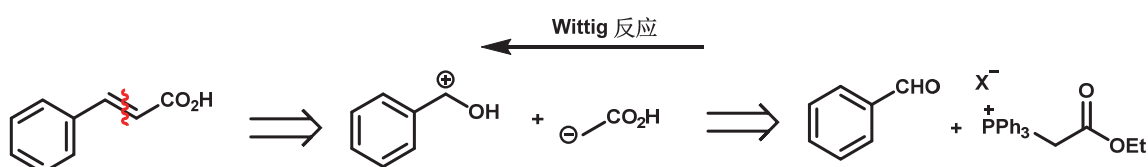


图7 肉桂酸的逆合成分析法4

切断方式c: 从双键与羧基之间切断, 可以推导出合成子等价试剂苯乙烯格氏试剂与 CO_2 , 通过亲核加成也能实现目标化合物合成(图8)。

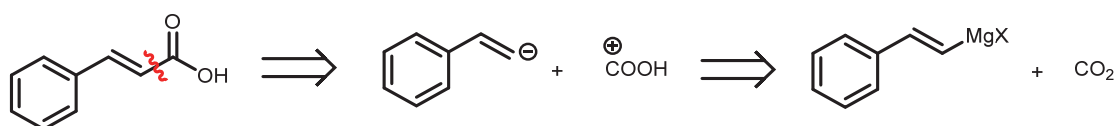
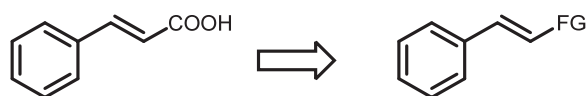


图8 肉桂酸的逆合成分析方法5

由于苯乙烯格氏试剂制备不方便, 还需要通入 CO_2 气体, 增加了操作难度。此外, 苯乙烯与四氯化碳反应, 一般使用铜催化剂, 反应分为两步进行, 操作较繁琐, 故一般不选择此方法。

切断方式d: 可以看作是官能团的转化, 可以通过其他官能团转化为羧基来制备肉桂酸, 如肉桂醛的氧化, 肉桂腈、肉桂酸酯的水解等(图9)。



FG: 除羧基外的其它官能团

图9 肉桂酸的逆合成分析方法6

2.1.2 基于逆合成分析法的肉桂酸合成的教学设计及实施

以学生自主学习为主, 构建“课前-课中-课后”一体化教学模式, 实施全过程考核。

课前, 在本项目开设前三周就安排学生预习线上相关教学内容, 引导学生结合作者开发的“基于逆合成分析法的有机合成——以肉桂酸合成为例”虚拟仿真实验项目进行预习学习, 并通过查阅文献, 形成肉桂酸合成的设计方案, 包括对所选合成路径的条件进行探究的内容(表1)。

课中, 共12学时, 安排为2次课。第一次教学(5学时)采用翻转课堂。学生用PPT展示各自的合成实验方案, 讨论方案的可行性, 经修改后确定实验方案; 第二次教学(7学时), 为学生实验方案的实施及产品表征(7学时); 安排合成方案相近的学生为一组, 共同协作完成本组的探究内容。

课后, 实验数据供全班共享, 学生分析不同合成路径、探究内容的优势与劣势。探究有可能是失败的。本实验允许试错。有兴趣的话, 还可以利用放开时间段, 继续来探究。

最终每位学生以科研论文的形式完成实验报告, 要求包括逆合成分析过程、方案实施、数据分析与比较、实验分析与改进方法以及实验注意事项等。

表1 四条可行的合成路线及条件探究内容汇总

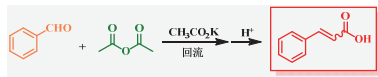
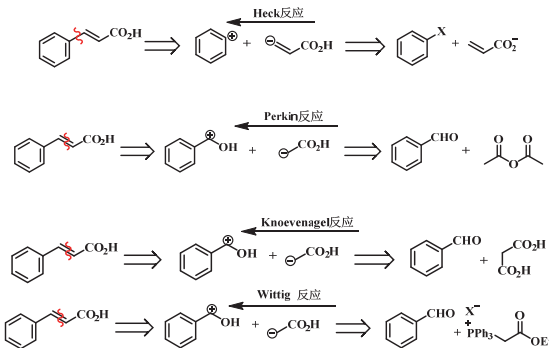
合成路线	探究内容	
	探究点	具体内容
Heck反应	反应溶剂	水或有机体系(碘苯芳基化丙烯酸酯)
	催化剂配体	有/无三聚氰胺
	钯催化剂	醋酸钯或者氯化钯
	反应底物	溴苯或者碘苯
Perkin反应	相转移催化剂	苄基三乙基氯化铵或聚乙二醇或18-冠-6
	碱	碳酸钾或者醋酸钾
	产物纯化方法	萃取或者水蒸气蒸馏
Wittig反应	合成方法	微波法
	产物纯化方法	柱色谱或重结晶
	反应时间	30、45、60 min
Knoevenagel反应	投料比(苯甲酸:丙二酸)	1 : 1.2或1 : 1.5或1 : 1.8
	反应底物	丙二酸或丙二酸二乙酯
	碱	三乙胺或醋酸钾或碳酸钾

2.2 探索多条合成路线构建目标分子，深刻理解有机合成内涵

2.2.1 引入逆向推理思维模式，知其然并知其所以然

传统的实验教学中，肉桂酸的合成是参照给定的步骤“照方抓药”、按部就班地去完成，如通过Perkin反应合成肉桂酸^[5,6]。引入逆合成分析方法，并结合基础实验室条件、试剂毒性等因素，学生可以自主探究Heck反应、Wittig反应、Perkin反应、Knoevenagel反应四条合成路线，在有限的教学时间段内通过团队协作方式完成本探究型综合实验项目(表2)。

表2 引入逆向推理思维模式前与后的教学内容对照

改进前后	项目类型	项目名称	反应式	教学模式
改进前	验证型 实验	Perkin 反应合成 肉桂酸		“照方抓药”式
改进后	探究型 综合实验	基于逆合成分析 的肉桂酸合成		逆向推理，知其然 并知其所以然

2.2.2 学生自主探究实验，深刻理解有机合成的内涵

事实上，逆合成分析理论的意义在于为我们提供了基于逻辑分析的方法和途径。具体的合成路线还需要学生们在实验室进行探究才能得以检验和实施。

在四条肉桂酸的合成路线中(表3), Perkin反应和Kneovenagel反应为教材及文献中报道较多的合成肉桂酸的方法, 而Wittig反应和Heck反应报道较少。通过对反应原料、溶剂、催化剂、反应条件、原子经济性、产率等进行比较, 我们可以看到Perkin反应不需要反应溶剂, 但需要在较高温度下回流; 而Kneovenagel反应作为Perkin反应的进一步改进, 反应条件比较温和; Wittig反应的原子经济性较差; Heck反应是特点鲜明的过渡金属催化的有机反应, 反应条件较为温和^[7], 处理过程也较为简便, 能够得到较高产率。同时, 反应改进为在水相中进行, 对环境友好, 符合绿色化学原则。

表3 四条合成路线的比较

反应类型	原料	溶剂	催化剂	反应温度	原子经济性	产率	成本(合成1 mmol 肉桂酸)
Heck反应	碘苯, 丙烯酸	水	醋酸钯, 三聚氰胺, 无水碳酸钠	105 °C	53.97%	95%	2.01元
Perkin反应	苯甲醛, 醋酸酐	无溶剂	无水醋酸钾	160 °C	71.16%	93%	0.04元
Wittig反应	苯甲醛, 三苯基膦, 溴乙酸乙酯	水	碳酸氢钠	105 °C	32.91%	65.5%	1.63元
Knoevenagel反应	苯甲醛, 丙二酸	吡啶	六氢吡啶	95 °C	70.49%	84.8%	0.13元

2.3 融入三项诺贝尔化学奖成果, 确保教学内容的前沿性和先进性

为确保教学内容的前沿性和先进性, 贴合化学学科的发展, 本项目融入了1990年、2010年以及1979年的三项诺贝尔化学奖成果:

(1) 1990年诺贝尔化学奖: 表彰Elias James Corey对有机合成的理论和方法的发展做出重大贡献(“for his development of the theory and methodology of organic synthesis”)。

(2) 2010年诺贝尔化学奖: 表彰Richard F. Heck、Ei-ichi Negishi和Akira Suzuki在有机合成中钯催化交叉偶联反应方面的成果(“for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis”)。

(3) 1979年诺贝尔化学奖: 表彰Herbert C. Brown和Georg Wittig将含硼和含磷化合物分别开发成有机合成中的重要试剂(“for their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, into important reagents in organic synthesis”)。

2.4 课程思政教学设计的实施及效果

在虚拟仿真实验、设计实验方案、答辩与研讨、实验过程及实验论文等环节, 教师将思政教育与知识传授相融合, 在提高课程高阶性和挑战度的同时, 进一步发挥了有机化学实验全方位育人功能, 学生的实验素养和综合能力得到提升, 绿色化学理念、可持续发展理念以及社会责任感得到了显著增强(表4)。

3 结语

通过引入逆合成理念和设计实验的方式, 提升了传统实验高阶性, 突出了创新性, 增加了挑战度^[8], 同时强化了课程思政建设, 产生良好的教学效果^[9], 相关做法可以在其他实验教学中进行推广。

表4 课程思政教学设计及考核标准

知识点	授课要点	思政设计融入点	教学形式	考核标准
有机实验安全教育	实验操作	实验操作及试剂使用安全	微视频	树立安全第一的意识，养成良好的安全防护意识
小量或微量实验	绿色化学理念	实验的小型化或微型化是实现化学实验教学绿色化的有效手段之一	实做项目举例	培养学生职业素养、责任担当
科学前沿	3个诺贝尔奖的工作和贡献	将逆合成分析法、无水无氧等技术引入实验教学	分享科学家故事	激发学生对化学的兴趣和热情，培养对科研的追求和探索精神
反应溶剂	溶剂选择	选择水或低毒性溶剂，减少对环境的污染	实验方案选择	培养学生的绿色环保和可持续发展理念
催化剂	催化剂活性	引入三聚氰胺增加催化剂活性的作用，引导学生辩证看待化学物质的作用	实做项目举例	增强学生职业道德和社会责任
逆合成分析法	逆向推理的思维模式	创新性地引入逆向推理思维模式的教学设计	授之以鱼，不如授之以渔	培养学生举一反三，触类旁通的能力，感受有机合成的艺术与魅力
实验开设方式	分组合作，数据共享	合理分工，共同协作	躬行实践获真知	增强学生团结协作、勇于探索的精神

参 考 文 献

- [1] Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991, 30, 455.
- [2] Corey, E. J.; Chen, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, NY, USA, 1989.
- [3] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2017, 1157-1195.
- [4] 郑媛, 兰泉, 查正根. 大学化学, 2019, 34 (6), 53.
- [5] 王清康, 李瀛, 高坤, 许鹏飞, 曹小平. 有机化学实验. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2010: 306-307.
- [6] 武汉大学化学与分子科学学院实验中心. 有机化学实验. 武汉: 武汉大学出版社, 2004, 287-288
- [7] 查正根, 张振雷, 郑小琦, 汪志勇. 大学化学, 2012, 27 (6), 51.
- [8] 查正根, 兰泉, 郑媛, 蒋俊, 李玲玲, 朱平平. 大学化学, 2021, 36 (1), 2007084.
- [9] 朱平平, 邵伟, 姚奇志, 郑媛, 李婉, 李玲玲, 张万群, 查正根, 关明, 白希, 等. 大学化学, 2023, 38 (10), 37.