

•教育专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201905082

www.dxhx.pku.edu.cn

“基础学科拔尖学生培养试验计划”中的有机模块化实验探索

郑啸^{1,*}, 阮永红^{1,2}, 周金梅^{1,2}, 郑锦丽^{1,2}, 魏爱琳^{1,2}, 姜海容^{1,2}, 林敏^{1,2,*}¹ 厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005² 厦门大学化学国家级实验教学示范中心, 福建 厦门 361005

摘要: 近年来, 我们以“拔尖创新人才培养建设项目”为平台, 对基础有机化学实验教学改革进行了多方的探索。从实验的目标、模块设计、模块构建以及经验教训与展望四个方面, 对“拔尖计划”有机模块化实验进行了探讨和反思。

关键词: 拔尖计划; 模块化实验

中图分类号: G64; O6

Exploration of Moduling Experiment of Organic Chemistry for “Top Talent Training Program”

ZHENG Xiao^{1,*}, RUAN Yonghong^{1,2}, ZHOU Jinmei^{1,2}, ZHENG Jinli^{1,2}, Wei Ailin^{1,2},
JIANG Hairong^{1,2}, LIN Min^{1,2,*}¹ College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, P. R. China.² National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, P. R. China.

Abstract: In recent years, some innovations have been explored in laboratory teaching of basic organic chemistry based on program of “Top Talent Training Program”. This paper discussed and reflected moduling experiment of organic chemistry for this Top Talent Training Program, including experiment objectives, moduling experiment design, conduct of moduling experiment, lessons and prospects.

Key Words: Top Talent Training Program; Moduling experiment

基础实验教学是大学理工科本科教学的重要内容, 是培养实践性人才的关键环节。面对当今科学技术的日新月异, 知识、信息的几何式增长, 大学基础教学(包括基础实验教学)的内容都加快了更新的频率, 以培养满足社会需求的人才, 同时也对教学的方式、方法提出了更新、更高的要求。厦门大学化学国家级实验教学示范中心基础化学实验(二)课程组承担了全校化学化工学院、材料学院、生命科学学院等九个学院本科生有机化学实验教学。从2011年开始, 该课程组以厦门大学承担的教育部“化学学科拔尖学生培养试验计划”(以下简称“拔尖计划”)为契机, 针对“拔尖班”学生进行基础有机实验教学改革实践, 建立了一套行之有效的基础有机化学实验进阶培养模式^[1]。在该模式中, 课程组增设了强化实验课程, 在对拔尖班学生进行专业有机实验提高培训的同时, 对基础有机实验课程模式进行了大胆的尝试, 应未来教学和科研发展的要求, 提出了构建基础有机模块化实验

收稿: 2019-05-30; 录用: 2019-06-13; 网络发表: 2019-06-24

*通讯作者, Email: zxiao@xmu.edu.cn; chemxm@xmu.edu.cn

基金资助: 2018年“基础学科拔尖学生培养试验计划”研究课题(20180709); 国家基础科学人才培养基金(J1310024)

(以下简称“模块化实验”)的设想。经过八年的探索,初步验证了以现代有机前沿课题为基础构建模块化实验的思路,至今,已完成了一个模块化实验,正在继续构建其他四个模块。为了能进一步完善该课程建设,我们决定对前期工作进行阶段性经验总结,从实验的目标、模块设计、模块构建以及经验教训与展望四个方面对“拔尖计划”有机模块化实验进行总结和反思;希望以此来推动课程的进一步革新,也希望就此“问道”于国内贤达、同仁,倾听八方回音。

1 模块化实验的目标

一直以来,我们在针对化学系和化学生物学系的基础化学实验(二)——有机化学实验的第二学期课程中,设置有“从苯甲醛出发的多步骤合成”实验^[2],包括了安息香缩合反应、安息香还原制备赤式 1,2-二苯基-1,2-乙二醇、安息香氧化制备二苯基乙二酮和二苯基乙二酮重排制备二苯基羟基乙酸等 4 个连续的实验,目的是让学生体验多步骤合成的过程。模块化实验首先就是对基础有机多步骤实验的提升,意图将现代有机合成的一些前沿研究方向引入基础有机强化实验中,精选一些适合基础实验教学的多步骤实验,让学生切实体验有机专业合成实验的全过程,从而对有机合成的科研工作有一个初步的感性认识。在此基础上,结合当前高等教育改革的要求,我们认为模块化实验的目标应包括教改目标和教学目标两个方面。

1.1 教改目标

根据教改的要求,模块化实验的教改目标应包括三点:(1) 使学生初步了解现代有机合成化学发展的前沿实践,激发学生对于现代有机合成研究的积极性和创造性;(2) 满足化学学科教学改革的需要,能以插件模式灵活参与新课程的设置,优化教学资源,满足不同层次教学的需求;(3) 满足教改学科交叉的要求,具有足够的扩展性,能方便地与其他学科的基础教学实验进行衔接组合。

1.2 教学目标

模块化实验作为基础有机合成实验的提高课程(目前是针对化学系“拔尖计划”学生开设的必修课程),其教学目标应是训练学生了解、掌握现代有机合成化学实验的基本技能和基础知识,包括:培养学生通过查阅文献拟定有机合成实验方案的初步能力;培养学生通过薄层层析技术跟踪有机反应进程,定性分析有机化合物的性质、纯度,确定柱层析分离的方案;培养学生掌握通过柱层析技术分离、纯化微量至小量的有机反应混合物;还要培养学生初步掌握有机化合物的现代分析鉴定技术。进一步,通过模块化实验使学生了解有机合成科研工作的一般思路,并对有机合成前沿课题和有机合成在交叉学科研究中的应用都有所了解。总之,模块化实验是培养化学专业学生初步了解、体验有机合成研究生阶段科研工作的重要实践环节。

2 模块化实验设计

为实现模块化实验既定的目标,我们首先规划了实验内容,然后设计了模块化实验的教学模式以及建立了课程评价体系,具体说明如下:

2.1 实验设计内容

模块化实验课程计划逐年引进有机合成的前沿研究课题,计划包括:(1) 路易斯酸催化汉斯酯参与的还原反应;(2) 手性 α -氨基酸催化的不对称反应;(3) 过渡金属催化的偶联反应;(4) 金属催化的自由基偶联反应;(5) 可见光催化的自由基反应。目前已成功引入第(1)和第(2)模块。课程只为学生提供实验指南和参考文献,不提供固定教材。

2.2 实验教学模式

为了实现让学生真实体验有机方法学研究过程的教学理念,模块化实验课程以分组、探索、数据共享的多样性模式取代基础实验课程中的步骤、结果既定的单一模式。在同一次实验中,将学生分组,尝试特定因素下的不同条件(例如在限定条件下尝试不同的催化剂或是溶剂对反应的影响),获取不同的结果,允许客观的“负面”结果,启发学生比较、思考和讨论。从而,通过一次实验完

成反应方法学研究中某一特定因素的优化。最终在一个模块的课程中完成对某一反应的条件优化和底物拓展研究,在数据共享支撑下每位学生都可完成一篇属于自己的研究论文(要求按照国内《有机化学》杂志投稿的模板提交正式的研究论文)。此外,模块化实验要求教师只对实验背景知识进行讲解;与学生讨论,帮助学生拟定实验方案;启发学生分析实验结果;对学生的研究论文做出评价。

2.3 课程评价体系

我们设计模块化实验的评价体系侧重于个体化评价,重点考查学生的执行能力和研究能力。在执行能力评价部分,实验课前,要求学生根据提供的专业合成文献预习了解实验原理、设计实验过程并提交实验方案(占总成绩的 20%);实验过程中,要求学生重点掌握通过薄层层析技术跟踪、分析反应过程,并结合柱层析分离纯化反应产物的有机合成专业技能(占总成绩的 20%)。在研究能力评价部分,重点考查学生对各组实验数据的收集、整理、分析和总结,主要考查学生研究论文的逻辑性、规范性和完整性(占总成绩的 60%)。

3 模块化实验构建

我们从 2013 年正式启动模块化实验,由于一开始经验不足,用了五年时间尝试引入第一个模块“路易斯酸催化汉斯酯参与的还原反应”。在此基础上,2018 年开始引入第二个模块“手性 α -氨基酸催化的不对称反应”,后续计划以每两年引进一个模块的速度完成模块化实验的阶段性构建。对于模块化实验的具体实施过程,我们以已完成的第一模块为例说明如下。

3.1 “路易斯酸催化汉斯酯参与的还原反应”模块化实验内容

第一模块是路易斯酸催化汉斯酯参与的还原反应,我们设计考查了查耳酮类 α,β -不饱和酮在汉斯酯参与下的 1,4-还原反应。汉斯酯是一类重要的,通过仿生方式设计发展的有机还原剂^[3,4],其模仿了生命过程中基于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD, 辅酶 I)的还原态(NADH)的生物脱氢还原机制,可通过类似的负氢离子还原机理,在路易斯酸催化活化查耳酮的条件下,实现查耳酮的 1,4-还原,得到苯基苯乙基酮化合物(图 1)。目前,在文献报道中,化学当量的四氯化钛(TiCl_4 , 1.2 当量)/无水四氢呋喃是促进该反应的最佳条件^[5]。但四氯化钛是一个对水十分敏感的试剂,无水四氢呋喃的处理需要用到金属钠,这在实际操作上都比较复杂,也较难在基础教学实验条件下实现。模块反应设计以空气中较为稳定的路易斯酸替代四氯化钛,筛选合适的溶剂,实现查耳酮的 1,4-还原。

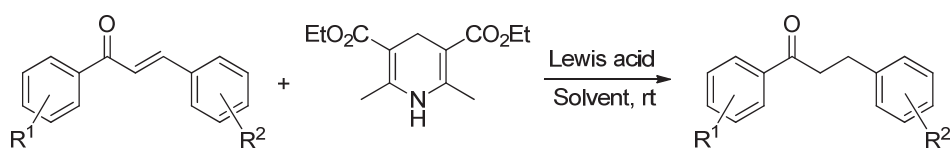


图 1 路易斯酸催化汉斯酯还原查耳酮的反应

实验内容包括:

(1) 汉斯酯 1,4-二氢吡啶的合成: 以乙酰乙酸乙酯、碳酸铵和乌托品为原料,水溶液中加热制备汉斯酯(图 2)^[6]。

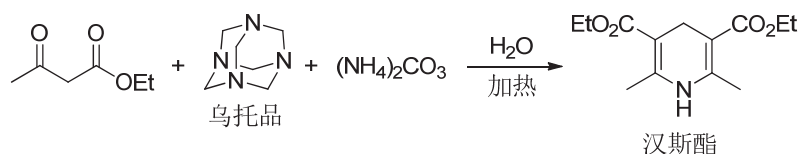


图 2 汉斯酯 1,4-二氢吡啶的合成方法

(2) 不同路易斯酸催化汉斯酯还原查耳酮制备苯基苯乙基酮的反应研究：以四氢呋喃为溶剂，考查不同路易斯酸对汉斯酯还原查耳酮反应的影响，将学生分为 7 组，分别以 1 当量的氯化锌(ZnCl_2)、三氟甲烷磺酸镁($\text{Mg}(\text{OTf})_2$)、三氟甲烷磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)、三氟甲烷磺酸锌($\text{Zn}(\text{OTf})_2$)、三氟甲磺酸铈($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)、三氟甲磺酸镧($\text{La}(\text{OTf})_3$)、三氟甲磺酸铪($\text{Yb}(\text{OTf})_3$)为路易斯酸，室温下搅拌反应。

(3) 不同溶剂中路易斯酸催化汉斯酯还原查耳酮制备苯基苯乙基酮的反应研究：以三氟甲磺酸铈($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)为路易斯酸，考查不同溶剂体系($0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对汉斯酯还原查耳酮反应的影响，将学生分为 7 组，分别以乙醚、叔丁基甲基醚、乙腈、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯和乙醇为溶剂(所有溶剂采用普通干燥剂预处理)，室温下搅拌反应。

(4) 路易斯酸催化汉斯酯还原取代的查耳酮制备取代的苯基苯乙基酮(分 7 组)：以三氟甲磺酸铈($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)为路易斯酸，叔丁基甲基醚为溶剂，将学生分为 7 组，考查不同取代的查耳酮(4'-氟查耳酮、4'-甲氧基查耳酮、4'-氯查耳酮、4-氟查耳酮、4-甲氧基查耳酮、4-氯查耳酮、4,4'-二氯查耳酮)在优化条件下的还原反应。

(5) 路易斯酸催化汉斯酯还原靛红为 3-羟基-2-吡咯酮：拓展最优反应条件下的适用反应，以三氟甲磺酸铈($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)为路易斯酸，叔丁基甲基醚为溶剂，考查汉斯酯还原靛红为 3-羟基-2-吡咯酮的反应(图 3)。

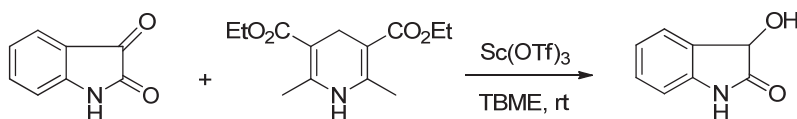


图 3 路易斯酸催化汉斯酯还原靛红的反应

3.2 “路易斯酸催化汉斯酯参与的还原反应”模块化实验结果总结

通过该模块化实验的实践，学生在具体实验探索和个性化培养方面都取得了一定的成绩。

研究结果总结：(1) 通过学生查阅文献^[6]，发现在敞口条件下，汉斯酯虽然在诸如乙醇、二氯甲烷等极性溶剂中容易被空气氧化，但在水中却具有较高的稳定性，从而尝试以水为溶剂加热反应，优化了汉斯酯1,4-二氢吡啶的合成，大大缩短了反应时间(由室温的3天缩短至加热70 °C 反应3 h)，产率可高于90%。(2) 通过对路易斯酸和溶剂的筛选，发现了最佳的催化剂为三氟甲磺酸铈($\text{Sc}(\text{OTf})_3$)，经学生建议，进一步优化为0.5当量)，最佳溶剂为叔丁基甲基醚($0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)，反应可在普通无水条件下顺利进行，产率不低于文献报道^[5]。可以说我们的研究结果实现了对文献报道的超越，具有一定的科学价值。

学生个性化培养：(1) 通过分组实验，让学生体会真实科研中的“喜怒哀乐”，并认识自身的科研兴趣和能力；(2) 允许学生根据自己的理解来完成特定的实验，重客观、轻结果，激发学生的探索热情；(3) 在规定论文模版的前提下，允许学生自由组织实验素材，自由思考和讨论，提交个性化的研究论文，从而可对学生的科研潜质有一个直观的评价。

4 经验、教训和展望

课程组对模块化反应进行近七年的探索，取得了一些成效，主要包括四个方面：(1) 探索建立了将有机化学前沿课题转化为基础教学实验的途径和方法，建立了灵活有效的评价体系；(2) 在模块化实验中切实进行了一些科学问题的研究，激发了学生对有机合成实验的兴趣；(3) 通过模块化实验的探索，对实验教学中学生的个性化培养进行了积极的探索，取得了较好的效果；(4) 课程组目前已将第一模块的实验推广至“基础化学实验(二)——有机化学实验”课程，实现了对原有多步骤实验

课程的更新。

在模块化实验的实践过程中,我们也遇到许多的挑战,总结起来主要有三点经验教训值得特别注意:(1)专业化的有机实验往往对试剂的质量要求较高,在教学准备中既需要充分考虑试剂的质量,也需要控制实验教学的成本,这需要通过预实验来充分论证,对教辅人员提出了较高的要求。(2)分组实验会带来许多不确定因素,不同组的实验进度和结果可能都有差别,要在有限的教学时间内完成既定的实验目标,需要事先充分考虑整个实验的可能因素,控制好总体的实验进度,维持好实验秩序,确保实验的安全。(3)学生操作水平的不同带来实验结果是否可靠的问题,这需要在前期实验中就进行诸如实验后处理和柱层析纯化操作的培训(为此,我们已在“基础化学实验(二)——有机化学实验”课程中加入相应的操作训练),也需要在分组时尽量按学生的实验水平均衡分配各组成员。

模块化实验教学给我们的有机实验教学带来了许多积极的挑战,也为我们提供了宝贵的教学改革实践平台。因教学改革在学科交叉上的要求,未来具有学科交叉拓展性的实验教学成为必然趋势。为此,在今后的实验内容上,我们计划针对实验结果的分析和应用选择合适的前沿课题进行转化,在实验设计上主动尝试与分析、催化、材料、化学生物学等基础实验教学进行衔接,从而面向整个化学学科,构建更为完善的模块化实验体系。

5 结语

本文所论及的有机模块化实验,是在化学化工学院近七年“拔尖计划”有机化学实验教学探索的基础上,针对教学改革的未来需求,初步构建的基础有机化学实验课程新体系。在新时期教学改革的浪潮下,我们希望这朵“有机模块化实验”的浪花能够起到抛砖引玉的作用,也希望国内教学“一线”的同仁们能为我们批评指正,帮助我们在今后的教改实践中进一步完善和提高。

参 考 文 献

- [1] 郑啸,阮永红,周金梅,郑锦丽,姜海容,林敏. 大学化学, **2017**, *21* (9), 10.
- [2] 林敏,周金梅,阮永红. 小量—半微量—微量有机化学实验. 北京: 高等教育出版社, 2010: 202–209.
- [3] You, S. L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 820.
- [4] Zheng, C.; You, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498.
- [5] Che, J.; Lam, Y. L. *Synlett* **2010**, *16*, 2415.
- [6] Nomura, M.; Nakata, S.; Hamada, F. *Chem. Soc. Jap.* **2002**, *2*, 141.