

## 电化学合成苯并噻嗪二氧化物实验的课程思政设计

林彩霞, 施兆江, 余意, 鄢剑锋, 叶克印\*, 袁耀锋\*

福州大学化学学院, 福州 350108

**摘要:** 有机电化学合成技术以电子代替传统有机反应的氧化还原剂, 具有经济高效、环境友好、可持续发展等特点。通过将电化学合成苯并噻嗪二氧化物的科研成果转化为本科生实验, 可以让学生建立“绿色化学”的理念, 了解有机电化学合成技术对服务人类生态文明、国家需求和维护人民生命健康的重要意义, 从而提高学生的专业认同感和社会责任感。通过将课程思政渗透到实验教学的全过程, 全方位培养学生的科学思维、科学能力和科学素养。

**关键词:** 电化学合成; 课程思政; 实验教学

**中图分类号:** G64; O6

## Ideological and Political Design for the Electrochemical Synthesis of Benzothiazine Dioxide Experiment

Caixia Lin, Zhaojiang Shi, Yi Yu, Jianfeng Yan, Keyin Ye\*, Yaofeng Yuan\*

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

**Abstract:** Organic electrochemical synthesis technology replaces traditional organic reactions' oxidizing and reducing agents with electrons, offering advantages such as economic efficiency, environmental friendliness, and sustainable development. By transforming the research achievements of electrochemical synthesis of benzothiazine dioxide into undergraduate experiments, students can establish the concept of "green chemistry" and understand the significant importance of organic electrochemical synthesis technology in serving human ecological civilization, national needs, and maintaining people's health. This helps improve students' professional identity and sense of social responsibility. By integrating ideological and political education throughout the entire process of experimental teaching, students' scientific thinking, scientific abilities, and scientific literacy are comprehensively cultivated.

**Key Words:** Electrochemical synthesis; Course ideology and politics; Experiment teaching

### 1 引言

电化学合成是现代绿色有机合成技术的一种, 其反应本质是氧化还原反应, 以电子代替了传统的氧化还原剂, 反应条件温和, 具有经济高效、环境友好、可持续发展等特点<sup>[1]</sup>。利用电化学合成技术, 化学家们成功地开发和改进了许多传统化学方法难以实现或环境污染较大的有机合成反应, 尤其是在医药合成领域。目前, 许多高校也陆续开设了有机电化学科科研成果转化的各类本科有机化学实验, 例如电化学构建C-N键反应<sup>[2]</sup>、苯乙酮电合成苯甲酸<sup>[3]</sup>、电化学促进二苯基亚砷还原制备二苯基硫醚<sup>[4]</sup>等。将科研成果——“*N*-酰基磺酰胺的电化学迁移环化反应”经设计改造, 引入到有机化学合成实验, 不仅让学生掌握了旋转蒸发、薄层色谱、柱色谱等多项基本操作, 也让学生学习了

收稿: 2023-09-04; 录用: 2023-10-12; 网络发表: 2023-11-01

\*通讯作者, Emails: kyye@fzu.edu.cn (叶克印); yaofeng\_yuan@fzu.edu.cn (袁耀锋)

基金资助: 教育部2022年度基础学科拔尖计划2.0研究课题(20222114); 福州大学研究生院本博贯通培养教改项目(0480/00489075)

现代绿色有机合成的新方法和新技术。不仅引导学生了解学科发展前沿，培养学生的创新意识，帮助学生树立“绿色合成”的环保意识，也引导学生深刻领悟现代科技创新要“面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”，培养其专业认同感和社会责任感。

## 2 课程思政案例的设计与实施

### 2.1 案例的导入

案例的导入以苯并噻嗪二氧化物的合成意义及研究现状入手，通过引导学生了解化学合成生物电子等排体对于药物结构优化的重要意义，培养其专业认同感。生物电子等排体化合物的设计合成，是当代药物化学家们解决药物分子活性不高、选择性差、溶解性差、毒性大、知识产权受限等问题最常用的一种策略<sup>[5]</sup>。苯并噻嗪二氧化物是临床上广泛使用的二氮嗪药物分子的生物电子等排体，可用于治疗高血压、高血糖等相关型疾病。例如，Diazoxide<sup>[6]</sup>和BPDZ 44<sup>[7]</sup>可以分别作为钾通道激活剂和胰岛素分泌抑制剂，而Piroxicam<sup>[8]</sup>具有很好的抗炎活性(图1)。传统苯并噻嗪二氧化物的合成，或者以邻磺酰胺基重氮盐为原料在加热的条件下三步合成<sup>[9]</sup>，或者以邻羟基苯磺酰胺为原料在三氯氧磷的作用下四步合成<sup>[10]</sup>，又或者以硫代氨基甲酸酯与氯磺酰异氰酸酯为原料在三氯化铝的作用下两步反应得到苯并噻嗪二氧化物<sup>[11]</sup>(图2)。这些方法所用试剂腐蚀性大、反应条件苛刻、步骤繁琐、污染多、原子经济性差等，极大地限制了该类化合物的深入研究。

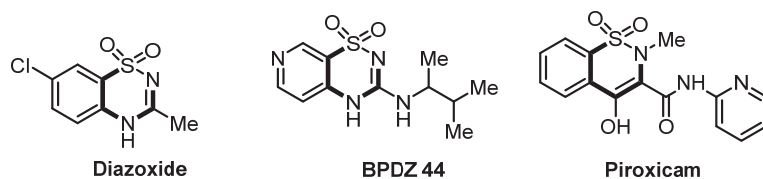


图1 具有生物学活性的二氮嗪化合物生物电子等排体

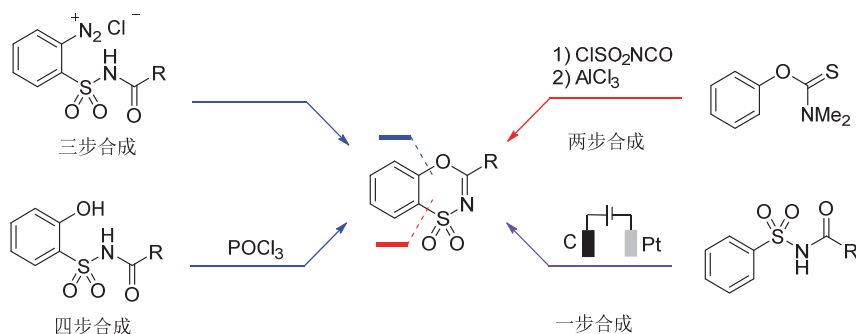


图2 苯并噻嗪二氧化物合成方法的比较

电化学合成苯并噻嗪二氧化物，以清洁的电子试剂代替氧化还原剂，在温和的室温条件下，一步反应就可高效得到目标产物。*N*-酰基磺酰胺在阳极上经质子耦合电子转移(PCET)形成氮自由基**a**；随后，氮中心自由基中间体**a**快速异构成氧中心自由基，并通过分子内螺环化得到螺环自由基中间体**b**；中间体**b**进一步脱去质子和失去电子得到产物苯并噻嗪二氧化物(图3)。有机电化学合成技术以电子代替传统的氧化还原剂，可以避免化工生产过程中使用氧化还原试剂带来的环境安全问题，且在源头上减少了污染的产生，被认为是除化学催化合成和酶催化合成以外，最引人瞩目的绿色合成方法之一。化学家们通过设计更高效、环保的有机电化学合成路线，能够为人类的生态文明和可持续发展做出巨大贡献。通过引导学生学习有机电化学的方法和了解有机电化学合成的发展现状，引导学生深刻体会有机电化学对“四个面向”的贡献，培养学生的可持续发展理念和社会责任感。

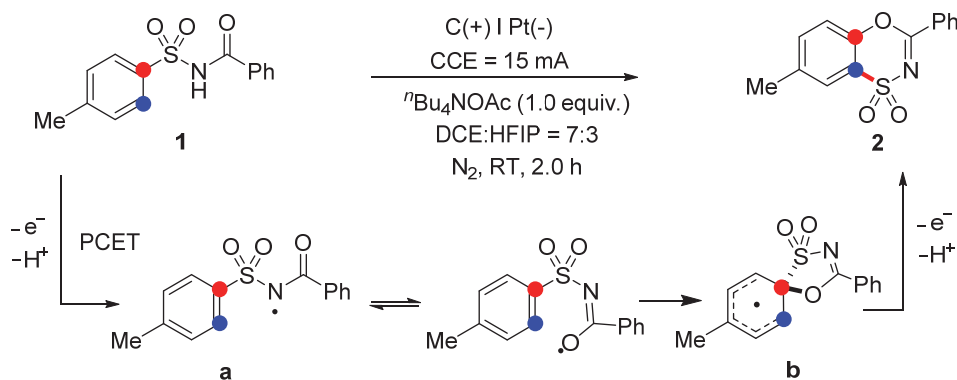


图3 电化学合成苯并噻嗪二氧化物

## 2.2 案例的研讨

基于问题的教学法(Problem-based learning, PBL)<sup>[12]</sup>能够充分调动学生的学习主动性,提高学习效率,同时也有利于培养学生的创新意识和批判性思维。实验前,我们列出了需要学生具体了解的问题,主要包括以下几个方面:

- (1) 苯并噻嗪二氧化物的电化学合成方法与传统化学方法相比,有哪些绿色环保的特点?
- (2) 请根据电化学合成的基本原理,分析影响反应的因素有哪些,如何提高反应效率?
- (3) 电化学合成方法是否会产生化学废弃物,可以采用什么方法减少或者避免?
- (4) 请根据电化学合成苯并噻嗪二氧化物的反应机理,分析为什么必须使用四丁基醋酸铵作为电解质?
- (5) 请结合该实验,分析我们还可以利用该方法合成哪些苯并噻嗪二氧化物药物活性分子?
- (6) 查阅相关资料,分析有机电化学合成工业化的难点主要有哪些,思考如何利用所学专业知识和国家和社会发展需求做出贡献。

学生通过查阅相关文献,自主学习电化学有机合成的原理和方法,同时以3-4人/组为单位,选择一个实验研究主题(探索最优反应条件、提高产率、验证机理等)完成具体实验方案的制定。这样学生在学习电化学合成实验原理和实验技术知识的同时,也能够初步建立科学研究的方法,形成科学研究的思维。

## 2.3 案例的创新设计

本案例以培养学生的科学思维、科学能力和科学素养为目标,将思政元素自然而然地渗透到实验教学的全过程。

(1) 引导学生通过逆合成分析发现, $N$ -酰基磺酰胺可以进行脱氢环化合生成苯并噻嗪二氧化物。然而, $N$ -酰基磺酰胺容易发生Smiles重排反应,降解生成 $\text{SO}_2$ 、PhCN(苯甲腈)和苯酚。我们从反应机理的本质入手,分析 $\text{SO}_2$ 的脱除是一个熵增加的过程,且往往是由阴离子或自由基引发。采用条件温和的电化学合成则可以有效地避免Smiles重排反应,与传统化学合成方法相比,反应效率大大提高且反应废弃物少,由此培养学生发现问题和分析问题的能力,同时也增强了学生的绿色环保意识。

(2) 采用研究主题式分组实验,学生需要切实深入理解实验原理并进行认真的分析和讨论,才能确定实验方案,有利于培养学生的逻辑思维和创新思维。此外,研究主题式分组实验要求小组每个成员的实验结果都必须可靠有效,这也锻炼了学生实事求是的科学态度和团队协作的精神。在反应过程中, $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ (四丁基醋酸铵)不仅起着电子传输的作用,同时醋酸根阴离子促使 $N$ -甲苯磺酰苯甲酰胺活泼氢的离去,从而促进了氮自由基的形成。教师可以引导学生设计相应的实验来验证这一机理,从而培养学生的科研探究能力。

(3) 合成的苯并噻嗪二氧化物可以作为二氮嗪药物分子的生物电子等排体,可以提供给相关

机构进一步研究。此外, *N*-磺酰胺药物分子——塞来昔布衍生物等也可以作为实验的反应底物进行研究开发具有生物活性的苯并噁嗪二氧化物, 有利于培养学生学以致用、维护人民生命健康的责任意识。

(4) 引导学生了解国内外有机电化学合成技术的发展现状, 学生查阅资料并结合实际案例说明有机电化学对于保护生态文明、服务国家需求、维护人民生命健康的重要意义, 培养学生的社会责任感、国际视野和家国情怀等科学素养。

## 2.4 案例的实施

实验前引导学生通过图书馆或网络数据库等查找相关的书籍、文献及实验教学录像等, 自主学习电化学有机合成的原理和方法, 同时学生查找的学习资料可以通过课程教学QQ群共享。学生以3-4人/组为单位, 每个小组通过研讨, 选择一个实验研究主题并完成具体实验预习方案的制定。实验预习方案内容要求包括: 实验目的、实验原理、实验所需的药品及耗材、实验步骤、实验结果表征方法、实验注意事项等。实验前一周, 教师通过线上线下相结合, 与学生就实验预习方案进行分析研讨, 确定最终的实验方案, 保障后期实验能够安全、顺利、规范地完成。

实验按照单人单套进行, 学生以小组为单位根据所定的实验研究主题进行平行实验, 既有分工又有合作。实验过程中要求学生认真完成每一步操作, 仔细观察实验现象并及时做好实验记录, 在潜移默化中培养学生实事求是的科学态度。在探索式实验过程中, 由于学生的实验方案可能有所差别, 因此他们的具体实验步骤和观察到的实验现象也可能各不相同。教师要鼓励学生敢于根据实验现象做出判断, 透过现象看本质, 培养学生勇于探索的创新精神和分析问题、解决问题的能力。实验过程中, 教师从实验操作规范、实验安全、环保意识、团队合作等方面进行综合评价。

实验后学生共享数据, 各组学生根据实验记录, 对实验现象和实验结果进行分析比较。通过核磁数据对比原料和产物的核磁区别, 对样品的纯度和化合物结构进行分析, 并认真完成实验报告。除了完成个人的实验报告, 还要求学生按小组进行实验数据整理分析, 就研究的实验主题进行研讨, 并完成相应的研究报告和PPT。每个小组选派代表进行PPT汇报, 时间控制在5-10 min。通过小组合作协作实验, 一方面能够创造浓郁的学习氛围, 充分调动学生的学习主动性; 另一方面也培养了学生的团队协作能力, 提高了学生的沟通交流能力。

## 2.5 实验拓展

实验教学不仅要传授学生实验知识和技能, 更要培养学生的创新精神、辩证思维和科学素养。课后我们要求学生完成以下拓展内容:

(1) 分析讨论有哪些*N*-酰基磺酰胺药物活性分子可以通过有机电化学合成相应的二氮嗪生物电子等排体, 进一步加深学生对有机电化学合成反应原理的理解。

(2) 比较有机电化学合成与传统合成方法的优势, 分析是否能完全替代传统氧化还原剂的反应, 引导学生学会用辩证的思维去分析问题。

(3) 分析讨论有机电化学合成实验进行摩尔级放大, 可以采用的策略有哪些, 培养学生理论联系实际、学以致用的专业意识。

(4) 结合有机电化学合成在实际生产中的应用, 说明其对服务“双碳”战略目标、减少大气污染、实现国家振兴和民族富强的意义, 培养学生可持续发展理念、社会责任感和爱国主义情怀。

## 3 实施建议与效果考核

本实验采用了以学生为主导的教学方式, 要求学生自主查阅相关资料, 自行完成实验方案的制定, 并对实验结果进行分析总结, 全方位锻炼学生发现问题、分析问题、解决问题的能力。教师根据学生自主学习、小组研讨、实验预习方案、实验过程、实验汇报、课后拓展等环节对学生进行评价, 从科学思维、科学能力、科学素养三个方面对课程思政教育目标的达成情况进行考核(表1)。

表1 课程思政教学目标达成度的考核设计

课程思政教学目标	考核形式	考核标准
科学思维：创新思维、逻辑思维、辩证思维	课前小组讨论	能结合实验原理提出创新想法，实验方案逻辑清晰、可行性强
	实验过程打分	能针对实验现象，正确做出判断，顺利完成实验
	课后小组报告	能辩证分析有机电化学合成与传统化学方法的优缺点，延伸设计其他N-酰基磺酰胺合成苯并噁噻吩二氧化物的实验方案
科学能力：文献阅读能力、实践动手能力、信息表达能力	课前小组讨论	能正确查找文献，正确分析电化学合成的实验原理，实验预习方案内容完整
	实验过程打分	能合理规划，顺利完成实验，不损坏仪器和电极
	课后小组报告	能正确处理实验数据，实验结果分析合理，实验报告、实验汇报表达准确
科学素养：职业规范、团队协作、绿色环保意识、社会责任感、家国情怀	课前小组讨论	小组共同制定实验方案、分工合理
	实验过程打分	实验安全意识强，及时客观记录实验现象和数据，规范处理实验废弃物
	课后小组报告	小组共同完成实验总结报告和汇报PPT；能够说明有机电化学合成绿色环保的意义；能够应用所学知识结合实际案例进行分析，有为社会和国家需求作出贡献的意识和担当

为保障实验改革的顺利实施，教师需要全程对学生进行引导，包括如何查阅相关文献资料，如何确定实验方案，如何正确地处理实验数据和分析实验结果。此外，探索式实验涉及的实验方案较多，教师需要对实验安全进行认真把关，要让学生们提前熟悉并了解相关实验仪器的使用方法和注意事项，并认真查阅所用化学试剂的MSDS (Material Safety Data Sheet)信息。另一方面，为了帮助学生理解实验的具体操作，实验前也可以带学生到科研实验室参观，使抽象的有机电化学实验理论知识变得具体，同时也能调动学生的学习兴趣。

该创新实验增强了学生对有机化学实验的学习兴趣，传授了有机电化学合成的新知识和新方法，强化了有机化学实验的基础操作，培养了学生的科学思维，锻炼了学生的科研能力，提高了学生的科学素养。实验教学取得了一定的成效，学生对课程反馈表明，学生对课程的满意度大大提高。研究主题式小组实验的教学模式，大大提高了学生学习的热情，增强了学生的责任意识，提升了课程的教学效果，实验课程的文化建设和内涵建设得到了提升。

#### 4 结语

科研成果转化的实验项目不仅可以提高学生的学习兴趣，开阔学生的学术视野，也有利于培养学生的科研兴趣和创新意识。本案例通过科研成果转化的电化学合成苯并噁噻吩二氧化物实验，引导学生认识发展绿色化学在助力国家加速开发新医药、新农药、新材料以及节能减排等诸多方面的重大意义，从而培养学生运用专业知识服务国家发展战略的意识。通过将课程思政渗透在实验教学的各环节，实现专业知识目标与思政育人目标的有机融合，使学生科学思维、科学能力和科学素养的培养落到实处。

**致谢：**衷心感谢浙江工业大学化学化工国家级实验教学示范中心主任强根荣老师在论文写作等方面给予的指导和帮助！

#### 参 考 文 献

- [1] 边磊, 关玲, 李田, 徐烜峰, 王婕妤, 张奇涵. 实验室研究与探索, 2022, 41 (12), 172.
- [2] 赵梦龙, 苑岱雷, 叶梓, 房芳, 于月娜. 大学化学, 2022, 37 (5), 2109108.

- [3] 刘渝萍, 王俊蒸, 熊黠, 杨勇, 熊燕. 实验技术与管理, **2017**, *34* (6), 41.
- [4] 郭维斯, 王书文, 李明. 大学化学, **2023**, *38* (5), 157.
- [5] 陈秋实, 韩博, 李建其, 张庆伟. 中国药物化学杂志, **2022**, *32* (10), 772.
- [6] Coetzee, W. A. *Pharmacol Ther.* **2013**, *140*, 167.
- [7] Pirotte, B.; de Tullio, P.; Lebrun, P.; Antoine, M. H.; Fontaine, J.; Masereel, B.; Schynts, M.; Dupont, L.; Herchuelz, A.; Delarge, J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3211.
- [8] Nicolas, C.; Verny, M.; Giraud, I.; Ollier, M.; Rapp, M.; Maurizis, J. C.; Madelmont, J. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5235.
- [9] Wertheim, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *43*, 511.
- [10] Suzue, S.; Irikura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 806.
- [11] Iwakawa, T.; Tamura, H.; Murabayashi, A.; Hayase, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1939.
- [12] 强根荣, 王红, 杨振平, 王海滨, 方文军. 实验室研究与探索, **2017**, *36* (3), 200.