



现代测试技术及分子模拟在假紫罗兰酮合成教学改革中的探索

张春春¹, 付海燕², 王晓燕¹

(1. 四川大学分析测试中心, 成都 610064; 2. 四川大学化学学院, 成都 610064)

摘要: 针对当前高等学校有机化学实验课程教学中普遍存在的教材老化、教学模式刻板, 学生对实验条件、过程和原理缺乏准确的理解及对产物没有综合解析的能力等问题, 探索将有机合成、现代测试技术及计算化学等课程相结合的教学模式。文章以假紫罗兰酮合成教学为例, 利用核磁共振等仪器及分子模拟引导学生解析产物结构, 正确理解反应机理及如何有效控制反应条件, 以期加强基础有机化学实验和各学科的衔接, 逐渐培养学生严谨的科学态度及综合的科研能力。

关键词: 有机化学实验; 教学模式; 现代测试技术; 分子模拟

中图分类号: O6-33

文献标志码: A

DOI: 10.12179/1672-4550.20200324

Exploration for Teaching Reform of Modern Testing Technology and Molecular Modeling in Pseudoionone Synthesis

ZHANG Chunchun¹, FU Haiyan², WANG Xiaoyan¹

(1. Analytical & Testing Center, Sichuan University, Chengdu 610064, China;

2. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: In response to the problems currently existing in the organic chemistry experiment course, such as the outdated textbooks and teaching model, inaccurate understanding of experimental conditions, processes and principles, and the lack of comprehensive analysis ability of products, this paper explores the teaching model that incorporates organic synthesis, modern testing technology, and computational chemistry. In the teaching of pseudoionone synthesis, the students are guided to verify the product structure, understand the reaction mechanism correctly and learn to control the reaction conditions effectively with the help of nuclear magnetic resonance instrument and other instruments and molecular simulation. It is aimed to reinforce the connection between basic organic chemistry experiments and various disciplines, and gradually cultivate students' meticulous attitude and comprehensive research ability.

Key words: organic chemistry experiments; teaching and learning model; modern testing technology; molecular modeling

近年来, 我国在高等教育的课堂教学和实践教学等方面进行了很多的探索^[1-2], 在教材的编撰以及教学模式和理念的创新方面也取得了很多的成就^[3-4]; 在国外, 很多学校已经将仪器分析和计算化学融入了本科的基础教学中^[5-7]。但我国高等院校的化学教学中的有机化学实验课程, 仍然有以下两个问题亟待解决: 一方面存在教学以“灌输式”模式为主的问题, 无助于学生灵活运用理论知识解决实际问题的能力和创新意识培养; 另一方面, 由于学时有限, 无法对合成实验的过程及产物进行严格的检测, 实验结果往往停留在简

单地对颜色、形态、熔点、沸点等表观物理量的观察, 导致老师对学生成绩的评定缺乏标准, 没有统一性。以上两个问题在一定程度上影响学生对这门课程的认知, 学习积极性不能激发, 很难实现教与学的相互促进。有机化学实验课程是我国高等院校化学教学的重要组成部分之一, 其目的不仅在于让学生验证巩固课堂上学到的基础理论, 还要能够培养他们的动手能力、综合分析和解决问题的能力^[8]。当前国家对各大高校的教学科研经费大量投入, 使得各种用于教学的仪器设备非常齐备^[9-10]。如何将这些先进的科学仪器融入到

收稿日期: 2020-07-13; 修回日期: 2020-09-30

基金项目: 四川大学实验技术项目(SCU201212)。

作者简介: 张春春(1978-), 女, 博士, 高级实验师, 主要从事核磁共振和计算化学方面的研究。

通信作者: 王晓燕(1980-), 女, 博士, 实验师, 主要从事核磁共振方面的研究。E-mail: 21544340@qq.com

本科教学中, 让学生在本科阶段就能真正去接触这些测试仪器, 学会对数据的分析, 解决实验中可能出现的问题, 开阔视野, 培养自身思考的能力, 激发科学研究的兴趣, 将成为本科基础化学教学的重要研究课题。在文献 [11] 中, 学生利用柠檬醛与过量的丙酮在稀氢氧化钠水溶液存在下相互作用生成假紫罗兰酮, 这一实验可以帮助学生理解羟醛缩合反应(Aldol)的机理。假紫罗兰酮(Pseudoionone)是制备花香型、木香型 β -紫罗兰酮(Ionone)的重要原料, 也是合成维生素 A、维生素 E、 β -胡萝卜素、斑蝥黄素和番茄红素的重要中间体。

柠檬醛为 α , β -不饱和醛, 理论上在不同的反应条件下与丙酮会有多种反应可能性, 比如羟醛缩合反应, 1,4-Michael 加成反应, 同时柠檬醛还可能发生自身的缩合反应。文献 [11] 提出因 β -位甲基取代的位阻效应, 不容易发生 1,4-位的加成, 反应主要为羟醛缩合反应, 虽然甲基有一定的位阻效应, 但其大小能不能影响此反应进行的方向还需提供确切的理论支持。从教学的角度来讲, 教师应引导学生进行思考如下 3 个问题:

1) β -位甲基取代位阻效应是否将导致羟醛缩合反应产物的生成;

2) 如何判断羟醛缩合反应产物的立体结构, 顺式还是反式或者二者的混合物;

3) 为什么反应要在大量的丙酮溶液中进行, 是否如文献 [11] 所言在丙酮大量存在下缓慢滴加柠檬醛可有效避免柠檬醛自身缩合的副产物生成。

探索这些问题的过程可以加深学生对羟醛缩合反应机理的理解, 同时也能培养学生思考和探究其他化学反应机理的能力。但在现行的教学实践中, 学生对反应产物的定性仍以通过观察表现的物理形态为主, 这造成了教与学的严重脱节。现今国内科研机构核磁共振谱仪已经大量普及, 核磁共振技术已成为监测有机化学反应进程, 鉴定未知化合物结构的常规手段; 在本科生有机教学实验中应逐渐增加波谱分析的比例。同时, 分子模拟也越来越多地纳入有机合成化学研究中^[12-14], 相应的在以观察、引导和探究为指导思想的本科基础有机实验教学中, 引入计算机模拟分子稳定构型及反应机理可使学生从分子原子层面深刻理解反应过程, 更积极参与实验操作, 为今后的科研做准备。四川大学已经给本科生开设了计算化

学课程, 系统讲解了如何利用量子化学软件模拟有机化学反应机理的手段和方法, 因此本文中所提及的量子化学计算方法及流程对本科生而言并不陌生。但可惜的是在之前的教学过程中, 有机化学、有机化学实验、现代仪器分析和计算化学之间并没有形成良好的互动。这里, 我们将学生在实验室合成纯化出的假紫罗兰酮进行红外波谱, 核磁共振 ^1H , ^{13}C 及 ^1H - ^{13}C 相关二维谱等检测, 辅以分子模拟帮助学生理解柠檬醛与丙酮进行羟醛缩合反应的条件及机理。在实验中, 学生按照操作步骤最后减压蒸馏出淡黄色液体产物, 再根据核磁共振 ^1H , ^{13}C , DEPT135 和 ^1H - ^{13}C 相关谱图指认产物的结构。根据物理化学中动力学理论可知, 反应需要克服一定的活化能垒才能进行, 因此一般认为反应难易可以由反应的活化能垒定量地给出。于是那些仅凭实验手段不能得到的相关信息, 以及无法从原子分子尺度得到相应的成键或断键的过程, 都可以利用基于量子化学基础理论的计算化学来得到解决。从原理上说, 通过建立反应体系的薛定谔方程, 以分子轨道理论为基础, 获得反应前后的体系的变化, 同时计算相关反应过程的过渡态结构, 得到反应活化能, 从而有效地预测反应产物; 利用计算化学手段来研究化学反应可通过可视化软件, 形象直观地展示反应中间体和反应机理^[15]。本文期望通过这一实验教学思路的建立促进化学专业多课程间的良好互动, 形成教学相长的氛围, 同时也能够加深学生对于专业知识的理解和应用, 拓宽学生的思维范式。

1 实验步骤

将丙酮 30 g (0.52 mol) 和 45% 氢氧化钠加至 250 mL 三口瓶中, 搅拌下升温至 50℃, 滴加柠檬醛控温 50℃, 反应 2 h。在反应混合液中加 50% 乙酸中和有机层调节 pH 值为 5, 蒸馏出过量丙酮, 在残余液加 20 mL 10% 食盐水洗涤, 萃取出有机层, 减压蒸馏得到淡黄色产品。产品通过 GC-MS、FTIR 红外光谱、NMR (^1H 、decoupled ^{13}C 、DEPT135 及 ^1H - ^{13}C HSQC 相关谱在氘代氯仿溶剂中检测) 进行定性分析; 通过高斯 09 软件, 选取 M06-2X 泛函和标准 6-31+G(d,p) 基组优化两个反应途径的过渡态结构以得到相应的反应能垒。学生实验报告包括合成试验步骤, 简要的谱图分

析, 以及谱峰的归属指认。

整个实验可分配 3 节实验课(12 个课时)完成, 包括实现以下几个目标:

1) 按步骤合成分离产物(4 个课时);

2) 采集产物的红外及核磁共振数据(^1H , ^{13}C , DEPT135 及 ^1H - ^{13}C 相关二维谱图), 确认产物结构及产率(4 个课时);

3) 利用分子模拟软件得到反应过渡态、中间体和产物的优化结构;

4) 利用实验及理论数据分析混合物的组份(4 个课时)。实验结束后, 学生完成实验报告分析实验数据, 解析波谱, 提出反应机理, 解释在合成假紫罗兰酮过程中丙酮大量存在的必要性, 理解为什么羟醛缩合反应产物是主要产物。

2 结果与讨论

合成实验完成, 学生都能得到淡黄色液体产物, 产物通过质谱、红外光谱及核磁共振检测进行结构确认。ESI-MS 结果得到在正离子扫描模式下出现 m/z 为 193 的准分子离子峰, 如图 1(a) 所示, 推断产物分子量为 192, 应为羟醛缩合产物。从红外光谱分析可观察到乙烯基 $\text{C}=\text{H}$ 在 3010 cm^{-1} 处的伸缩振动, 脂肪族 $\text{C}-\text{H}$ 在 $2867\sim 2955\text{ cm}^{-1}$ 处的伸缩振动, 以及 $\text{C}=\text{C}$ 在 1640 cm^{-1} 附近的伸缩振动, 因 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动与之重合, 出现多个吸收峰, 有顺反异构体的可能; 另外在 970 cm^{-1} 处有一个显著的二取代 $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 变形振动和 840 cm^{-1} 处小的三取代 $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 变形振动信号, 如图 1(b) 所示。结合核磁共振氢谱, 对氢去耦碳谱及碳氢直接相关 HSQC 二维谱图, 我们观察到这个看似纯品的产物实质是由一对顺反异构体组成, 这一结论从 ESI-MS 和红外光谱很难区分出来。但在核磁共振谱图中我们很容易可以看到氢谱的高场区域谱峰裂分比单一构象复杂, 更重要的是在宽带去氢偶的碳谱中碳的数量是目标产物的两倍; 特别是从 HSQC 及 DEPT135 谱图中清楚地观察到产物四组仲碳都是两两成对, 3,4,5,9-位氢都分别对应两组一键相连的碳原子, 如图 1(c)~图 1(e) 所示。核磁共振检测可以明确生成的假紫罗兰酮为顺反异构体。这是因为市售的柠檬醛一般为 α -、 β -异构体的混合物, 两者占总量的 97% 左右, 如果要制备单一异构体的产物可以先将柠檬醛纯化再进行反应。

我们利用质谱、红外光谱及核磁共振谱的实验证明反应按羟醛缩合反应进行, 但并不能回答为什么 1,4-Michael 加成反应产物不能产生, 以及丙酮除了直接参与反应外, 为什么实验要强调在大量丙酮溶液中进行等问题。计算化学辅助有机化学合成, 可形象生动地展示分子立体结构, 反应进行的中间体并计算其活化能, 从分子及原子尺度解释实验无法解释的问题。接下来我们通过简单的计算化学从微观角度讨论反应设定的条件。首先, 柠檬醛和丙酮从结构上可以进行两类反应: 一是羟醛缩合反应, 二是 1,4-Michael 加成反应。由于加成反应的位点不同, 能够得到不同的反应产物。虽然此实验条件下该反应的主要产物为羟醛缩合反应产物, 但从分子结构出发, 用 β 位的位阻效应来解释羟醛缩合反应为主要反应是非常牵强的。我们通过计算化学, 模拟相关反应的反应能垒, 能垒较低的途径将是优势反应途径。此反应中羟醛缩合反应和 1,4-Michael 加成反应的过渡态所对应的反应物体系是一样的, 我们只需要比较相关途径的过渡态的能量即可。采用密度泛函理论, 选取 M06-2X 泛函和 6-31+G(d,p) 标准基组, 首先在气相下优化两个反应途径的过渡态, 最终结果用振动频率计算验证(即有且仅有一个虚频表示为过渡态); 其次在连续极化介质模型(PCM)中, 以丙酮为溶剂, 计算过渡态的能量, 相关的计算结果在表 1 中显示(表中 $TS_{1,2}$ 为羟醛缩合反应过渡态, $TS_{1,4}$ 为 1,4-Michael 加成反应过渡态)。相对应的两个过渡态结构如图 2 所示。显然可以看出, 在气相下反应时, 羟醛缩合反应的过渡态能量还高于 1,4-Michael 加成反应的过渡态能量, 意味着羟醛缩合反应的能垒高于 1,4-Michael 加成反应, 产物应以 1,4-Michael 加成为主, 显然 β 位阻效应无法解释这一现象。但当反应在丙酮溶剂中进行时, 羟醛缩合反应途径的过渡态能量明显比 1,4-Michael 加成反应途径的能量降低了 0.0054 hartree (约为 3.4 kcal/mol), 所以这个反应的途径主要决定于丙酮的溶剂化效应而非 β 位甲基的位阻效应。经过这样简单的计算让学生深刻地理解了在这个反应中溶剂丙酮对于反应产物的调控作用, 同时也告诉我们不能简单地凭借分子结构的特点想当然地推断立体选择性或者空间位阻效应对于产物的影响。

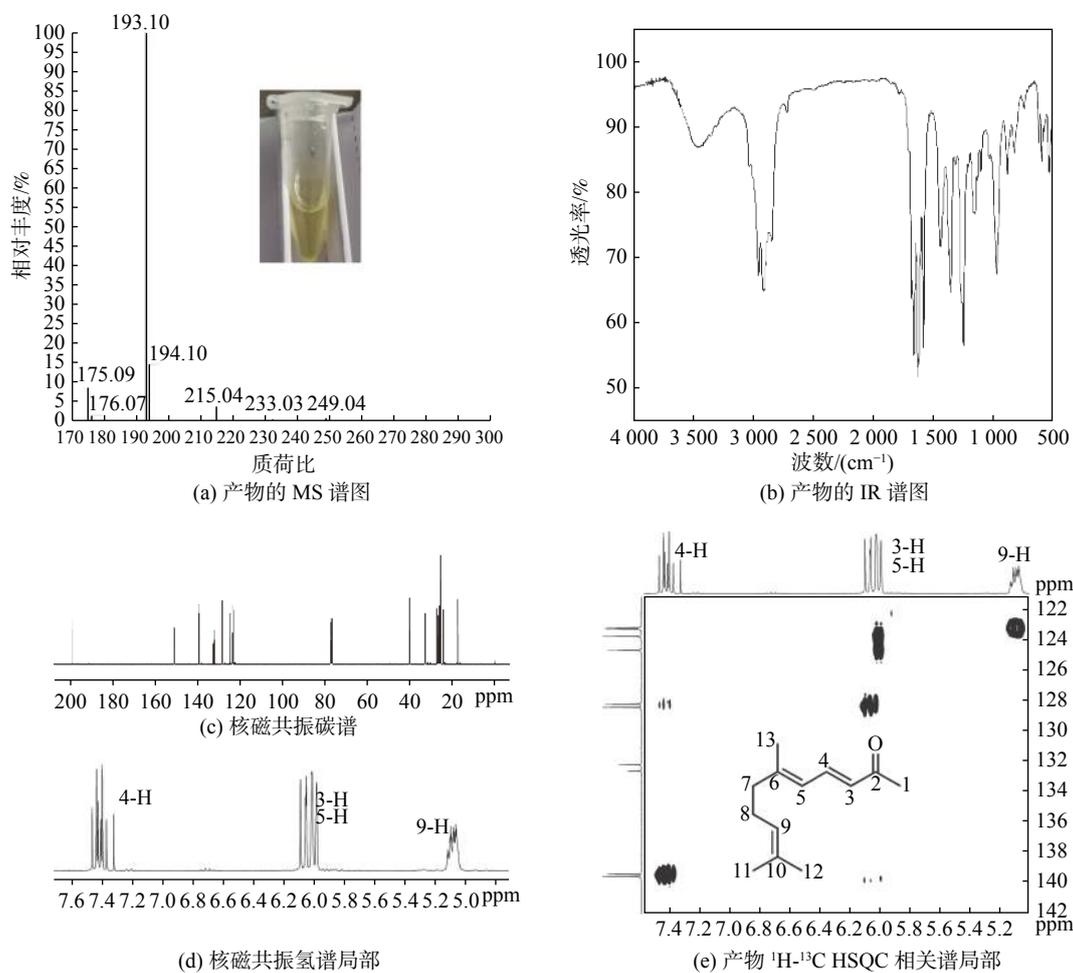


图1 相关谱图

表1 在 M06-2X/6-31+G(d,p)计算水平优化的过渡态能量(单位: hartree)

过渡态(TS)	气相反应	PCM(丙酮溶液)	虚频/cm ⁻¹
TS _{1,2}	-658.18069553	-658.26165729	127.52i
TS _{1,4}	-658.18304762	-658.25627030	214.45i
E=(E _{1,2} -E _{1,4})	0.00235209	-0.00538699	-

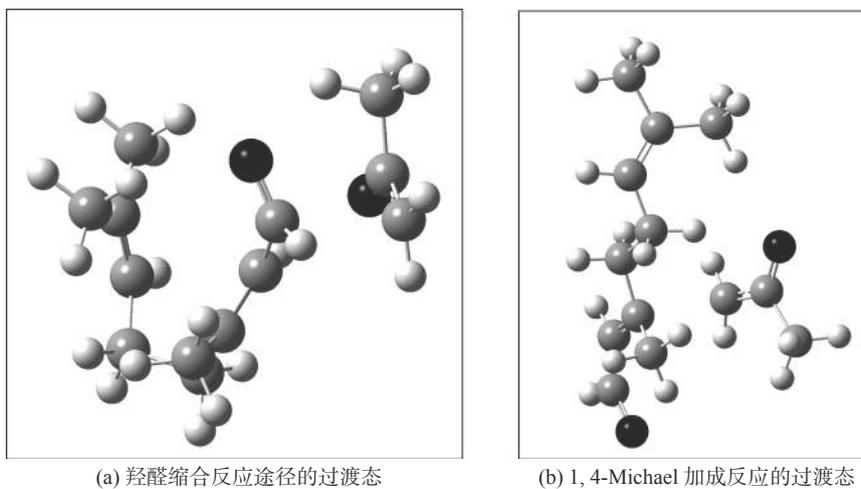


图2 在 M06-2X/6-31+G(d,p)计算水平优化的两个过渡态

3 结束语

新时代高等学校化学实验教学的目的在于教授学生基本的实验操作, 还应努力实现教学相长的教学模式以及培养具有基本科研能力的本科生。本文以文献 [11] 中假紫罗兰酮的合成为例, 探索如何将现代仪器分析、计算化学模拟和有机合成等融合的教学方法。在按照现有教学大纲完成合成实验后, 我们建议针对相关产物结构分析和反应机理增加 2~3 个课时, 其中现代仪器分析仪器包括质谱、红外和核磁共振谱分析产物的结构, 而分子模拟则用来理解加成反应选择性机理。我们的研究表明 β -甲基并非是反应选择性羟醛缩合反应的主要原因, 而丙酮作为此反应的溶剂及反应物才是加成位点选择性的决定性因素。我们希望通过这样一种严谨的科学实验教学方法, 培养具有独立思考能力的综合发展的科研后备力量, 真正让基础有机实验科学起到巩固理论知识、提高学生创新性思维的作用。

参考文献

- [1] 林沛和. HNMR在本科基础有机化学实验教学中的应用[J]. *实验室研究与探索*, 2005, 24(6): 76-77.
- [2] 吕晓庆, 刘国强. 药学专业有机化合物波谱解析课程实训教学探索[J]. *药学教育*, 2017, 33(3): 72-75.
- [3] 李静, 房川琳, 阳萌, 等. 同分异构体的合成、分离和波谱解析实验教学设计[J]. *实验科学与技术*, 2017, 15(3): 74-78.
- [4] 李颖, 吴凯群, 袁茂林, 等. 有机化学设计实验的实践与探索[J]. *实验科学与技术*, 2019, 17(3): 121-123.
- [5] SCHUSTER M L, PETERSON K P, STOFFREGEN S A. Isobutylene dimerization: A discovery-based exploration of mechanism and regioselectivity by NMR spectroscopy and molecular modeling[J]. *J Chem Educ*, 2018, 95(6): 1040-1044.
- [6] MIAO H, OTSUKI A L, BECKETT J O, et al. Demonstrating more realistic research outcomes to undergraduates in the organic teaching lab: Separation of product mixtures, structure analysis, and mechanistic inquiry[J]. *J Chem Educ*, 2020, 97(2): 528-532.
- [7] YENNIE C J, HOPSON R, HESS K M. Quantifying the product distribution of a chemical reaction by ^1H NMR spectroscopy: A cooperative learning approach for the undergraduate organic chemistry laboratory[J]. *J Chem Educ*, 2017, 94(9): 1383-1387.
- [8] 尹彦冰, 苏国强. 关于有机化学实验教学改革的探讨[J]. *高师理科学刊*, 2007, 27(1): 85-87.
- [9] 刘渝萍, 周小元, 张红菊, 等. 高校大型仪器开放共享平台的多元化建设[J]. *实验室研究与探索*, 2018, 37(2): 285-288.
- [10] 何亚群, 刘怀宇, 谢卫宁, 等. 探索大型仪器开放共享对提高理工科大学生创新能力的新途径[J]. *实验室研究与探索*, 2019, 38(8): 261-265.
- [11] 王玉良, 陈华. 有机化学实验[M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 2014.
- [12] 孙伟明, 张倩, 李光文, 等. 量子化学计算辅助化学教学的探索与实践[J]. *化学教育*, 2017, 38(4): 21-25.
- [13] 孟素慈, 陈敏, 谢吉民. 量子化学计算软件在大学化学教学中的应用[J]. *教育教学论坛*, 2016(50): 176-179.
- [14] TANTILLO D J, SIEGEL J B, SAUNDERS C M, et al. Computer-aided drug design for undergraduates[J]. *J Chem Educ*, 2019, 96(5): 920-925.
- [15] JIA F Y, YIN C Z, ZENG Y, et al. Mechanism of direct C-H arylation of pyridine via a transient activator strategy: A combined computational and experimental study[J]. *J Org Chem*, 2018, 83(17): 10389-10397.

编辑 张莉