

## 科教协同在药学类专业有机化学教学中的探索与实践 ——以卤代烃亲核取代反应历程为例

程道娟\*, 方方

安徽中医药大学药学院, 合肥 230012

**摘要:** 科教协同是当今高校教学改革发展的重要方向, 有利于培养具有创新精神和实践能力相结合的拔尖创新人才。有机化学是中医药院校药学类专业的一门理论性和实践性并重的专业基础课。随着有机化学理论知识和实验技术的突飞猛进, 在药学类专业有机化学教学中引入科教协同理念势在必行。本文以卤代烃亲核取代反应历程 $S_N2/S_N1$ 为例, 对教学过程进行再编排, 将专业素养和科研前沿融入教学内容中, 提高课堂的教学质量, 提升学生的专业认同感、使命感, 培养科学精神和家国情怀。

**关键词:** 科教协同; 有机化学; 药学专业

**中图分类号:** G64; O6

## Exploration and Implementation of Science-Education Integration in Organic Chemistry Teaching for Pharmacy Majors: A Case Study on Nucleophilic Substitution Reactions of Alkyl Halides

Daojuan Cheng\*, Fang Fang

College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China.

**Abstract:** Science and education cooperation is an important direction of teaching reform and development, which is beneficial for cultivating talents combined with innovative spirit and practical ability. Organic chemistry is a basic course of pharmacy-related majors that emphasizes both theory and practice in Chinese medicine colleges. With the rapid development of theoretical knowledge and experimental technology of organic chemistry, it is imperative to introduce the concept of science and education collaboration into the teaching of this course. Taking the teaching of nucleophilic substitution mechanism  $S_N2/S_N1$  of alkyl halides as an example, the teaching process is redesigned to integrate professional quality and scientific research frontier. The purpose is to improve the quality of classroom teaching, enhance students' professional identity, as well as cultivate scientific spirit and patriotism.

**Key Words:** Science and education integration; Organic chemistry; Pharmacy majors

科教协同育人是改革人才培养模式的重要内容和提升创新人才培养的重要手段, 对教育教学核心能力素养的培育具有显著优势<sup>[1]</sup>。科研与教学密切相关, 相互促进<sup>[2]</sup>; 教育为科研提供基础; 科研的发展则离不开教育的支撑, 并为教育源源不断注入新鲜血液<sup>[3]</sup>。

有机化学是中医药院校药学类专业的一门理论性和实践性并重的必修基础课程, 在课程结构中承担的任务是使学生掌握从事药学专业所必需的有机化学基础知识、理论和基本技能, 为后续药

收稿: 2024-03-29; 录用: 2024-06-07; 网络发表: 2024-10-17

\*通讯作者, Email: chengdj614@ahcm.edu.cn

基金资助: 国家一流本科课程建设项目

物化学等专业课程打好必要基础。药物分子的本质就是有机化合物，因此，是否掌握好有机化学直接影响到药学类各专业核心课程的学习<sup>[4]</sup>。我校有机化学课程集中在大一下学期，教学对象覆盖所有药学类本科专业，接近千人，如何在有限学时的情况下保证教学质量是个不小的挑战。

有机化学知识点多、覆盖面广、理论抽象复杂，尽管有机化学理论知识和实验技术近年来突飞猛进，授课教师在进行教学时却往往创新不足，跟不上课程改革的步伐，学生普遍反映有机化学学习难度大，久而久之失去了学习兴趣，甚至将其视为“成功路上的绊脚石”，不仅不能正确理解有机化学的本质及其在药学专业中的基础性地位，更不要谈应用有机化学知识来分析和解决实际问题了。因此，我们思考能否通过科教协同，将教师的科研工作、思维和科学素养辅助有机化学教学，把前沿的科研成果与课本上的相关知识理论结合起来讲解，将教师的科研实践经历贯穿进去，破除原有教材内容的局限性。一方面有利于学生对课本知识的理解消化，让学生在课堂上感到新颖有趣，从而提升学习的积极性、主动性和创造性；另一方面，扩宽学生学习的广度与深度，鼓励学生学以致用，从而培养学生勇于实践、刻苦钻研的科研意识，为今后的学习和工作奠定坚实的基础。

卤代烃在医药工业领域具有广泛用途，是药物合成中常见的反应原料、中间体和溶剂。极性碳卤键(C-X)是卤代烃的特性基团(官能团)，碳卤键的断裂能引发多种类型的化学反应<sup>[5]</sup>。其中，最具代表性的反应是亲核取代(nucleophilic substitution)，用符号S<sub>N</sub>表示，即C-X键中缺电子的碳原子受富电荷试剂(:Nu<sup>-</sup>)进攻，卤原子被其他原子或基团取代。本文以卤代烃亲核取代历程的教学为例，对教学过程进行再设计，将专业素养、科研前沿、创新精神巧妙融于经典的教学内容中，帮助学生理解晦涩难懂且信息量巨大的反应机理，提高教学质量，培养学生的专业认同感和家国情怀。

## 1 卤代烃亲核取代反应历程教学中的痛点

卤代烃是有机化学中承前启后的一个重要章节，对反应机理的深入探讨不仅是本章也是整个课程体系中最浓墨重彩的一笔。卤代烃的亲核取代历程内容多，牵涉的知识面广，把握不好会让学生感觉混乱，授课教师千辛万苦讲解后如释重负，学生却仍然云里雾里。所以卤代烃亲核取代反应历程成为了教师与学生在有机化学课程中共同的痛点<sup>[6]</sup>。在有机化学国家级一流本科课程的建设过程中，我们课程组对此也进行了大量讨论与反思。

早在20世纪30年代，英国伦敦大学Hughes和Ingold两位教授就研究提出了双分子亲核取代S<sub>N</sub>2和单分子亲核取代S<sub>N</sub>1两种不同反应历程<sup>[7]</sup>。事实上这两种教科书中出现的最为经典的反应机理不仅在医药领域扮演着非常重要的角色，而且在代代科学工作者的持续探索中也一直在与时俱进，可谓旧貌换新颜。因此，我们以S<sub>N</sub>2和S<sub>N</sub>1这两个反应历程作为切入点，对科教协同在契合药学专业的有机化学教学中的改革进行了初步的探索与实践，并收获了较好的学习效果，有效调动了学生的学习积极性，并为后续密切相关的卤代烃的两种消除反应机理的学习奠定良好基础。

## 2 卤代烃双分子亲核取代反应历程S<sub>N</sub>2教学设计

### 2.1 教学过程框架

在上述科教协同改革思路的指导下，我们对卤代烃的S<sub>N</sub>2历程教学过程进行了重新编排(图1)。课程导入——承前启后，自然引出本节学习主题；基础夯实——由表及里，层层设问，学习S<sub>N</sub>2的动力学特征、反应历程、能量变化、空间效应与立体化学；前沿拓展——S<sub>N</sub>2研究进展与在药物领域的应用，培养科学探索精神和专业素养。

### 2.2 课程导入

提到反应机理，学生就会自然而然地与难度大、枯燥乏味等关键词联系在一起，因此如何引发学生的好奇心成为了导课环节设计的关键。我们设计创设情境，从学生喜闻乐见的历史情境引入，以第一次世界大战的化学武器芥子气到化疗药物氮芥的演变历程，引出本节学习主题：氮芥具有杀伤肿瘤细胞的生物活性还要归功于双分子亲核取代反应历程S<sub>N</sub>2，引发悬念：S<sub>N</sub>2是一种怎样的作用

机制呢？从而激发学生继续往下学习和探索的欲望(图2)。

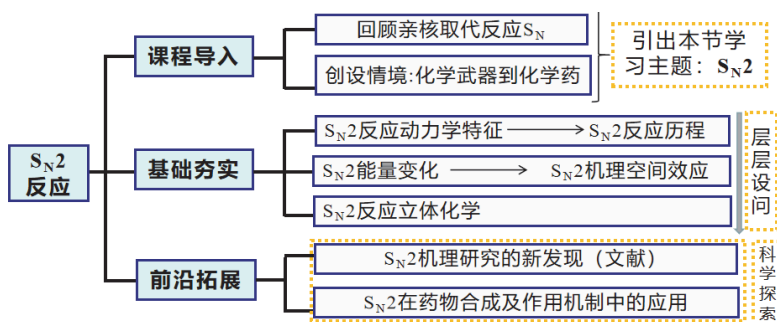


图1  $S_N2$ 历程教学过程框架

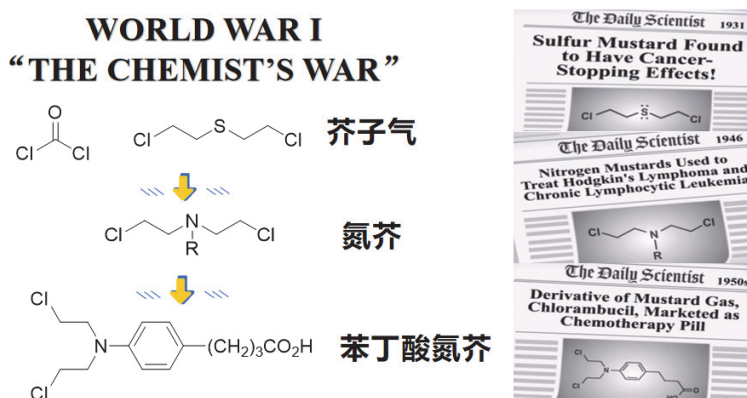


图2  $S_N2$ 历程教学过程之导课

## 2.3 基础夯实

机理学习过程层层设问：首先，从实验数据引出 $S_N2$ 机理的过程；接下来，由反应过程的能量变化提出问题，如：烃基结构对 $S_N2$ 反应活性的影响如何？ $S_N2$ 反应中产物构型有何变化？最后，结合随堂测、互动式等多种教学方法，引导学生根据实验事实，自主思考并给出上述问题的答案，即理解 $S_N2$ 机理的空间效应和立体化学特征。通过 $S_N2$ 历程的探索过程建立研究反应机制的一般思路和方法，同时启示学生要辩证地研究有机化学问题，结构决定性质，性质决定反应，以实验事实说话。

## 2.4 前沿拓展

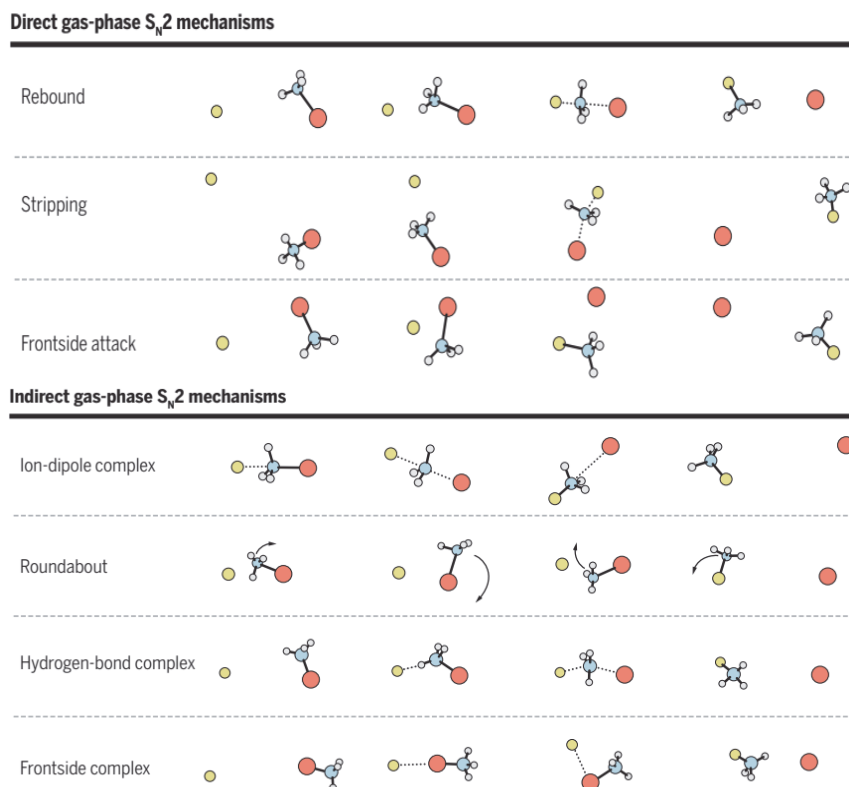
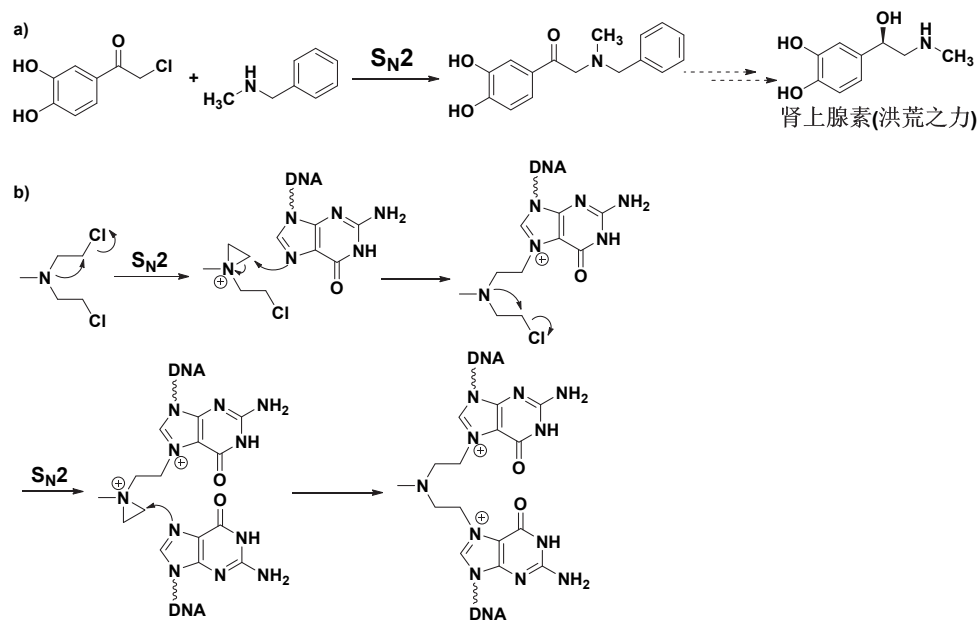
### 2.4.1 $S_N2$ 机理研究进展

引入顶级学术期刊*Science*上发表的 $S_N2$ 研究进展：包括德国前总理默克尔在内的许多科学家对 $S_N2$ 的持续研究表明双分子亲核取代也存在如剥离、反弹、正面攻击等直接气相 $S_N2$ 机制，以及迂回、氢键等间接气相 $S_N2$ 机制(图3)<sup>[8]</sup>。引导学生理解“尽信书不如无书”，感悟辩证和发展的科学研究思维方式，理论联系实际，激励学生勇攀科学高峰，不断追求真知。

### 2.4.2 $S_N2$ 在医药领域的应用

一是引入肾上腺素合成方案之一中的关键一步 $S_N2$ 反应，并与生活情境(洪荒之力的来源)以及课堂练习结合，引发共鸣的同时巩固检验学习效果。如图4a所示，2-氯-1-(3,4-二羟基苯基)乙酮中与氯相连的带部分正电荷的碳被*N*-甲基苄胺亲核进攻形成C-N键的过程即为 $S_N2$ 历程，生成的中间体再经一系列后续转化即可制备得到肾上腺素。二是以打开化疗药物之门的抗癌药氮芥作用机制中的 $S_N2$ 机理作为结尾，揭晓悬念，形成学习闭环。如图4b所示，氮芥是一类非常活泼的双氯乙胺类烷化剂，通过与鸟嘌呤第7位氮共价结合，产生DNA双链内的交叉联结，从而阻止其正常复制，而该作用机理

中正包含两步分子内 $S_N2$ 反应以形成三元环氮正离子。一方面,有助于学生体会有机化学作为专业基础课对后续药学专业课程的支撑,学以致用;另一方面,引导学生客观对待化学双刃剑,将其好的一面造福人类。


 图3  $S_N2$ 机理研究进展

 图4  $S_N2$ 在药物合成和作用机制中的应用

### 3 卤代烃单分子亲核取代反应历程 $S_N1$ 教学设计

#### 3.1 教学过程框架

卤代烃单分子亲核取代反应历程 $S_N1$ 的教学过程编排如图5所示。

课程导入——承前启后，自然引出本节学习主题；基础夯实——层层设问，学习 $S_N1$ 的动力学特征、反应历程、能量变化、电子效应、重排与立体化学，辩证地理解 $S_N1$ 与 $S_N2$ 的区别与联系；前沿拓展—— $S_N1$ 研究进展与延伸，培养科学探索精神。

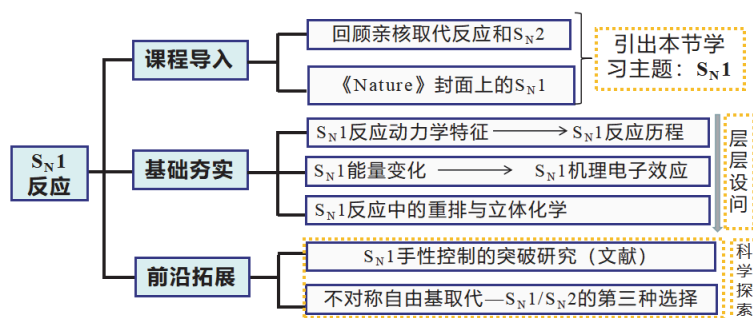


图5  $S_N1$ 历程教学过程框架

#### 3.2 课程导入

回顾卤代烃双分子亲核取代反应历程 $S_N2$ ，引导学生思考进攻受阻时卤代烃怎样与亲核试剂反应，再以出现在顶级学术期刊*Nature*封面上的 $S_N1$ 反应(图6)，引发悬念：教科书上的反应机理取得了怎样突破性的研究进展？那就需要从了解什么是 $S_N1$ 开始，引出本节学习主题。

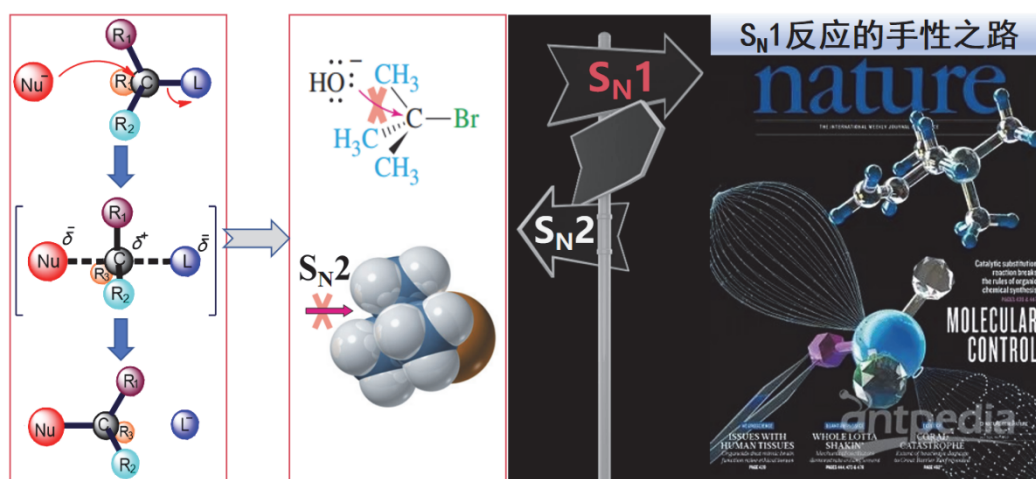


图6 *Nature*封面上的 $S_N1$ 反应

#### 3.3 基础夯实

机理学习过程层层设问：首先，从实验结果引出 $S_N1$ 机理的过程(与 $S_N2$ 比较)；接下来，由反应过程的能量变化提出问题，两步反应的速率如何？烃基对 $S_N1$ 活性的影响？ $S_N1$ 产物构型有何变化？最后，运用多种教学方法，依次引导学生自主思考并给出上述问题的答案。通过与 $S_N2$ 历程进行对比式的学习，体会辩证的科学研究思维方式：矛盾是事物之间既对立(相互排斥)又统一(相互联系)的关系。 $S_N1$ 和 $S_N2$ 既密切相关又相互竞争，影响 $S_N1$ 和 $S_N2$ 历程的因素既有外因也有内因，是内外因共同作用的结果。

### 3.4 前沿拓展

#### 3.4.1 S<sub>N</sub>1的手性之路

揭晓导课环节的悬念。由于碳正离子固有的不稳定性、高反应活性及平面结构，在S<sub>N</sub>1中控制产物的立体选择性看似是一个不可能完成的任务，这也是通过基础夯实模块所总结的S<sub>N</sub>1特征。哈佛大学的Eric Jacobsen教授团队找到了解决该问题的方法。在手性氢键给体催化剂与Lewis酸的协同作用下，在低温条件下捕获了外消旋底物通过S<sub>N</sub>1机制生成高度活泼的三级碳正离子，成功实现了高对映选择性合成季碳中心手性化合物，解决了100多年来制约S<sub>N</sub>1发展的世纪难题(图7)。Nature杂志对这项工作给予了高度评价，认为这是一项“值得载入有机化学教科书的颠覆性研究成果”<sup>[9]</sup>。最近，2021年诺贝尔化学奖得主，德国的Benjamin List课题组利用具有高酸性和受限空间结构的手性催化剂亚氨基二磷酸亚胺酯，发展了不对称S<sub>N</sub>1取代反应，构建具有重要应用价值的季位立体中心产物<sup>[10]</sup>。

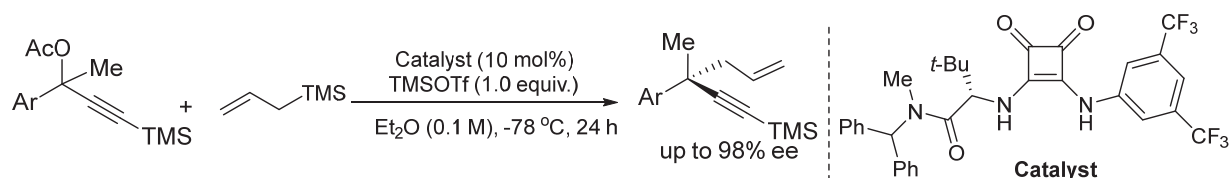


图7 催化不对称S<sub>N</sub>1反应

#### 3.4.2 自由基不对称取代

进一步延伸至当代著名华裔化学家Gregory C. Fu发展的过渡金属催化自由基不对称取代。该反应弥补了经典S<sub>N</sub>1及S<sub>N</sub>2一个共同的局限性，即无法控制产物的立体构型，在药物合成等领域具有重要应用(图8)<sup>[11]</sup>。手性药物占据着世界医药市场的半壁江山，因此手性分子的制备是药物研发的关键问题。催化不对称合成是进入21世纪以来蓬勃发展的一类获取手性化合物的方法<sup>[12]</sup>，不仅荣获两次诺贝尔化学奖(2001, 2021)<sup>[13]</sup>，也已经应用于手性药物的工业生产中。通过精心设计教学内容，一方面形成学习闭环；另一方面，拓展学生学习的广度与深度，启发同学们用发展和联系的眼光看待和分析有机化学问题，将有机化学学以致用，潜心基础研究，奋发图强，为解决国家核心技术“卡脖子”问题贡献力量。

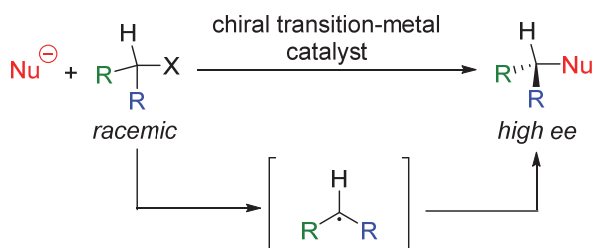


图8 自由基不对称取代

## 4 结语

本文以卤代烃亲核取代反应历程S<sub>N</sub>2/S<sub>N</sub>1的教学为例，探索将科教协同理念渗透于药学类专业有机化学课程中。在立体化学基础等章节中，笔者也会融入自己课题组的科研经历和研究成果等。在教学改革的探索和实践过程中，笔者通过问卷星调研，让学生对科教协同理念的教法作出匿名评价并提出意见和建议。让我们感到高兴的是，结合药学专业特色的课堂、“科研反哺教学”的设计获得了绝大多数同学的认可；课程评价的各个环节也较好地实现了预期教学目标。此外，部分学生通过

科教协同授课后, 主动联系授课教师, 表达想加入科研实验室进行科研训练的想法。在过去短短的三年多时间里, 有多名本科生进入授课教师科研实验室参与科研项目, 发表研究论文, 申报获批省级大学生创新创业项目, 并将合成方法学作为进一步深造的研究方向。今后我们将会综合考虑学生的意见, 不断改进与创新, 扩宽自身的知识层面, 进一步丰富课堂授课内容, 让同学们在有机课程中通过了解科研前沿, 正视差距, 不忘初心, 树牢科技报国信念, 为实现我国高水平科技自立自强贡献一份力量。

#### 参 考 文 献

- [1] 蒋文娟, 张淑林, 刘天卓. 中国高校科技, **2016**, No. 6, 36.
- [2] 石先莹. 大学化学, **2015**, *30* (5), 26.
- [3] 魏秋红, 李慧亮, 唐然肖, 吴秋华, 蒙涛, 陈晓翠, 张帅华. 大学化学, **2022**, *37* (11), 2205097.
- [4] 闵真立, 王婷, 陈亚军, 杨曦亮. 大学化学, **2023**, *38* (12), 45.
- [5] 李楚玉, 王泽华, 方志强, 周子昕, 林青青, 王云侠, 赵军龙, 王兰英. 大学化学, **2021**, *36* (3), 2010085.
- [6] 张元红, 段俊玲, 侯芹, 李怡靖, 梁慧, 吴瑞. 山东化工, **2019**, *48* (21), 230.
- [7] Cowdrey, W. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S.; Scott, A. D. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1252.
- [8] Xie, J.; Hase, W. L. *Science* **2016**, *352*, 32.
- [9] Wendlandt, A. E.; Vangal, P.; Jacobsen, E. N. *Nature* **2018**, *556*, 447.
- [10] Singh, V. K.; Zhu, C.; Kanta De, C.; Leutzsch, M.; Baldinelli, L.; Mitra, R.; Bistoni, G.; List, B. *Science* **2023**, *382*, 325.
- [11] Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692.
- [12] 张生勇, 姜茹, 何炜, 王平安, 聂慧芳, 姚琳, 张东旭. 空军军医大学学报, **2023**, *44* (12), 1133.
- [13] 童敏, 樊敏钱, 丰清. 化学教育, **2023**, *44* (4), 6.