

过渡金属参与的有机反应案例教学与实践探索

齐燕, 于跃芹, 郭维斯*, 刘永军*

青岛科技大学化学与分子工程学院, 山东 青岛 266042

摘要: 过渡金属参与的有机反应是化学化工类初、高阶本科课程或研究生课程的重要内容。本文结合近年来有机化学相关课程教学实践, 对该类教学内容案例教学进行探索性讨论。以过渡金属参与的有机反应案例教学为出发点, 从教学模式、教学内容、育人导向、案例库建设等方面对有关课程内容的教学进行了探索和实践, 讨论了教学成效, 并举例进行了说明。

关键词: 有机反应; 过渡金属; 科研前沿; 生产实践; 案例教学

中图分类号: G64; O6

Case-based Teaching Exploration and Practice in Transition Metal-Mediated Organic Reactions

Yan Qi, Yueqin Yu, Weisi Guo*, Yongjun Liu*

College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, Shandong Province, China.

Abstract: Transition metal-mediated organic reactions constitute essential content in both fundamental and advanced undergraduate courses as well as graduate programs in chemistry and chemical engineering. This paper presents an exploratory discussion on case-based teaching methodologies for this subject, drawing from recent Organic Chemistry teaching practices. Focusing on transition metal-mediated organic reactions as a starting point, we systematically examine various aspects including teaching models, curricular content, educational orientation, and case database development. The teaching effectiveness is evaluated and illustrated with specific examples.

Key Words: Organic reaction; Transition metal; Research frontier; Industrial application; Case-based teaching

对化学化工类理论与应用实践密切结合的学科来说, 实践型和应用型能力的培养是教学过程的重中之重。案例教学作为理论与实践的桥梁^[1], 与高等教育中化学类本科生和研究生的培养目标极为契合^[2], 对新工科人才的输送以及新质生产力的形成, 能发挥不可替代的教学效果^[3], 是值得深挖细究的教育课题。一个好的教学案例, 往往能小中见大, 起到“一案胜千言”的成效。

过渡金属参与的有机反应, 在有机化学、高等有机化学、有机合成和金属有机化学等初高阶本科课程以及研究生课程中均占据重要篇幅。这类有机化学反应相关课程既是“老课”, 具有深厚的科研成果积淀, 又与科学发展前沿热点高度相关, 在生物制药、化工产品生产及材料开发中都起到举足轻重的作用。其中, 过渡金属催化循环过程在有机催化合成、不对称催化合成、生化医药及新

收稿: 2024-11-02; 录用: 2025-01-20; 网络发表: 2025-05-16

*通讯作者, Emails: wsguo@qust.edu.cn (郭维斯); yongjunliu@qust.edu.cn (刘永军)

基金资助: 山东省专业学位精品案例库(SDJAL2022013); 山东省研究生教育优质课程(SDYKC19087); 山东省一流本科课程(鲁教高函〔2024〕11号); 青岛科技大学教研项目(20241009)

材料研究等领域具有广泛的应用，且往往成为控制反应的关键因素^[4,5]。麻生明院士在其著作《金属参与的现代有机合成反应》的前言中提到^[6]：“时代在前进，人类要适应时代的进步。近十年来，手性合成达到了火热的程度。这可以看到，过渡金属促进的有机合成方法，给人类带来了许多发展的机会。”林国强院士著作《手性合成——不对称反应及其应用》中，过渡金属不对称催化有机合成是其主要内容之一^[7]。该书在短短十年左右多次再版发行，无疑说明了这个领域日新月异的迅猛发展。近二十年来，更因金属催化高选择性、高效性的特点与当今社会绿色化学、能源安全等主题相贴合，在解决环境污染问题、建设低碳社会和促进经济社会的可持续发展等方面具有根本意义。

本文针对过渡金属催化循环过程领域内的热点问题，以及在化工生产实践中的代表性问题，结合有机化学、高等有机化学和金属有机化学等课程教学内容和学生专业特点，基于创新性、典型性、启发性和先进性原则，在教学中进行案例教学探索，取得了良好的效果。

1 案例教学实施基本思路

在实施教学过程中，与校外专家合作，注重知识的系统性和成果导向教育，将科研成果有机融入对学生实践能力、科学思维、创新意识和创业能力的培养。基本理念是以高新技术为着力点讲述学科前沿，以现实案例结果为依托进行教学设计，从而形成生产实践-研究开发-教学相长彼此助力的产学研通道，并总结教学成果形成案例库(图1)。

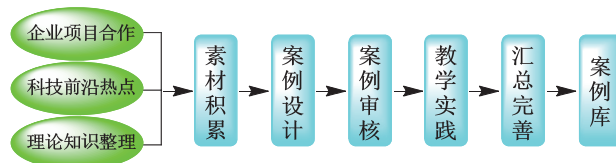


图1 案例教学实施过程

1.1 以产融研促教，紧扣企业生产现实案例，坚持问题导向

在有机化学相关知识教学中，将化工生产过程中遇到的实际问题，以案例的形式系统地导入课堂教学，培养学生的工程意识，引导学生学会利用绿色催化机制来解决工程实践问题，提高绿色化学和环境保护意识。在企业生产实践引领下，学生通过理论和实践学习，能初步独立完成一套方案的设计，包括主体工艺的设计、工艺指标的筛选、动态控制方案的配置与优化等。讲解金属催化实践问题的同时，提供给学生亲自设计讨论的机会，加强教与学的互动性，激发学生对工程实际问题的思考，提高其解决工程实际问题的能力。

1.2 与时代相契合，跟随科技发展前沿热点，坚持守正创新

案例教学实施过程中，让学生即时掌握与新时期社会发展密切相关的科研热点。金属介入的有机反应研究在国内外一直占据科技前沿领域，近一个世纪长盛不衰，进入21世纪后更是硕果累累。据初步统计，自Nobel化学奖设立以来，先后有近20项40余人次获金属有机化学相关Nobel化学奖^[8]，而与金属介入有机反应成果直接相关的Nobel化学奖有15项之多，其中仅2000年以来就有4项(表1)。需要说明的是，2021年，Nobel化学奖授予了不对称有机催化研究领域，该成果属于无金属催化过程的手性合成策略，虽然不涉及金属催化，但亦与之息息相关。

在此背景下，依托科技前沿进行案例教学设计，是本课程教学能与时俱进保持新鲜和活力的重要保障。通过建立基于金属介入有机反应过程的科技前沿案例模拟教学，引导学生将专业知识和包括Nobel奖等研究领域在内的科研成果相结合，以贯通与科研前沿热点对接途径为出发点，并兼顾解决工业生产中的实际问题，提升教学水平，培养适应时代发展的新工科高素质人才。

1.3 思教科产一体，深耕课程案例库建设，坚持融通贯通

案例库是进行案例教学的基础，也是教学改革的突破口之一。在教学过程中积累教学素材，虚

表1 2000年以来金属介入有机化学反应领域产生的Nobel化学奖

获奖时间	获奖人	成果名称
2001年	诺尔斯(W. S. Knowles), 夏普利斯(K. B. Sharpless), 野依良治(R. Noyori)	过渡金属不对称催化加氢和氧化反应
2005年	肖万(Y. Chauvin), 格拉布(R. H. Grubbs), 施罗克(R. R. Schrock)	过渡金属催化交叉偶联反应
2010年	赫克(R. F. Heck), 根岸英一(E.-i. Negishi), 铃木章(A. Suzuki)	钯催化的交叉偶联方法
2021年	李斯特(B. List), 麦克米伦(D. MacMillan)	不对称有机催化*
2022年	贝尔托西(C. R. Bertozzi), 梅尔达尔(M. P. Meldal), 夏普利斯(K. B. Sharpless)	点击化学和生物正交化学

*虽然不涉及金属催化但与之密切相关

实结合理实并举, 优化教学途径, 设计与整合基于前沿热点与教学基础相结合的案例, 逐步形成能够多方位融通贯通的教学案例库。在案例库建设过程中, 从企业现实课题、科研热点、科技前沿成果等大量信息中去芜存菁, 收集、优化、筛选和整合案例, 从而构筑不断展开的案例教学课程体系。

大学阶段是教学由理论转向实践的初始, 是学生科研产出的起点, 培养工程应用是化学化工类专业学位教育的基本目标之一。不仅如此, 这些学生毕业后有可能进入科研、开发、销售、技术等各个岗位, 这不仅要求他们具有扎实的理论知识和娴熟的操作技能, 更重要的是要有较高的综合素质和高尚的思想品德。通过引入国情教育和思政教育, 结合信息时代新工科要求, 在教学实践和完善中, 把价值塑造、能力培养、知识传授三位一体的教学目标作为旗帜, 逐步形成“教案”互补、“学思”交融的学习生态系统。

2 案例教学设计方案

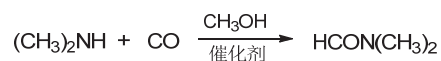
在进行这类有机化学反应案例教学设计时, 案例素材来源主要是两方面: 一是企业实际工艺, 二是科技前沿热点。其中, 企业实践课题主要通过与企业对接合作, 在有机化学品开发或生产过程中凝练案例素材; 科研热点则由于金属参与的有机反应前沿研究包罗广泛、文献浩繁, 教学素材以聚焦于Nobel奖成果相关领域为主。此外, 在案例教学实施过程中, 通过发动和引导学生自行查阅文献或进行企业实践, 也可以形成有意义的案例素材。

2.1 结合企业实际生产的案例教学设计

在课程教学中, 以解决具体生产问题为出发点, 与医药、农药、材料等化工产品和中间体的生产一线合作, 结合化工生产现实工艺案例的组织实施, 阐述金属有机化学在高选择性有机合成及配位催化方面的基本知识体系, 同时着重介绍其应用领域的可操作性。

2.1.1 典型案例1——*N,N*-二甲基甲酰胺生产工艺改进

山东西部某化工厂, 采用甲醇钠催化生产*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 是比较成熟的工艺路线^[9], 如图2所示。

图2 某化工厂*N,N*-二甲基甲酰胺生产线

但在实际生产过程中, 由于设备的清洗会带入部分水分, 在反应过程中会产生一些结晶性物质, 进而导致设备管道的堵塞。这是该产品在工业生产中的一大难题。此外, 还要考虑催化剂会和原料中的某些杂质发生副反应, 也限制了该工艺的大规模应用。

近年来随着生产和环境成本等的提高, 该公司正在尝试优化技术路线, 但新工艺所涉及反应对设备的腐蚀性严重, 需要特制的反应器; 在生产过程中产品易被副产物污染, 得不到纯度高的产品, 因此并不实用。目前, 该公司一直在尝试使用过渡金属催化的技术路线, 现寻求一种合成DMF的绿

色高效金属催化剂。

案例分析：化工厂羰化一步法工艺路线中，常用催化剂除甲醇钠外，还有KF/ZnO、金属羰化物、季铵盐、Cu盐等^[9]。结合过渡金属催化循环特点，考虑不同过渡金属成本、效率和催化特点，选用适当金属设计催化剂模型。

教学目的：在有机化学及相关课程教学过程中，结合过渡金属催化的羰基合成内容进行学习，让学生对有关知识形成直观性认识。

问题反思：

- (1) 可用于该种反应催化剂的有哪些金属？
- (2) 所设计催化剂对设备存在要求吗？
- (3) 催化剂的稳定性、溶解性如何结合工艺实际解决？
- (4) 应充分考虑过渡金属催化剂的回收套用是绿色化的关键因素。

2.1.2 典型案例2——盐酸坦洛新中间体合成工艺改进

某制药厂产品盐酸坦洛新是一种新型药物，主要用于治疗前列腺增生所导致的异常排尿症状，可改善因前列腺肥大而引起的排尿障碍^[10]。该药物合成过程中有多个中间体，其中一个中间体的合成工艺如图3所示。

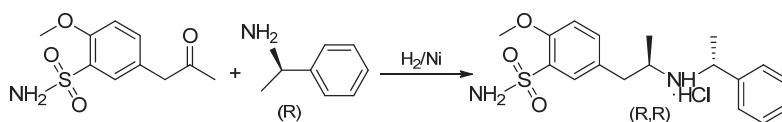


图3 盐酸坦洛新中间体的合成工艺

该合成路线中涉及使用镍基催化剂进行的加氢氨化还原反应。目前该公司正在尝试优化技术路线，对生产工艺中出现的问题进行合理改进，在提高中间体产率降低成本的同时，也对产物的光学纯度进行提高。

案例分析：该盐酸坦洛新中间体的合成工艺是不对称加氢过程，氨化还原过程并不复杂，镍基催化剂也不算贵，因此可以从镍基催化剂类型改进、溶剂溶解性的优化等方面着手。

教学目的：在有机化学及相关课程教学过程中，结合过渡金属催化的氢化内容进行学习，让学生对有关知识形成直观性认识。

问题反思：

- (1) 胺化还原反应机制是什么，有哪些特点？
- (2) 镍基催化剂有什么优缺点？
- (3) 应充分考虑催化剂类型的改变对整体工艺路线的影响。

2.2 结合科技前沿热点的案例教学设计

鉴于金属在有机合成领域有着广泛且重要的应用，金属有机领域如日方中的科研背景，是课程案例教学取之不尽的源泉。由于科研文献日新月异不可胜数，为选择有代表性的案例素材，在教学中主要聚焦于Nobel化学奖成果直接相关的科技领域。

2.2.1 典型案例3——高效高选择性合成薄荷脑生产工艺

传统的L-薄荷醇来源于薄荷的提取物——薄荷油。目前，亚洲薄荷油主要产于中国和印度。印度以其全天然薄荷醇和薄荷油产品牢牢占领了国际薄荷提取物市场^[11,12]。当前受自然环境的破坏、种植面积的锐减和劳动力成本上升等因素的影响，天然薄荷醇的产量越来越低，已无法满足日益增长的工业需要，现在厂家越来越依赖化学合成薄荷醇。合成薄荷醇口感稳定，感官上天然薄荷醇与合成薄荷醇完全可以互换，加之价格相对便宜，有独特的优势。因此，工业合成薄荷醇经济前景广阔，提升空间大。现寻求一种高效高选择性合成薄荷脑生产工艺。

案例分析：薄荷醇分子结构中有三个手性中心，因此存在8种旋光异构体，4对对映异构体，见图4。其中，D-和L-薄荷醇是目前最具有工业价值的化合物。但是，D-和L-薄荷醇的气味存在极大差异，L-薄荷醇比D-薄荷醇的价值大得多^[12]。

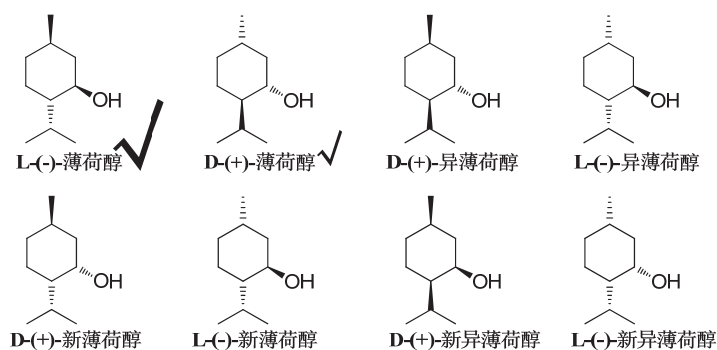


图4 薄荷醇的异构体

近年来两大香料企业——日本高砂和德国德之馨公司的合成薄荷醇年产能合计已超过5000吨。其中，日本采用过渡金属催化生产工艺(技术来源于2001年Nobel化学奖，见表1)，以月桂烯为原料，利用Noyori发明的手性催化剂BINAP，通过不对称催化合成出有光学活性的D-香茅醛，然后再进一步制得薄荷醇^[11]。由于合成的产品已有光学活性，无需再进行薄荷醇异构体混合物的分离。根据实际情况结合成本分析、技术路线，确定基本参数后进行模拟。

教学目的：结合课程中金属不对称催化氢化相关内容进行教学；科技热点关联：2001年Nobel化学奖——过渡金属不对称催化加氢和氧化。

问题反思：

- (1) 薄荷脑技术路线基本方法有哪些？
- (2) 整个工艺流程需要注意哪些问题？
- (3) 2001年Nobel化学奖成果在薄荷脑生产上有哪些重大应用，有何借鉴之处？

2.2.2 典型案例4——抗癌新药哌柏西利中间体的合成设计

某制药厂产品哌柏西利胶囊，是一种口服的靶向治疗癌症新药，主要用于抑制乳腺癌等癌细胞，适用于激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2 (HER2)阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，此外，还可以与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗^[13]。哌柏西利结构较为复杂，具有多个中间体。其中间II ($C_{33}H_{45}N_7O_4$, M.W. 603.77)的合成路线可以通过其中间体I ($C_{27}H_{34}BrN_7O_3$, M.W. 584.52)经Heck偶联反应(技术来源于2010年Nobel化学奖，见表1)在碱性条件下通过醋酸钯催化偶联而得(图5)。

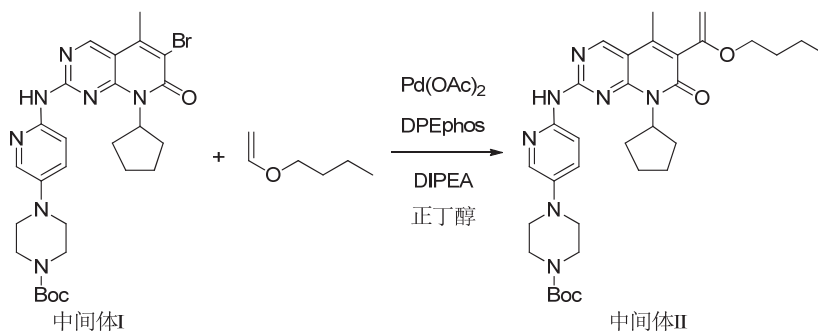


图5 Heck偶联反应在药物合成中应用实例

该合成路线需要使用贵金属钯类催化剂，对生产成本影响较大。企业寻求对工艺进行改进，优化贵金属催化剂用量和类型，以降低成本。

案例分析：相比氯化钯等钯化合物，醋酸钯价格较贵，因此思路之一是通过优化溶剂、其他添加剂的比例和种类等方式，使用氯化钯等价廉试剂替代醋酸钯；此外，如能尝试对Heck偶联过程中的Pd催化剂实现其他金属替代，特别是使用廉价且用途广泛的镍基催化剂，不失为一种策略。结合过渡金属催化循环特点，考虑不同过渡金属成本、效率和催化特点，选用适当金属设计催化剂模型。

教学目的：结合课程中金属催化交叉偶联反应等有关内容进行教学；科技热点关联：2010年Nobel化学奖——钯催化的交叉偶联反应。

问题反思：

- (1) Heck反应基本机制是什么？
- (2) 是否还有其他可行路线？
- (3) 应充分考虑催化剂类型的改变对整体工艺路线的影响。

2.3 案例教学实施汇总

由此，在过渡金属介入的有机化学反应教学过程收集了大量教学案例素材，探索了一系列教学案例的设计，并正在形成案例库。目前，有关案例已在有机化学等系列课程的有关知识中进行了初步教学实施，总体教学反馈良好，部分教学内容尚处于调整优化过程中。表2列举了部分案例。

表2 部分案例素材在教学过程中的实施汇总

序号	案例素材	与教学内容关联点	与生产实践关联/与科技前沿关联
1	乙醛工业化合成	过渡金属有机配合物四大基元反应案例1	钯催化的从乙烯出发合成乙醛(Wacker process)
2	烯烃定向聚合工业化	有机铝化合物性质与应用	Ziegler-Natta催化剂催化烯烃聚合
3	金属催化剂Cativa催化法	碳一化工——羰基合成案例1	孟山都公司Rh催化从MeOH和CO出发制备醋酸的工艺
4	绿色催化羰基合成过程	碳一化工——羰基合成案例2	孟山都公司从合成气出发合成乙二醇的生产流程
5	聚酰胺材料发展	过渡金属催化氢化	DuPont公司的尼龙-66前体合成工艺
6	丙烯羰基合成丁醛工业化工艺	铑催化羰基合成——氢甲酰化反应	联碳公司Rh催化的氢甲酰化生产醛的工艺
7	茂金属/MAO体系催化剂metallocenes	环戊二烯过渡金属配合物结构与性质	茂金属配合物催化烯烃聚合工艺
8	乙炔雷珀(Reppe)法	羰基过渡金属配合物	BASF、Rohm & Haas公司的丙烯酸酯生产工艺
9	Rh催化的烯烃氢化	过渡金属与烯烃反馈配位键的形成与活性	2001年Nobel化学奖：不对称催化氢化
10	过渡金属催化H-D转移的新工艺	过渡金属有机配合物四大基元反应案例2	2010年Nobel化学奖：C-H键活化
11	金属催化不对称合成技术多巴胺合成中应用	过渡金属催化剂在药物合成中的应用	2001年Nobel化学奖II：不对称催化环氧化
12	金属催化工业三烯过程技术路线	过渡金属Schrock卡宾配合物	2005年Nobel化学奖：烯烃复分解反应
13	Cu(I)催化环加成反应生成氮杂环药物中间体	铜催化环加成反应	2022年Nobel化学奖：点击化学

3 结语

以上教学探索与实践,涉及金属有机化学多个方面教学内容,归根到底的目标是把专业学位课程理论教学与实践教学衔接起来,使学生了解金属有机化学在21世纪为解决资源、能源、环境等问题将起到的重要作用。在组织实施教学过程中,实验、实践等能力培养必须直面的就是一个“实”字:要对学生专业背景摸实情,因课制宜因材施教;要在“案”字上出实招,要有具体实际应用;要在“例”字上下实功,要与课程充分契合;要在“融”字上求实效,要能够活学活用。从而确保课程案例教学顺利组织实施,从而升华理论学习,增强学生实践能力。

致谢: 在本课程案例建设和教学实施过程中,感谢鲁南制药集团贝特药物研发中心赵恒民工程师、山东孚益新材料有限公司范晓祥高级工程师,中化集团-鲁西化工-制造与工程第七事业部徐祥春工程师提供的大力协助。

参 考 文 献

- [1] 康晓红,程志明,李智,刘博,段武彪. 化学教育(中英文), **2016**, *37* (2), 47.
- [2] 袁冰,于凤丽,解从霞. 大学化学, **2024**, *39* (3), 191
- [3] 姜高亮,李涛,任保增. 化工高等教育, **2020**, *37* (2), 54.
- [4] Cheung, K. P. S.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1543.
- [5] 李祯龙,金健,黄莎华. 有机化学, **2020**, *40* (3), 563.
- [6] 麻生明. 金属参与的现代有机合成反应. 广州: 广东科技出版社, 2001.
- [7] 林国强,孙兴文,陈耀全,李月明,陈新滋. 手性合成——不对称反应及其应用. 北京: 科学出版社, 2013.
- [8] 黄艳. 从殿堂到生活——化学诺奖与日常世界. 成都: 四川大学出版社, 2023.
- [9] 徐祥春. DMF制备过程中催化剂的选择及应用研究[硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2019.
- [10] 朱安国,王洪刚,董维超,郭勤芳,张贵民. 盐酸坦洛新合成工艺优化. 中国医药工业杂志, **2019**, *50* (3), 280
- [11] 王铃. 1-薄荷醇合成工艺研究[硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [12] 刘焯业. 薄荷醇合成路线中的反应的研究[硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2011.
- [13] 罗开伟,何鑫,徐骥,汪伟,胡彬彬. 浙江化工, **2023**, *55* (3), 23.