

融入前沿科学研究的重要人名反应教学探索

马志强*

华南理工大学化学与化工学院, 广东省功能分子工程重点实验室, 广州 510641

摘要: “重要人名反应在天然药物分子中的合成应用”是针对高年级本科生开设的专业选修课程, 本文介绍了通过课程内容的精心选择和教学方法的创新, 并融合前沿科学研究, 通过重要人名反应的应用案例, 我们成功激发了学生的学习热情, 扩展了他们的知识视野, 并在多维度上提升了他们分析问题的能力, 实现了培养顶尖本科生的教学目标。

关键词: 重要人名反应; 前沿科学研究; 本科生; 教学探索

中图分类号: G64; O6

Exploring the Teaching of Important Named Reactions Integrating Cutting-Edge Scientific Research

Zhiqiang Ma *

Key Lab of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province, School of Chemistry & Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China.

Abstract: “Synthetic Application of Important Named Reactions in Natural Molecules” is an optional course designed for senior undergraduate students. Through careful selection of course content and exploring innovative teaching methods in combination with the latest scientific advancements, we have successfully stimulated students' enthusiasm for learning, broadened their knowledge, and enhanced their ability to analyze problems from multiple perspectives. These efforts align with the course's objective of cultivating top-tier undergraduate students.

Key Words: Important named reactions; Cutting-edge scientific research; Undergraduate student; Teaching exploration

培养卓越拔尖人才是高校人才培养的重要目标。《教育部关于深化本科教育教学改革 全面提高人才培养质量的意见》^[1]明确提出, 要提升学业挑战性, 强化人才培养方案, 引导学生深入思考, 善于提问。鼓励高校及时把最新科研成果转化为教学内容, 以此激发学生专业学习兴趣。《教育部关于一流本科课程建设的实施意见》^[2]鼓励高校建立创新性一流本科课程, 课程目标坚持知识、能力、素质的有机融合, 课程内容强调深度与广度, 培养学生解决复杂问题, 用于创新的能力; 另外, 课程设计增加研究性和创新性, “科学增负, 让学生体验跳一跳才能够得着的学习挑战”。

合成化学是华南理工大学化学学科的传统强项, 化学学科入选教育部“强基计划”及“化学拔尖人才2.0培养基地”。华南理工大学化学与化工学院强基班、拔尖班, 应用化学、制药工程等专业中部分综合素质优秀的大三学生对合成化学具有强烈兴趣, 他们已经学过基础有机化学, 有意愿在

收稿: 2024-08-11; 录用: 2024-12-23; 网络发表: 2025-02-11

*通讯作者, Email: cezqma@scut.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22071064, 22271099, 22471078); 华南理工大学“科教融合型”本科深度学习课堂建设教改项目

专业基础知识上进行拓展,将来从事相关科研工作。而学院在合成化学的专业基础课程设置上相对较少,不能很好地支撑拔尖创新人才的培养,为此作者专门申请并开设了专业选修课“重要人名反应在天然药物分子中的合成应用”。课程教学目标是拓展学生的专业知识的广度和深度,培养他们的创新性思维及综合解决复杂问题的能力。尽管课程有一定难度,作者通过优化教学内容和教学方式,结合前沿科学研究的实例解析,激发了学生的学习热情,扩展了其专业知识的深度及广度,多方面培养学生思考问题的能力,实现专业基础知识传授与科研素质培养的有机融合,实现了课程设置的目標。

1 课程内容的选择

华南理工大学化学与化工学院学生已经学习了《有机化学》(天津大学有机化学教研室,第五版^[3]),具备一定的有机化学基础知识。为了进一步拓展学生的专业视野,作者对“重要人名反应在天然药物分子中的合成应用”课程内容进行了精心的选择,参考选用*Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Background and Detailed Mechanisms*^[4],重点讲解了金属作用的偶联和成环反应、烯化及烯烃复分解反应、氧化反应、成环反应、重排和碎片化反应、自由基反应等重要的人名反应类型(表1)。

表1 教学内容

章节	主要内容
第一章 金属作用的偶联 和成环反应	(1) Kumada偶联, Negishi偶联, Stille偶联, Suzuki偶联 (2) Sonogashira偶联, Tsuji-Trost反应 (3) Heck反应, Pauson-Khand反应
第二章 烯化及烯烃复分解反应	(1) Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应, Julia-Lythgoe烯化反应, Peterson烯化反应 (2) 烯烃复分解反应, 炔烃复分解反应
第三章 氧化反应	(1) Swern氧化反应, Dess-Martin氧化反应 (2) Riley氧化反应, Saegusa氧化反应, Wacker氧化反应 (3) Jacobsen-Katsuki环氧化反应, Sharpless不对称环氧化反应
第四章 成环反应	(1) Diels-Alder环加成反应, De Mayo环加成反应, Robinson环化反应, Hajos-Parrish反应 (2) Fischer吲哚合成, Larock吲哚合成 (3) Pictet-Spengler反应, Nazarov环化反应
第五章 重排和碎片化反应	[3,3]- σ 迁移重排, Claisen重排, Johnson-Claisen重排, Cope重排, Brook重排, Beckmann重排, homo-Favorskii重排, Grob碎裂化反应
第六章 自由基反应	(1) Sm参与的自由基反应 (2) Ti(III)参与的自由基反应 (3) 氢原子转移(HAT)反应

课程内容的设置有两方面考虑,一方面是在目前本科教材内容的基础上对专业知识的有效衔接及进一步延伸,另一方面是对于有机合成反应规律的总结以及合成化学新进展的介绍,目的是在学生已有的知识体系基础上进行拓展,启发引导学生深刻理解、灵活应用所学反应。其中金属作用的偶联和成环反应是已有教材涉及较少的内容,但是因为其在成键反应有重要作用,这里做出了系统介绍;对于烯化反应,学生之前学习过Wittig反应,目前的内容是这一方面的拓展及烯基官能团的合成应用;在氧化反应中,之前学生接触较多的氧化剂是重铬酸钾、次氯酸钠等,这一章拓展了合成化学常用的氧化剂,及不同类型的氧化反应;成环反应这一章,学生之前了解较多的是制备六元环

常用的Diels-Alder反应,但对其取代基影响、*endo/exo*加成等概念不清楚,这里重点介绍了这些概念,并拓展了五元环及其他特征环系的合成方法;重排反应这一章内容之前学生接触较少,这里主要强调了[3,3]- σ 迁移重排及其他几种类型的重排反应;对于自由基反应,因为其官能团兼容性大,近年在合成化学上得到广泛应用,这一章重点介绍了自由基反应的几种主要类型。在上述知识讲解过程中,再通过对合成应用案例进行深度剖析,并结合作者本人从事科研过程中遇到的实际问题及解决问题的思路,实现专业基础知识与前沿科学研究的高度融合。

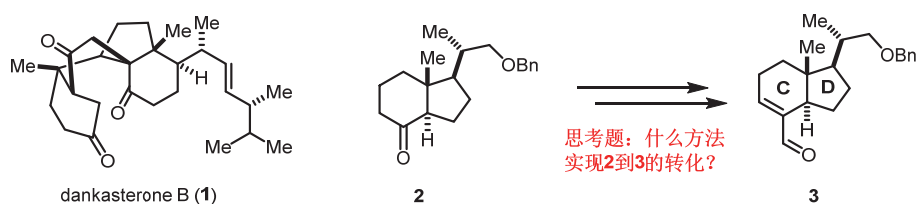
2 教学方法

在前期教学尝试中,虽然作者在课堂的讲述中投入了很大的热情与精力,学生最直接的反应是“难”,导致教学目标与实际的教学效果有一定差距。通过学生的反馈,作者认识到对有一定难度的专业选修课,及时了解学生学习状态、让学生参与到课堂教学中可能是最直接有效的办法,因此在优化教学内容的基础上,作者总结出高度互动的教学方法——知识点讲解、学生练习、难点问题的重点讲解。具体是作者首先对重要反应的发现、机理以及应用进行讲解;然后利用最近文献上出现的这个反应或作者科研中涉及的这步反应,引导学生根据反应机理画出可能的产物或提供合成的思路,一般会让学生2-3名到黑板上写出解题思路,其余学生也当场练习;作者通过巡查,当场了解学生在解题过程中出现的问题,采用循序渐进式的引导,针对这些问题进行重点讲解。师生高度互动的方式活跃了课堂氛围,激发了学生的学习兴趣,拓展其专业知识,提高了创新性思维能力。

3 融入前沿科学研究的教案例库的建设

3.1 Stille偶联反应在dankasterone B合成中的应用

在金属作用的偶联反应这一章中,作者讲解Stille偶联的背景、机理和应用后,对学生介绍作者的相关科研工作:dankasterone B (**1**)是分离得到的一种重排类甾体化合物,研究发现其及类似物对小鼠的P388淋巴瘤细胞表现出显著的增长抑制作用。这一类甾体类化合物新颖的结构及一定的生物活性引起了作者课题组的合成兴趣^[5]。在研究过程中碰到一个实际问题:如何从化合物**2**制备得到化合物**3**(图1)?作者在教学中引导学生运用已有知识进行分析,然后汇总学生提供的方案,对其可行性以及可能存在的问题进行点评,最后在分析讨论的基础上,讲解作者的解决方案:**2**转化为相应的OTf化合物,然后进行Stille偶联,最后氧化得到**3**。最后分析Stille偶联的优势(条件温和)以及存在的问题(Sn试剂的毒性),引导学生讨论这一章所学的其它偶联反应,例如Suzuki偶联、Kumada偶联、



Stille偶联提供了一个制备方法

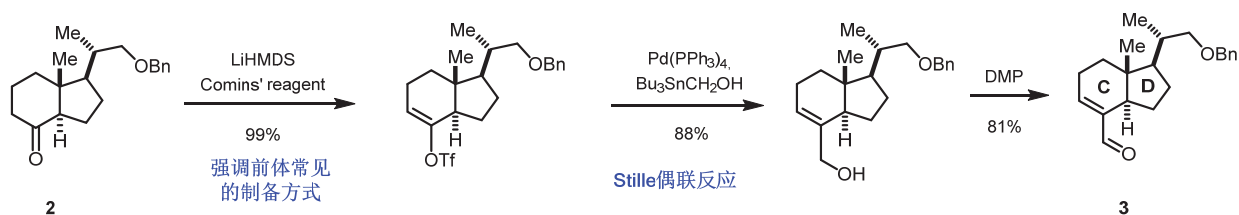


图1 Stille偶联合成实例思考

Negishi偶联是否可以替代目前的方案(前体是否容易制备)? 或者完全不用偶联反应是否也能实现2到3的转化? 鼓励学生进行深入的分析。总之, 在引导学生在充分了解这些偶联反应的基础上, 通过对这些偶联反应的对比, 深入理解这些反应的内在联系(机理类似)以及区别(前体制备的难易, 反应是否加碱), 实现学生综合解决问题能力的提升以及创新性思维的培养, 以期在将来的科研探索中能灵活运用这些反应。

3.2 Heck反应在microansamycin I和 alstrostine G合成中的应用

Heck反应在有机合成中, 特别是环系的构建中得到了广泛的应用。作者在这一节首先讲解了Heck反应的机理及其几种反应类型。Microansamycin I (4)属于microansamycins家族中的分子, 该家族中的分子具有一定生物活性(图2)。Sittihan等^[6]在2021年报道了关于该分子的五步首次全合成, 其中关键步用到了分子间Heck反应, 引导学生根据机理画出5和6生成可能的产物。在后续的汇总解析中, 再次引导学生关于Heck反应需要注意的问题: 一是区域选择性, 再是直接的产物是烯醇式, 是不稳定的官能团, 易异构化为醛式。

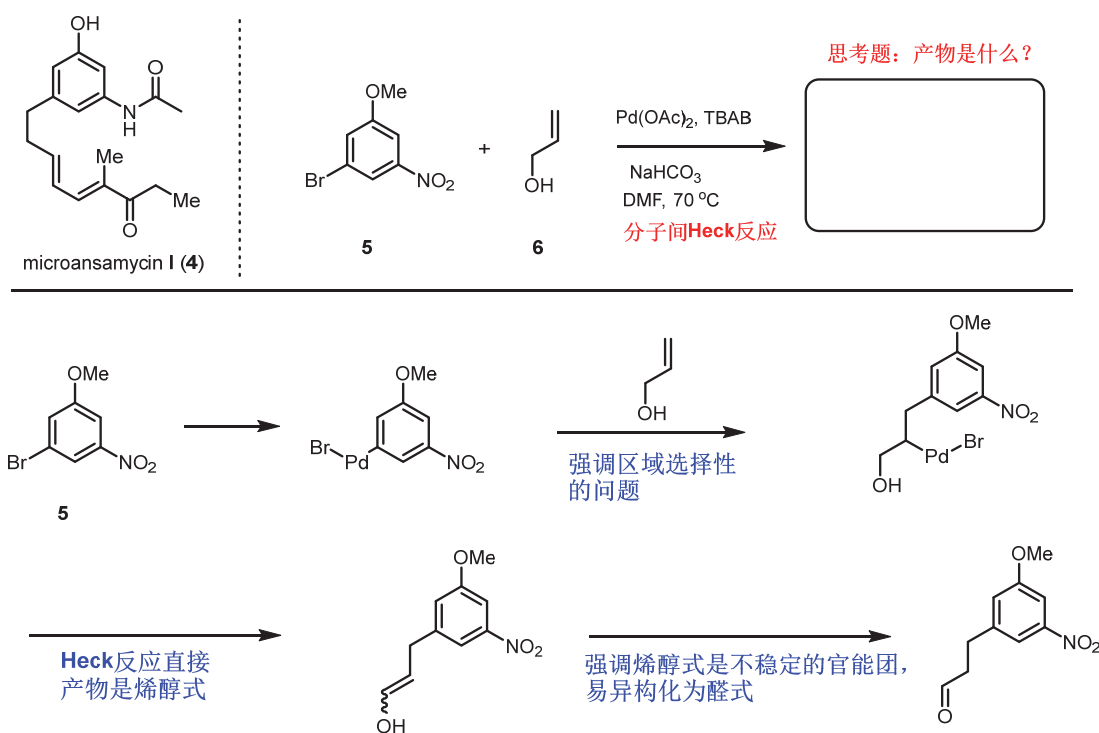


图2 Heck反应合成文献案例与解析

上面是分子间Heck反应的应用, 在作者自己的科研探索中, 曾用到了分子内Heck反应(图3)。Alstrostine G (7)是一种单萜吲哚生物碱, 其新奇的分子结构引起了作者的合成兴趣^[7]。作者设计从8开始用分子内Heck反应完成D,E环系的构建, 首先引导学生画出可能的产物。然后根据学生可能出现的问题, 结合作者在这一关键反应的探索经验, 强调三个问题: 1) 分子内反应是否也有区域选择性问题? 2) 反应是否有非对映选择性问题? 3) 改变烯基碘的构型得到什么产物? 这些问题中有的基础知识、基本原理问题, 有倾向性的答案; 有的是Heck反应本身解答不了, 需要借助分子模型或者计算化学, 找出合理的对于反应结果的解释; 有的只是实验结果, 利用现有的模型或理论还不好解释, 这些可能是探索新的知识、探索科研边界的契机。通过这些问题的深入分析, 强化学生对于基本理论的深入理解, 激发他们探索未解问题的好奇心。

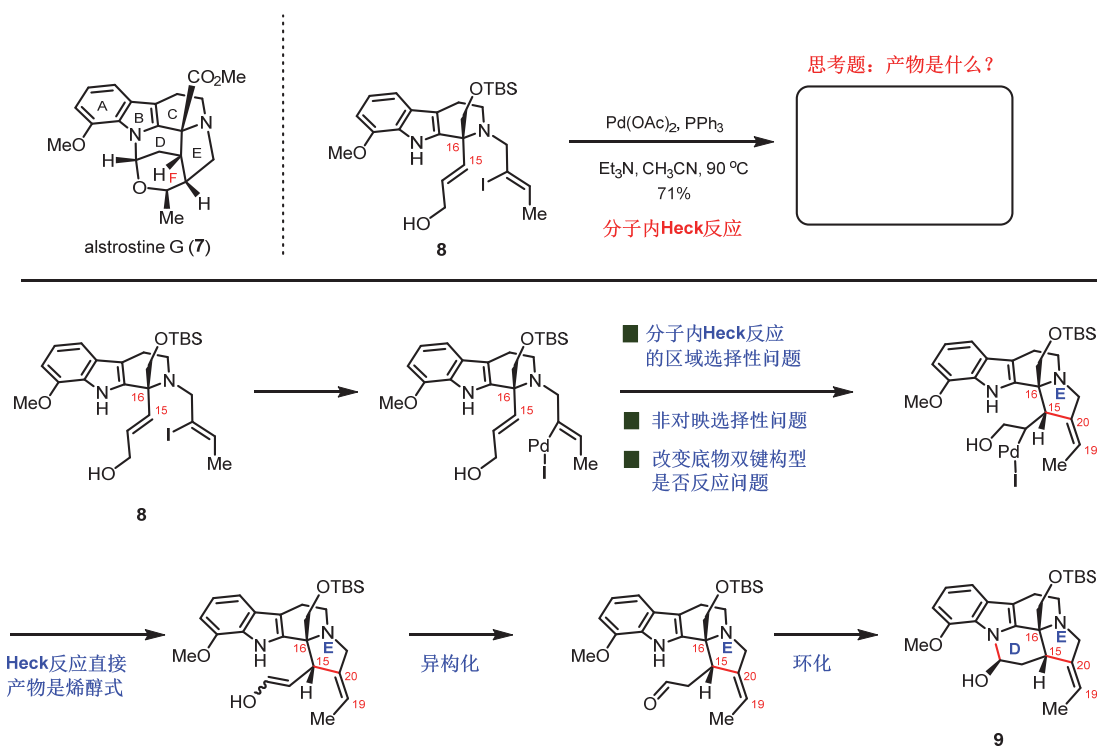


图3 Heck反应合成实例

3.3 烯化反应在蕊木属生物碱arboridinine合成中的应用

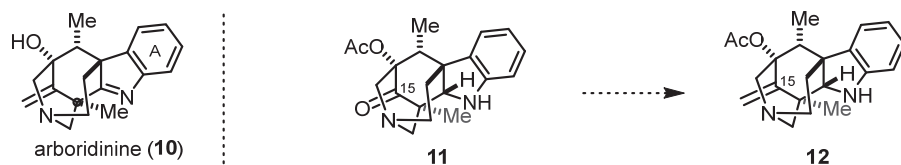
在烯化反应这一章中，作者介绍了各种烯化反应的类型，介绍了它们的区别，并用部分实例介绍了这些反应在文献上的应用。在作者对于蕊木属生物碱arboridinine (10)的合成^[8]中，碰到一个难题：11到12的烯化问题(图4)。这是一步看起来很简单官能团转化：把羰基转化为双键，属于教科书上讲过的经典反应。首先提问学生我们已经学过的烯化反应，考察是否掌握常见的Wittig、Julia、Peterson或HWE等烯化反应类型，然后告诉同学们这些反应在实际的科研中都碰到了困难。在实际的科研探索中，对于底物11，用大部分的烯化条件尝试得到不反应的结论，有的是生成副产物；甲基加成、消除的思路也得到副产物。然后启发学生利用所学知识，能不能创造性地解决科研中碰到的困难？这一步反应我们自己尝试了很长时间，最后解决问题的思路是，在分子间Peterson反应失败的情况下，创造性地把分子间Peterson反应变为分子内Peterson反应，克服底物本身的位阻，最终实现C—C键的连接、消除实现烯化反应得到13。这个科研实例想启发学生的是，一方面专业基础知识要扎实，对各种烯化反应的机理、类型、底物是否容易制备等有清晰的了解；另一方面，在尝试已有的烯化反应失败的情况下，如何根据失败的结果，分析可能的原因，从而创造性地找到解决问题的思路，最终实现天然产物的合成。

4 教学效果及学生评价

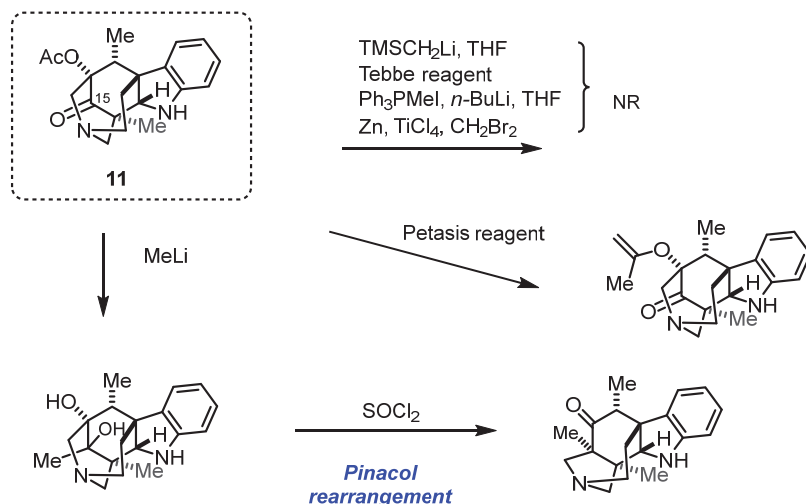
自2021年9月开课以来，已培养了2021–2023共3届学生，课程受到了学生的积极反馈。如表2所示，2021届学生整体上认可这门课程，给出了4.6203的教学评价分数(5分制)。但由于课堂时间有限，学生同时反映在消理解所学内容时会遇到困难，特别是涉及反应机理的内容，仍需要更多时间去理解。

通过学生的反馈，作者意识到教学目标与实际的教学效果有一定差距，有需要提高的地方。因此在接下来的教学中，如上所述，通过优化教学内容，采用高度互动的教学方法，并对前沿科学研

究教学案例库进行优化建设。2023届学生普遍评价较高，给出了4.9026分的教学评价分数。认为课堂内容及安排能够促使学生及时对相关知识深入理解，个人的相关能力得到了提升。另外，2023届学生也对作者高度互动的教学方法表示肯定，能进一步激发他们对合成化学的学习兴趣。



常见烯化反应的尝试结果：不反应或生成副产物



解决问题的方式：分子间Peterson反应变为分子内Peterson反应

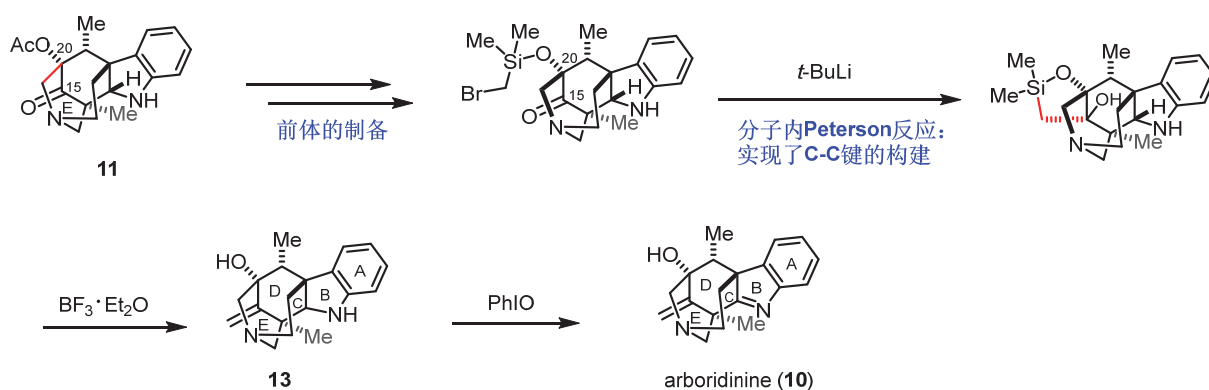


图4 烯化反应在莨菪木属生物碱arboridinine合成中的应用

最新一届学生对本门课程良好的教学评价以及评教分数的提高，说明通过课程内容的精心选择和教学方法的创新，我们成功地激发了学生的学习热情，扩展了他们的知识视野，并在多维度上提升了他们的问题分析能力，从而基本实现了课程的既定教学目标。

5 总结与展望

“重要人名反应在天然药物分子中的合成应用”是作者申请并获批的一门专业选修课，开课对

表2 教学效果及学生评价

年度及评教分	代表性评价
2021 评教分数: 4.6203	“老师认真负责, 教学严谨水平高, 我很认可该老师” “老师上课内容丰富, 课堂生动有趣, 善于引导学生, 是个值得敬重的好老师” “有点难, 所学课程涉及太多机理部分, 对上课内容的理解需要时间, 课程内容较多, 需要时间去理解”
2022	疫情期间学生放假, 没有学生评价
2023 评教分数: 4.9026	“教学在书面知识的基础上, 进一步扩大了教学的知识的深度及广度, 扩大了学生知识面, 并且多方面培养学生的思考问题的能力” “老师上课风趣幽默, 专业性强, 十分认真负责, 对待学生有耐心, 会及时对学生学习情况进行反馈” “课程内容丰富, 有许多有关一线科研的内容, 老师讲解生动, 态度认真, 课堂气氛活跃, 我们经常发言, 回答问题, 这门课让我了解了有关有机合成的前沿理论与内容, 收获很大” “老师认真负责, 讲课细致入微, 传道授业解惑水平高” “我的相关能力(如独立思考能力、解决复杂问题能力等)得到了提升”

象是华南理工大学化学与化工学院高年级本科生, 课程包含的知识点较多, 专业性较强。在作者多年的教学活动中, 根据教学效果及学生反馈, 不断从教学内容、教学方法、教学案例的选择上进行优化, 课堂氛围活跃, 拓展了学生的专业知识, 强化了学生解决复杂问题的创新性思维, 基本达到了本课程的教学目标。将来会在教学方法上会继续探索, 丰富教学手段, 为国家在合成化学方面培养更多的专业性后备人才。

参 考 文 献

- [1] 教育部关于深化本科教育教学改革 全面提高人才培养质量的意见. [2025-02-08]. http://www.moe.gov.cn/srcsite/A08/s7056/201910/t20191011_402759.html
- [2] 教育部关于一流本科课程建设的实施意见. [2025-02-08]. http://www.moe.gov.cn/srcsite/A08/s7056/201910/t20191031_406269.html
- [3] 赵温涛, 郑艳, 王光伟, 马宁, 黄跟平, 有机化学. 第6版. 北京: 高等教育出版社, 2019.
- [4] Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Background and Detailed Mechanisms.*; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2005.
- [5] Chen, P.; Wang, C.; Yang, R.; Xu, H.; Wu, J.; Jiang, H.; Chen, K.; Ma, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (10), 5512.
- [6] Sittihan, S.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *68*, 152945.
- [7] Zhang, N.; Wang, C.; Xu, H.; Zheng, M.; Jiang, H.; Chen, K.; Ma, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202407127.
- [8] Wang, C.; Pang, Y.; Wu, Y.; Zhang, N.; Yang, R.; Li, Y.; Chen, P.; Jiang, H.; Xu, X.; Kam, T.; *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (52), 26978.