



核磁共振实验教学的改革与实践

王晓燕, 张春春

(四川大学 分析测试中心, 成都 610064)

摘要: 传统的核磁共振课程多采用课堂理论授课的教学模式, 很少涉及实验教学。而仅从理论上教授原理和方法, 难以达到预期的教学效果。四川大学分析测试中心开设了为期一学期的以实践为主的核磁共振技能培训课程, 采用了分层次开放式教学、理论知识贯穿在实践中学习, 注重样品分析实践, 强化核磁共振的应用训练, 引入研究性教学实验, 学生主体、团队协作等改革方式。这种实践教学模式可以提高学习的积极性和主动性, 全面提高综合实践能力。

关键词: 核磁共振; 波谱分析; 技能培训; 实践教学

中图分类号: O6-33

文献标志码: A

DOI: [10.12179/1672-4550.20200436](https://doi.org/10.12179/1672-4550.20200436)

Reform and Practice of Nuclear Magnetic Resonance Experimental Teaching

WANG Xiaoyan, ZHANG Chunchun

(Analytical and Testing Center, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: The traditional nuclear magnetic resonance (NMR) class mainly adopts theory-based classroom teaching, which rarely involves experimental teaching. In addition, it is difficult to achieve the expected teaching effect on the principles and methods of NMR only by theoretical teaching model. The Analytical and Testing Center of Sichuan University has offered a one-semester practical course on NMR skills training, on which the hierarchical open teaching is applied, theoretical knowledge is accompanied by practical learning, sample analysis practice is emphasized, NMR application training is strengthened, research-oriented teaching experiment is introduced, student-centered and team cooperation are implemented, among others. The practice teaching model can improve the enthusiasm and initiative of learning and improve their comprehensive practical ability.

Key words: nuclear magnetic resonance; spectrum analysis; skills training; practice teaching

核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)是研究物质结构非常重要的一个工具。由于核磁共振能够提供分子的化学结构和分子动力学的丰富信息, 已成为分子结构解析和物质的理化性质表征的常规技术手段。目前已在化学、高分子、生物、医药、食品、物理等多个领域有着广泛的应用^[1-4]。学好核磁共振对于有机化学、药物化学等学科起着重要作用。而核磁共振是集量子化学、物理学、有机化学、结构化学等于一身的艰深学科, 对学生相关基础知识的掌握有较高要求。目前大部分本科教学中核磁共振是仪器分析

课程的一部分, 教学学时一般为 4~8 学时。教学主要采用课堂理论授课为主的方式。理论课程涉及核磁共振原理、波谱学等。理论概念抽象、学习知识点繁多、系统性和关联性不强, 由于受到课时的限制, 授课老师多省去推导环节而是直接介绍结论, 这就造成学生理解较为困难。同时, 这种课堂讲授是以教师为中心, 主要是单向理论灌输的教学方法, 学生参与度不高, 互动性少, 难以达到理想的教学效果。部分高校开设了波谱解析类课程, 但主要着重于波谱解析的理论, 很少涉及波谱解析实验内容。部分学校开设有核磁

收稿日期: 2020-09-21; 修回日期: 2021-06-17

基金项目: 四川大学研究生教育教学改革研究项目(YJSJG028); 四川大学实验技术立项项目(SCU201209)。

作者简介: 王晓燕(1980-), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事波谱学方面的研究。

共振演示实验或参观,但是由于学时限制,核磁共振的实验教学学时一般也只有1学时,仅演示一个氢谱的操作。另外核磁共振仪器价格昂贵,操作和维护比较复杂,一般由专人管理维护和使用,一般的本科生、研究生无法亲自实际操作,也没有针对本科生和研究生的实验课程。而仅从理论教学的层面上教授核磁共振的原理和方法,难以达到预期的教学效果。目前核磁共振教学的另一个弊端,就是主要采用纸上谈兵的教学模式,教学和实践应用脱节。学生在学习完核磁共振课程后,即使初步掌握了一些理论知识,但是到实践中却不知道如何应用理论知识来解释谱图。

1 教学内容和方法的改革

中华人民共和国教育部高教司于2012年发布了《教育部等部门关于进一步加强高校实践育人工作的若干意见》(教思政〔2012〕1号),明确提出要深化实践教学方法改革,把加强实践教学方法改革作为专业建设的重要内容。而实践教学是培养创新型人才、提高教育教学水平的重要环节^[5-9]。四川大学分析测试中心拥有多台仪器设备,老师长期从事一线的仪器测试和仪器教学。利用自身优势资源,中心于2009年起面向全校大二、大三本科生开设了为期一学期的本科生技能培训课程。根据学生的爱好和需求来选择相关的仪器室进行培训,主要采取实践教学的形式,旨在解决仪器理论教学与实践应用脱节的问题,激发学生学习专业的兴趣,提高学生综合素质和创新能力。四川大学分析测试中心核磁共振仪器室承担了核磁共振技能培训课程,中心参照了国内外高校的一些学习方法^[10-13],制定了课程内容。该课程涉及基本原理、仪器结构、样品处理、谱图分析及在各领域的应用。所有过程以探讨性和结构验证性为主、由学生亲自完成。这样不仅有利于调动学生的积极性,而且可以进一步培养综合能力。

1.1 分层次开放式教学

学生选课后将学生分组,2~4人一组,将化学化工药类近化学专业的同学分为同一组,将食品物理等远化学专业的分为另一组^[14-16]。采用小组授课的方式学习。常规的学习内容包括核磁共振的原理、基本概念,核磁共振基本参数认知、常见的一维谱和多维谱,杂核谱的操作与谱图的

分析。经过一学期的教学周期,形成一整套系统、丰富的核磁共振实验教学体系。根据知识背景的差异,近化学专业和远化学专业的实验教学内容又有差异,如近化学专业会更强化波谱的解析训练,重深入,而远化学专业会涉及更多的实际应用,重广泛,并会根据选课学生的专业背景选取代表性的实验内容,如让食品专业的学生通过核磁共振研究不同的食用油。测试中心有4台谱仪,能够保证足够的上机时间。并且可以根据学生的时间自由安排教学时间。这种开放式的教学方式在实验时间、实验内容上都具有较大的灵活性。通过该课程学习,都能使学生对仪器原理、用途有更好的了解,并具有一定综合运用多种仪器解决实际问题的能力。

1.2 理论知识贯穿在实践中学习

理论知识不单独安排独立的课程学习时间,而是在实践中涉及相关知识点时加以展开学习。如学习仪器构造时,介绍了磁体和脉冲单元组件,再加以展开介绍原理,学生很容易明白为什么要满足三要素才能发生核磁共振现象,同时也会很清楚仪器的部件的功能。自己操作仪器得到了谱图后,学生看到磁不等价的氢在谱图中有不同的出峰位置后,再展开学习化学位移的知识和影响化学位移的因素,再反过来理解为什么会出现这样的谱图。当谱图中出现多重峰,展开学习耦合知识,学生更容易理解耦合规律。再举一反三的让学生思考如果分子结构中含有F、P等原子,对H的峰形会产生什么影响,再提供相应的样品让学生得到谱图来验证。我们借鉴了文献^[17-20]的很多宝贵经验。这种理论联系实际的方式比单纯的课堂学习理论知识来讲更为有趣,学生不再被动吸收,而会主动思考。

1.3 注重样品分析实践,强化核磁共振的应用训练

从样品的准备、仪器的基本操作、化合物的解析练习、未知有机化合物的综合分析和考核形成完整的一套实践体系。上机时间充分,练习多样化。授课老师有着多年仪器测试和仪器教学经验,引导学生如何做出一套漂亮的谱图,并能从谱图中获得有用的信息,并将这些信息和分子结构对应。

1) 样品的准备

选择溶解性好的氘代试剂是关键,控制好样

品的浓度、样品的装样体积对于谱图的质量尤为关键。让学生比较不同溶剂、不同浓度对谱图的影响, 可以让学生更深刻地体会溶剂效应和制样过程对于后续谱图数据的重要性。这些知识在常规的仪器分析课程中会稍有提及, 但是没有引起足够的重视。

2) 仪器的基本操作

仪器的基本操作是本课程的特色, 四川大学分析测试中心拥有 4 台核磁谱仪, 可根据学生时间和实际情况, 安排足够的上机时间。一般介绍仪器的组成 1 周, 包括磁体的构造、机柜的构造、探头、空气压缩机和 UPS 电源。采用思维导图的形式让学生加深理解^[21]。在谱仪操作方面, 详细介绍每个步骤的目的以及完成与否的判断标准, 特别对于手动匀场操作的练习。在采样和处理参数设置方面, 详细介绍每个参数的意义和设置方法, 现代仪器的自动化程度很强, 常规样品都能得到满意的结果。但是遇到不常用的溶剂或是混合溶剂, 我们也会介绍相应的解决措施。测试中心的样品来源很多, 遇到纷繁复杂的样品很多, 学生有大量的练习机会。一般来说, ^1H 谱的操作 1 周, ^{13}C 谱操作 1 周, DEPT 实验 1 周, 这其中有很多类似的步骤, 又有很多不同的设置, 通过反复练习加深对操作步骤和参数设置的理解。另外, 会安排 3~4 周学习二维实验, 包括 COSY, HSQC, HMBC, NOESY, TOCSY 等。这些二维实验在常规的仪器分析课中都没有涉及, 主要是因为课时限制。但是二维实验对于复杂化合物的解析是尤为关键的。

另外, 安排 1 周学习杂核的操作, 包括 P、F、Si 等原子。由于核磁的多参数性, 改变不同的参数可得到丰富的信息, 学生会加深对于耦合的理解。另外, 会安排 1 周学习定量实验, 比较设置不同的延迟时间和采样次数对积分面积的影响, 从而确定最佳实验参数。

3) 化合物的解析练习

参加核磁共振技能培训的目的除了得到一个高质量的谱图, 还需要对谱图中的信号作出合理的解释。这个需要通过对化合物的解析练习来锻炼解谱的能力。这也是这门课程的难点和重点。我们采用的方式是学习典型图谱, 由易到难, 逐步练习。通常会花 2~3 周练习氢谱的解析, 学生通常在解析时只关注峰的位置和积分面积, 但是

我们在解析中会强化峰型和耦合关系, 多次练习通过峰型耦合常数判断苯环上不同取代基的位置, 让学生尝试用耦合常数来区分异构体。在测试中心开设技能培训的好处是测试中心样品很丰富, 具有代表性的样品很多, 老师的经验很丰富, 会涉及方方面面很多没有引起重视的地方, 这些容易被忽略的地方往往提供了额外的信息。如化合物地奥司明, 该化合物是一类黄酮类药物, 含有苯环、糖环、甲基、亚甲基、次甲基等信号, 覆盖信息全面且具有代表性。教师可以引导学生从化学位移、峰形与裂分情况和分子结构对应。通过反复训练, 当学生对典型吸收峰位置和结构对应熟悉后, 再花 2~3 周练习碳谱的解析。通过氢、碳化学位移的对比学习, 体会核外电子对原子核的影响以及氢谱和碳谱的互补关系。还会花 2~3 周分析 DEPT 和二维谱的实验结果, 让学生学会推导结构片段, 再如何将这些片段合理的拼接起来。另外, 通过介绍一些核磁相关软件, 让学生可以自己在任何地方通过软件进行解析练习^[22]。学生通过解析训练, 与理论知识相互验证, 这种波谱理论与实验数据相结合后, 学生对理论知识的认识会更加深刻。

4) 未知有机化合物的综合分析

核磁共振、红外光谱、紫外光谱、质谱被称为有机四大谱。这些仪器的广泛应用为有机化合物的分析提供了极大的便利。另外, 元素分析、拉曼光谱、热分析仪、色谱也能提供特定的信息。我们利用测试中心的大型仪器资源, 可以学习了解其他仪器, 掌握其应用范围, 其他仪器提供的信息可以和核磁共振提供的信息互相印证或补充, 有助于化合物的综合分析。

5) 考核

提供给学生一完全未知物(纯度在 90% 以上), 让学生选择合适的氘代溶剂, 配置合适的浓度, 选择测试项目, 得到高质量的谱图, 并能通过科学的解释最终得到合理的分子结构是我们的考察目的。学生会完成一份完整的实验报告, 包括原始记录, 谱图和结果分析。经过一学期的技能培训, 所有的学生都能完成这样一份报告, 并能获得学分。

1.4 引入研究性教学实验

研究性教学实验是在学生已具有一定的理论知识和实验技能上, 引导学生自主解决问题而开

展的。如当学生采集奥美拉唑样品的碳谱时,始终发现谱图中碳的种类比分子式中的碳的种类少。这时引导学生是否能改变测试条件,学生尝试了 CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD 溶剂都得不到碳的种类符合分子结构的谱图。再和学生讨论引起这种现象的原因是什么,有什么办法能够改善谱图质量。通过分析分子结构,并结合文献,发现奥美拉唑溶液中存在着动态平衡的两种互变异构体,在溶剂中检测到的是平均信号。由于互变异构的存在,转换速率的大小直接影响谱图的特征。奥美拉唑的互变异构现象是由于分子中的咪唑环 N—H 质子在 N—H 和 C=N 之间迁移造成的,该化合物含有 1 个氨基、2 个饱和氮原子和 1 个饱和氧原子,在溶液体系中氨基质子可以与分子中的氧原子形成氢键,也可以与溶剂中的氧原子形成氢键,而无论哪一种氢键都会对观测核周围的磁场环境造成影响,而使得 ^1H 和 ^{13}C 谱图相对复杂。最终发现可以通过加碱破坏氢键的方法,得到高质量的谱图。

1.5 以学生为主体,引导自主学习和分工合作,培养团队协作精神

在整个教学过程中,变成以学生为主体,教师为引导者的角色。通过启发式教学,引导学生思考。学生通过引导有了想法后再和老师积极探讨,并亲自上机操作验证,主动实践。这种自主提出问题,自主分析,并自主解决问题的方式会极大地提高学习的积极性和主动性,有利于培养学生的科研创新能力,全面提高综合实践能力。

由于学生来自不同的学院,极好地体现了学科相互交叉融合的特点,采用小组教学模式,有利于师生互动和学生之间的互动。如物理学院的学生对原理的掌握更好,对磁矩、能级、弛豫等概念理解得更为透彻,安排一定时间让学生间互相交流,互相讨论。

2 改革效果

实验教学是培养学生综合素质和创新能力不可替代的平台,是理论联系实际的重要过程。这门课程重在培养学生的创新能力、分析问题和解决问题的能力,使学生能够应用核磁共振的仪器解决科研研究中遇到的实际问题。通过上述改革,学生可以提高动手能力,培养动手解决实际问题的能力、自我学习的能力、实践能力,进而

提高创新力。经过一学期的核磁共振技能培训,学生对核磁共振的工作原理、相关概念会有更深刻的认识,能熟悉核磁谱仪的使用方法、仪器性能和工作条件、了解相关核磁技术和进展,熟练掌握核磁共振氢谱碳谱和各种二维谱的应用范围和特点以及在结构解析中的意义,并能通过核磁谱图得到化合物的结构信息。近化学专业学生大概能完成 8~10 个化合物从制样到检测到谱图解析的全过程,基本覆盖常见的化合物类型和一些典型的药物分子,如格列齐特和奥美拉唑等等。远化学专业的学生能完成 3~5 个有机小分子的解析和 1 次食用油分析、1 次脂化率的测定。通过培养学生的操作能力、谱图的解析能力,使学生的动手能力、实践能力和创新能力都得到增强,同时学生熟悉仪器操作对就业求职也有帮助,已有部分学生毕业后从事仪器分析类相关工作。

3 结束语

社会发展对有机分析、药物分析的综合素质要求越来越高,传统的课堂讲授的教学模式不利于培养学生的团队协作精神和科研创新能力。因此,采用新型的实践教学的模式,教师充当引导者或领路人的角色,以学生为本,引导自主学习和分工合作,培养团队协作精神,加深专业知识理解及运用,整合能力,有利于发挥大型精密仪器在本科生实验教学中的作用^[23-24]。十余年来,针对课程中学生的表现和教学效果以及学生反馈意见,这门课程还在不断的完善。有部分学生对该教学模式和教学内容提出了一些建议。

1) 将一学期的课延长为一年。

2) 和科研课题组合作进行一些深入的研究,如对反应过程的监测和反应机理的研究。

总的来说,这种以实践教学为主的教学模式,可以激发学生学习专业的兴趣,有助于学生更好地掌握核磁共振的精髓,达到提高实验教学质量的目的,提高学生综合素质和创新能力。本课程面向不同学科背景的学生,极好地体现了学科相互交叉融合的特点,学习时间灵活,上机时间充分,练习多样化,对样品的具体测试和解析过程有了形象和具体的了解,能够将书本知识转化为实际运用能力。经过十余年的实践和不断的改进与完善,取得了良好的教学效果。

参考文献

- [1] 梁向晖, 钟伟强, 毛秋平. 核磁共振技术解析阿伐他汀钙的分子结构[J]. *实验技术与管理*, 2018, 35(8): 46–50.
- [2] 郝红娟, 靳岚. 核磁共振波谱法在药物分析中的应用[J]. *药物生物技术*, 2013, 20(5): 453–457.
- [3] 张雪芹, 潘远江, 李杨. 核磁共振方法在聚合物方面的应用[J]. *现代科学仪器*, 2001(6): 29–33.
- [4] 刘威, 刘伟丽, 魏晓晓, 等. 核磁共振波谱技术在食品掺假鉴别中的应用研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(11): 4358–4363.
- [5] 吕玉光, 宋笛, 于莉莉, 等. 现代核磁共振技术教学研究及其在分析检测中的应用[J]. *分析仪器*, 2016(2): 58–62.
- [6] 王聪, 王远红, 王义, 等. 核磁共振波谱仪引入仪器分析实验教学的探索[J]. *实验技术与管理*, 2016, 33(7): 160–162.
- [7] 王源远, 王丽萍. 高校实践教学的理论认识与实践探索[J]. *实验技术与管理*, 2013, 30(1): 11–14.
- [8] 谷春秀, 周考文, 李亚秋, 等. 以实践教学为突破口深化仪器分析课程改革[J]. *实验技术与管理*, 2012, 29(3): 269–271.
- [9] 黄晓玫, 李鸿飞, 黄涛. 强化培养学生实践能力和创新能力的探索与实践[J]. *实验技术与管理*, 2014, 31(2): 1–4.
- [10] BASTIN L, VAN B S. Using a multi-step synthesis and progressive paper to teach NMR spectroscopy in a capstone course[J]. Abstracts of Papers of The American Chemical Society, 2018, 255: 42.
- [11] PATINY L, BOLANOS A, CASTILLO A M, et al. Teaching NMR spectra analysis with nmr. cheminfo. org[J]. *Magn Reson Chem*, 2018, 56(6): 529–534.
- [12] YEARTY K L, GLESSNER C E, MORRISON R W. Developing and implementing multioutcome experiments in undergraduate teaching laboratories to promote student ownership of the experience: An example multioutcome experiment for the oxidation of alcohols[J]. *J Chem Educ*, 2019, 96: 2194–2201.
- [13] GONZALEZ E, DOLINO D, SCHWARTZENBURG D, et al. Dipeptide structural analysis using two-dimensional NMR for the undergraduate advanced laboratory[J]. *Journal of Chemical Education*, 2015, 92(3): 557–560.
- [14] 王霆, 张锋, 李璋, 等. 基于不同专业背景的仪器分析教学改革初探[J]. *化学教育*, 2014, 35(2): 41–43.
- [15] 饶震红, 杜凤沛. 远化学专业开设化学实验课的认识与实践[J]. *实验技术与管理*, 2019, 36(2): 26–30.
- [16] 周梅仙. 不同专业的仪器分析课程教学改革和实践认识[J]. *高等教育在线*, 2014(9): 125.
- [17] SCHELBLE S. Organic laboratory activities for teaching heteronuclear nmr to undergraduates[J]. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 2018, 255: 41.
- [18] SCHELBLE S, COOK J. Undergraduate project for organic lab designed to teach multi-nuclear analysis by NMR[J]. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 2017, 253: 94.
- [19] SCHELBLE S, TRATE J, MURPHY K. Assessment of NMR teaching and learning strategies in organic undergraduate labs[J]. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 2016, 251: 82.
- [20] SCHELBLE S, MURPHY K. Measuring learning benchmarks when students have access to high-field NMR[J]. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 2014, 247: 74.
- [21] 孙易新. 思维导图应用宝典[M]. 北京: 北京时代华文书局, 2015.
- [22] MALONEY K. Hands-on NMR experience without the NMR: Using MestreNova to teach an undergraduate organic structure elucidation course without an on-site high field NMR[J]. Abstracts of Papers of the American Chemical Society, 2017, 253: 31.
- [23] 严家斌. 以实验与实践驱动的课程教学模式研究[J]. *实验科学与技术*, 2020, 18(1): 53–57.
- [24] 张民生, 王秀海, 洪波, 等. 促进学生实践创新能力提升的特色教学模式探索[J]. *实验科学与技术*, 2017, 15(3): 105–107.

编辑 张莉