

基于BOPPPS教学模式开展波谱解析课程中有机化合物立体化学的Mosher法教学

元思文, 吴琦琳, 尹田鹏*

遵义医科大学生物工程学院, 广东 珠海 519041

摘要: 立体构型测定是有机化学和药物化学的重要知识, 也是化学、药学相关专业研究生需掌握的重要技能。Mosher法广泛应用于仲醇或仲胺等药物分子立体构型的测定, 但关于其专门教学的报道较为罕见。本文基于BOPPPS教学模式, 结合信息化教学手段, 精选科研实践中实际案例, 进行研究生波谱解析课程中Mosher法的教学设计与实践, 帮助学生快速掌握该方法原理及其应用、操作方法。结果表明这种教学模式不仅提高了学生课堂知识掌握效果, 而且提升了解决实际问题的能力, 是一个值得推广与借鉴的教学案例。

关键词: Boppps教学模式; 立体构型; Mosher法; 波谱解析

中图分类号: G64; O6

NMR Spectroscopy Teaching Design Using the Mosher Method for Stereochemistry of Organic Compounds Based on BOPPPS Teaching Model

Siwen Yuan, Qilin Wu, Tianpeng Yin *

School of Bioengineering, Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, Guangdong Province, China.

Abstract: The determination of stereochemistry represents a fundamental aspect in both Organic Chemistry and Medicinal Chemistry, constituting an essential competency for graduate students in related disciplines. While the Mosher method has been extensively employed for stereochemical determination of secondary alcohols and amines in pharmaceutical molecules, dedicated pedagogical reports remain scarce. This paper implemented the BOPPPS teaching model, integrating information technology, to develop and execute a graduate-level curriculum focusing on spectral analysis through authentic research cases. The instructional design aimed to facilitate students' rapid acquisition of the Mosher method's theoretical principles, practical applications, and operational techniques. The results demonstrated that this teaching approach not only enhanced students' comprehension of theoretical knowledge but also significantly improved their problem-solving capabilities in practical contexts, thereby presenting a valuable pedagogical model worthy of broader dissemination and adaptation.

Key Words: BOPPPS teaching model; Stereochemistry; Mosher method; Spectral analysis

立体异构和手性在有机物中普遍存在。有机物的不同立体异构体的生理活性通常差异显著, 甚至于表现出相斥的生理活性, 如“反应停事件”中的手性药物沙利度胺, 其右旋异构体有镇静作用,

收稿: 2025-02-17; 录用: 2025-04-07; 网络发表: 2025-05-28

*通讯作者, Email: ytp@zmu.edu.cn

基金资助: 贵州省研究生教育教学改革项目(2024YJSJGXM076); 广东省教育科学规划课题高等教育专项(2024GXJK222); 遵义医科大学研究生教育教学改革课题(ZYK158); 遵义医科大学珠海校区重点建设学科(ZHGY2024-1)

而左旋结构有严重胚胎致畸性^[1]；抗生素左氧氟沙星的抑菌活性显著优于氧氟沙星；降压药左氨氯地平的降压效果优于氨氯地平。现代药学研究包括药物设计与开发、药物作用机制、天然药物化学研究等，都必须在完全明确有机物的平面和立体结构基础上开展。有机合成或反应机理研究也需着重考虑立体异构的影响^[2]。由此可知，有机物立体构型测定是相关专业的研究生需切实掌握的知识点，是研究生波谱解析相关课程的重要授课内容。

然而据我们前期调研，国内高校化学和药学相关专业研究生或本科生对于立体构型测定的教学仍然普遍较少开展，学生对该内容掌握不足，其原因可能有：(1) 各高校的天然药物化学、波谱解析等课程限于学时，难以深入讲授立体构型测定技术的原理和操作；(2) 有机物立体构型概念相对抽象，要求学生有较强空间想象力，不借助于可视化的信息技术教学手段，照本宣科，学生普遍感到晦涩难懂，教学效果不佳；(3) 部分授课老师缺乏科研支撑，无法获得立体构型的讲解实例，难以开展这部分的授课。当下立体构型测定有多种常用方法，Mosher法是最具代表性方法之一。该方法是美国斯坦福大学Harry Stone Mosher教授于1973年提出的^[3]，近年来随着新的手性试剂的不断出现和高场NMR (Nuclear Magnetic Resonance) 仪的发展，应用越来越广泛^[4]。但目前罕见关于Mosher法教学方式的报道。因此，笔者结合自身科研实践，在前期NMR教学研究与改革的基础上^[5,6]，针对性设计了基于Mosher反应的有机物立体构型测定的教学活动，以具体的天然产物为案例，基于BOPPPS教学模式，结合信息技术教学手段，引导并帮助学生快速掌握Mosher的原理及其在有机物立体构型测定中应用。实践显示这一教学设计表现出了良好教学的效果，是值得推广的教学范例。

1 基于BOPPPS教学模式的Mosher法教学

BOPPPS教学模式由加拿大教师技能培训工作坊(Instructional Skill Workshop)创建，已在超过33个国家广泛使用，我国高等化学教育中也可见关于BOPPPS模式运用的报道^[7,8]。BOPPPS教学模式将传统课堂教学流程分为导入(bridge-in)、目标(objective)、前测(pre-assessment)、参与式学习(participatory learning)、后测(post-assessment)和总结(summary) 6个要素，围绕目标进行模块化、流程式设计，为教师进行具体的教学设计提供了清晰、有效的参考模式。该模式扎根于认知理论和建构主义，注重教学互动和教学反馈，是一种以教育目标为导向、以学生为中心的教学模式。因此，笔者运用BOPPPS教学模式开展研究生波谱解析课程中Mosher法的教学(图1)。课程教学对象为药学一级学科硕士点的一年级研究生珠海班30人，安排在波谱解析课程中NMR教学最后部分，学生已完成NMR理论和各种技术之后，时长为2个课时，每节课40分钟(表1)。

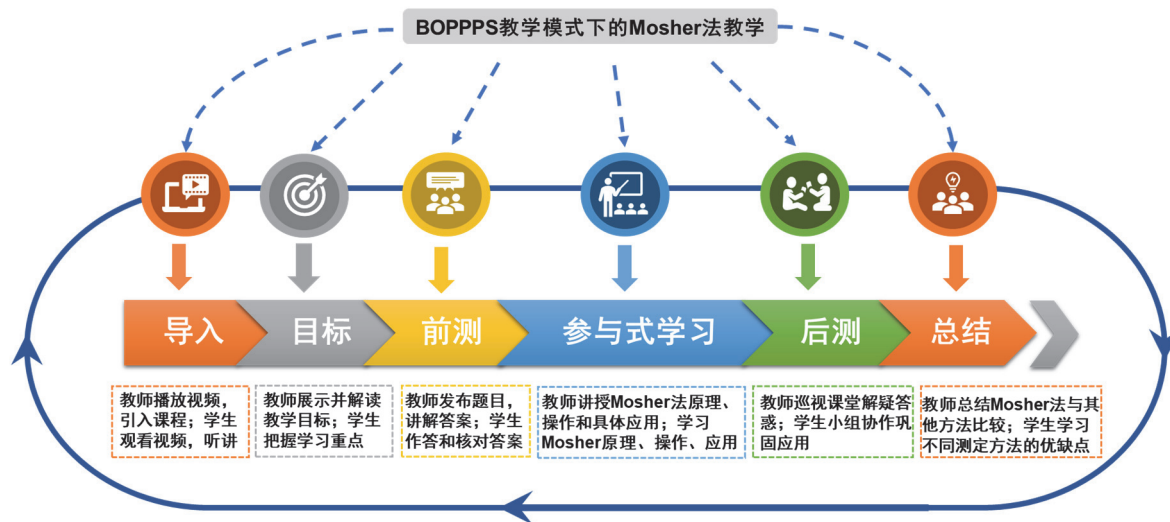


图1 BOPPPS教学模式图示

表1 教学流程

流程	时间	教学活动	学生活动
导入	2 min	播放视频, 引入课程	观看视频, 听讲
前测	3 min	课前学习通发布题目, 课中讲解答案	作答和核对答案
目标	1 min	展示并解读教学目标	了解学习目标, 把握学习重点
参与式教学	34 min	讲授Mosher法原理(11 min)	学习Mosher原理
		讲解Mosher法操作(3 min)	学习Mosher操作
		以科研实例讲解Mosher法的具体应用(20 min)	学习Mosher法在立体构型确定中具体应用
后测	30 min	组织开展后测小组活动, 巡视课堂, 帮助学生完成小组活动	小组协作完成随堂测试, 巩固Mosher法在立体构型确定中的应用
总结	10 min	总结Mosher法, 并与其他常见方法比较	学习立体构型不同测定方法的优缺点

1.1 导入(bridge-in)

导入是课程或学习周期的开端, 其目的是激发学生兴趣, 引导主动学习, 帮助学生快速进入学习状态。本课程播放反应停事件介绍视频导入, 通过沙利度胺的立体异构体导致的“海豹儿”严重医学事件, 引出本课程主题, 即有机物立体构型测定的必要性和意义。这一课程导入也有有机融入了思政元素, 急功近利的厂商忽视副作用的检验导致了全球性的严重医学事件, 而Frances Oldham Kelsey博士坚持审批制度让美国成为事件中少数幸免于难的国家。这一事件让学生感受到了科学研究和药物开发的严谨性, 也让学生明白本课程的知识能解决实际科学问题和社会问题, 有助于学生培养职业敬畏感和社会责任意识, 实现立德树人教育主旨。

1.2 目标(objective)

教学目标指学生通过教学活动达到的学习效果, 在课堂教学占有核心地位。教学目标应该是明确、可测的, 具有导向、激励和评价的作用。教学目标的设计应以学生为主体, 根据学生能学多少来制定。知识目标: 掌握Mosher法的基本原理; 掌握Mosher法的应用方式和操作步骤; 掌握通过Mosher法的实验结果判断有机物的立体构型的方法。能力目标: 在 $^1\text{H-NMR}$ 谱图中可正确识别Mosher酯的结构; 了解常见立体构型测定方法的优缺点和适用范围。素质目标: 建立社会责任意识和职业道德。

1.3 前测(pre-assessment)

前测主要通过测验检测学生的前期知识储备, 掌握学生的学习基础, 从而开展针对性教学。Mosher法是基于NMR技术的立体构型判断方法, 要求具备立体构型和NMR相关理论的知识基础。课前通过学习通平台布置了1道主观题和2道选择题。主观题为天然产物colletolide D的 $^1\text{H-NMR}$ 信号全归属, 不仅可检验学生NMR的掌握程度, 也便于在Mosher法讲授中比对衍生化前后关键质子化学位移变化, 提高教学效率(图2)。选择题主要考察2个知识点: ① 手性碳R、S构型的判断方式; ② 苯环的磁各向异性特点。这也是理解Mosher法必备的基础知识。学生通过前测复习了已学的NMR知识, 为即将开展的学习做好了铺垫, 加强了新旧知识的联系, 并激起学生学习兴趣。

1.4 参与式学习(participatory learning)

参与式学习是整个课程的核心部分, 是课程设计中最重要的环节。本环节分为三部分, 分别讲授Mosher的原理、操作和具体案例。

1.4.1 Mosher法原理讲授

首先回顾 $^1\text{H-NMR}$ 中化学位移影响因素的磁各向异性知识, 这是理解Mosher法的基础, 这可促进学生联系新旧知识, 建构自己的知识体系。然后通过PPT展示讲解Mosher法原理, 如图3所示, 将带有 R_1 和 R_2 取代基的手性仲醇样品 X^* 与R-和S-MTPA (α -甲氧基- α -三氟甲基-苯基乙酸, Mosher酸)酯

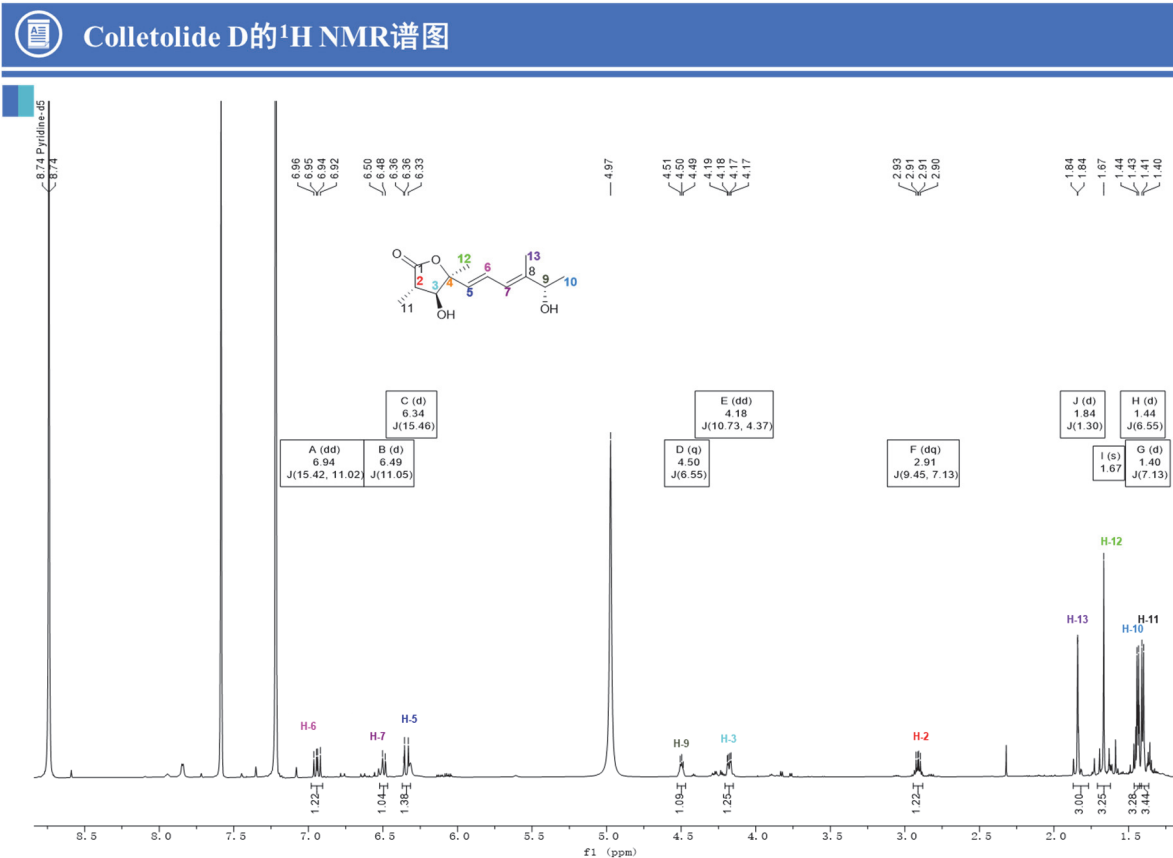


图2 Colletolide D的¹H NMR谱图(Pyridine-*d*₅, 600 MHz)

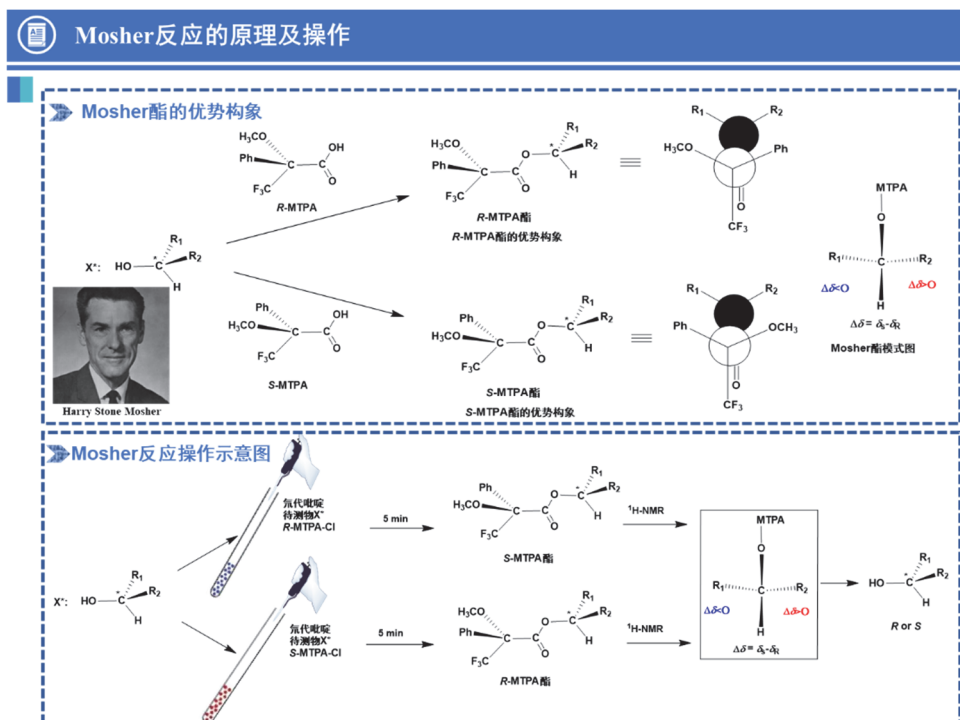


图3 Mosher酯的优势构象及反应操作示意图

化,生成一对非对映异构体Mosher酯。从Mosher酯模式图可知,在*R*-MTPA酯中 R_1 处于Ph的面上,且与Ph处于异侧;而在*S*-MTPA酯中 R_1 处于Ph的面上,且与Ph处于MTPA平面同侧。根据苯环磁各向异性,*R*-MTPA酯中 R_1 受苯环屏蔽效应较小(低场),而在*S*-MTPA酯中 R_1 受苯环屏蔽效应较大(高场)。同理在*R*-MTPA酯中 R_2 受苯环的屏蔽效应较大(高场),而在*S*-MTPA酯中 R_2 受苯环的屏蔽效应较小(低场)。因此,*S*-MTPA酯和*R*-MTPA酯中,位于Mosher平面左侧 R_1 的 $^1\text{H-NMR}$ 化学位移差值 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R < 0$,而位于Mosher平面右侧 R_2 的 $^1\text{H-NMR}$ 的化学位移差值 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R > 0$,因此可鉴定 R_1 和 R_2 的位置,确定 C^* 的立体构型。为了促进学生直观理解Mosher法原理,课堂教学利用ChemBioDraw 3D直观展示Mosher法原理^[9]。

1.4.2 Mosher法操作介绍

经典的Mosher法测定有机物立体结构需要分别合成并分离得到待测样品的一对Mosher酯,归纳计算相应质子的 $\Delta\delta$ 来判断,这不仅操作繁琐,对样品的量也有要求。我们前期改进了Mosher法的操作,直接在核磁管中高效制备Mosher酯,在这里介绍给学生^[10]。如图3所示,操作步骤如下:(1)待测样品分为两份,每份1 mg,溶于500 μL 氘代吡啶核磁管中,检测 $^1\text{H NMR}$ 并归属信号;(2)分别向核磁管加入10 μL *R*-MTPA-Cl和*S*-MTPA-Cl,反应5 min即得相应*S*-和*R*-MTPA酯衍生物;(3)分别测定*S*-和*R*-MTPA酯衍生物 $^1\text{H-NMR}$,归属关键质子信号;(4)计算仲醇手性碳上 $\beta\text{-H}$ 的 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$ 值;(5)将 $\Delta\delta$ 值为负的 $\beta\text{-H}$ 置于Mosher酯模式图MTPA平面的左侧;(6)将 $\Delta\delta$ 值为正值的 $\beta\text{-H}$ 置于Mosher酯模式图MTPA平面的右侧;(7)推定出待测样品仲醇的绝对构型。

1.4.3 Mosher法实例讲解

课程进一步以前期科研实践所得海洋来源天然产物colletolide D为例,讲解Mosher法的具体应用方式。Colletolide D由 β 丁内酯环和双二烯侧链组成,需鉴定结构中的两个仲醇立体构型。学生已在前测中,利用已有的NMR知识,通过1D和2D NMR完成了氘代吡啶中colletolide D的 $^1\text{H NMR}$ 信号归属,课中教师也和学生核对了相关归属。课中通过PPT展示,向学生演示如何利用耦合常数、峰面积及峰型归属一对Mosher酯中关键质子,即H-11、H-2、H-12、H-13、H-10信号。演示计算各质子 $^1\text{H-NMR}$ 的 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$ 并将差值标记在结构中(图4),提示学生将差值大于零基团(R_2)置于Mosher平面右侧,将差值小于零基团(R_1)置于平面左侧。最后将手性碳上四个基团按次序规则排列,次序最小的基团H放在观察者最远处,其他三个基团OMTPA、 R_2 、 R_1 面向观察者,由大到小是顺时针方向为*R*,逆时针方向为*S*^[11]。

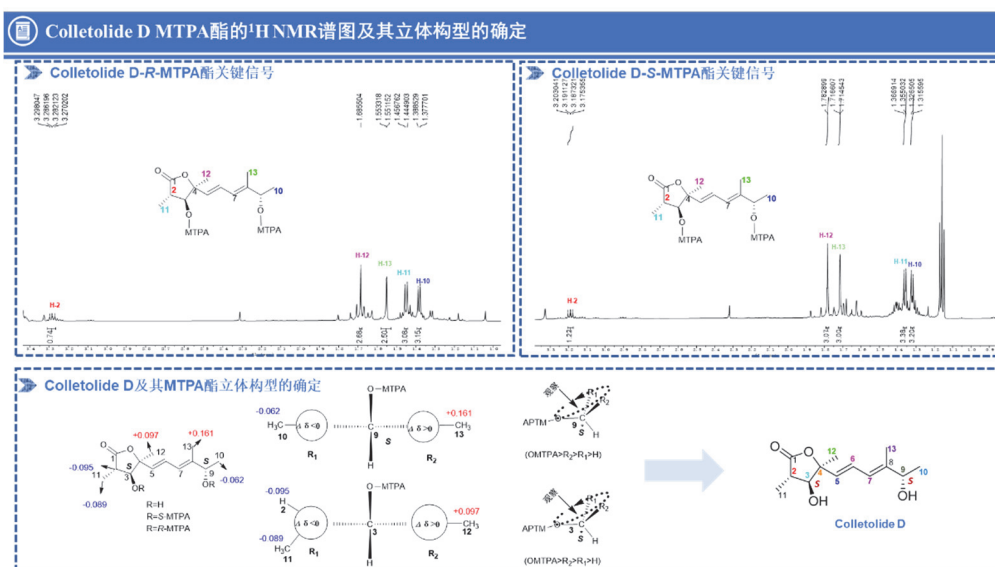


图4 Colletolide D MTPA的 $^1\text{H NMR}$ 谱图及其立体构型的确定

1.5 后测(post-assessment)

后测旨在考察学生对课堂讲授知识的掌握程度和学习进展,有助于教师持续改进。完成上述讲授后,在第2节课随堂开展后测。我们提供另一个类似化合物colletolide E及反应后产物全套谱图数据,学生可使用笔记本电脑预先安装的TopSpin软件查看图谱,同时也为每个小组打印了一份谱图,要求学生以3人一组,完成colletolide E立体构型测定。学生有25分钟完成练习,教师巡视课堂,必要时提供建议和帮助。小组活动结束后,选取表现优秀的小组讲解其解题过程。随后,对其进行点评和总结,重点分析错误率较高的知识点、常见错误类型及其原因。

1.6 总结(summary)

后测活动结束后,教师及时总结Mosher法在有机化合物立体构型鉴定中的应用,加深学生的印象,提高授课效率。同时强调了注意事项:(1) 由于伯醇不含手性中心,无法用于立体化学测定,而叔醇的羟基连在三级碳上,空间位阻大且反应活性较低,无法形成有效的MTPA衍生物。因此,Mosher法仅适用于仲醇或仲胺的立体构型测定;(2) 底物 $^1\text{H-NMR}$ 信号的准确归属是判断正确的前提;(3) 手性试剂MTPA-Cl与仲醇或者仲胺反应生成酯时底物构型翻转;(4) 某些底物与手性试剂反应困难,需延长反应时间或加热;(5) 在计算仲醇手性碳上 $\beta\text{-H}$ 的位移差值时,应使用 $\Delta\delta = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$,而不能使用 $\Delta\delta = \delta_{\text{R}} - \delta_{\text{S}}$,否则结果将完全相反;(6) 若 $^1\text{H-NMR}$ 无法确定底物的关键信号,可借助 $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ 相关谱图进行归属。在教学活动中强调这些难点、易错点等注意事项,并随时关注学生的反应,引导学生大胆提出自己的疑惑,参与讨论,及时答疑解惑。

除Mosher法外,圆二色谱法、旋光光谱法、X射线衍射、DP4⁺计算法等方法也常用于立体构型测定(表2)。总结部分授课中,也比较了这些常见测定方法的原理和优缺点,进一步加深学生对立体构型测定的掌握,扩充学习广度和深度。

表2 立体构型测定常用方法比较

鉴定方法	简介	优点	缺点
Mosher法	利用R或S- α -甲氧基- α -三氟甲基- α -苯基乙酸(Mosher酸, MTPA)与样品中的手性仲醇(或仲胺)衍生化为非对映异构体或类似于非对映体,测定样品与手性试剂反应后产物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据,得到其化学位移的差值并与模型比较,从而确定底物分子的绝对构型	样品用量少,衍生物合成简单、快速,测定迅速、结果准确	试剂昂贵,应用范围有限,主要针对含羟基、氨基、羧酸样品
圆二色谱(CD)	根据底物在圆偏振光下Cotton效应的符号获得结构中发色团周围环境的立体化学信息,借助计算化学方法比较实测值和计算值重合度,推导出底物的绝对构型	操作简单、快速,样品用量少	不适用于手性中心周边无发色团的底物;结果依赖计算
旋光光谱(ORD)	有已知绝对构型且与待测底物结构相同或相似参考物时,通过比较底物与参考化合物旋光值推测绝对构型	操作简单,样品用量少	不适用于有多个手性中心的底物
X衍射	底物培养单晶,利用X-射线单晶衍射仪测定结构及立体构型	样品用量少、测定迅速、结果准确	液体样品不适用,单晶测试价格高
DP4 ⁺ 计算	利用计算化学方法计算底物手性中心不同构型的 ^{13}C NMR数据,与实测 ^{13}C NMR比较,确定底物绝对构型	适用范围广	结果依赖于计算,不适用于不同构型下关键手性碳 ^{13}C NMR化学位移相近的情况

2 实施效果

在授课过程中,教师根据各小组的课堂表现(如小组讨论的积极性、回答问题的正确率等)对本次课程的教学效果进行总结。此外,本次课程还通过网络问卷调查收集了学生对课程讲授方式、内

容、难易程度及学习效果的反馈。结果显示,课堂讨论氛围活跃,学生回答问题准确,均能正确讲解Mosher法的原理和应用。调查问卷结果表明,学生对本课程的接受程度高,学习效果佳(表3)。此外,在期末考试中设置两道选择题(每题2分)来检验学生对Mosher法的理解和掌握。成绩显示两题正确率分别为83.3%和86.5%,有个学生满分,表明本次授课效果较好。

表3 课程教学反馈结果

题目	选项	占比%
1. 教师的讲授方式	A 讲授方式很合理、容易接受	86.5
	B 讲授方式合理、接受程度一般	10.0
	C 讲授方式合理、接受程度较差	3.5
	D 讲授方式不合理,晦涩难懂	0.0
2. 讲授内容	A 内容很适当且结合实例、容易接受	80.0
	B 内容适当、接受一般	16.7
	C 内容适当、接受较差	3.3
	D 内容过多、难以接受	0.0
3. 课程的难易程度	A 内容讲授、小组活动和作业的很简单	6.7
	B 内容讲授、小组活动和作业难度合适	66.7
	C 内容讲授、小组活动和作业较难	23.3
	D 内容讲授、小组活动和作业的非常难	3.3
4. 本次课程学习效果	A 非常好,完全掌握Mosher法在有机物立体构型鉴定中应用	83.3
	B 较好,基本掌握Mosher法在有机物立体构型鉴定中应用	10.0
	C 一般,了解了Mosher法在有机物立体构型鉴定中应用	6.2
	D 差,无法理解Mosher法在有机物立体构型鉴定中应用	0

3 结语

有机化合物立体构型测定是化学、药学等专业研究生开展科研的必需技能,是波谱解析等相关课程的重要授课内容。本课程地开展不仅提升了研究生的基础知识,助力其未来的科研工作,还可推广至本科生的天然药物化学和有机化学课程,进一步加深学生对Mosher法的理解与应用。有机化合物立体构型研究需要较强空间想象力,缺乏具体实例的讲解初学者普遍感到晦涩难懂,学习效果不佳。笔者在前期讲授NMR基础上,利用自身科研实践成果作为案例,结合可视化的信息技术开展授课,让科研更好地服务于教学,也提高了学生的学习和科研兴趣。讲授中笔者采用基于BOPPPS教学模式开展授课,循序渐进,避免学生产生畏难心理,参与式教学、小组讨论活动等培养了学生的自主探索和合作的能力。教学反馈和期末考试结果显示,基于BOPPPS教学模式的Mosher法教学效果显著,是一种有效且值得推广的教学方式。

参 考 文 献

- [1] 张军,王启宝. 大学化学, **2012**, *27* (6), 18.
- [2] 高占先,于丽梅. 大学化学, **2017**, *32* (12), 79.
- [3] Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 512.
- [4] 李力更,王于方,付炎,律涛,顾玉诚,史清文. 中草药, **2017**, *48* (2), 225.
- [5] 尹田鹏,张晓琼. 化学教育(中英文), **2024**, *45* (12), 105.

- [6] 尹田鹏, 周皓, 蔡乐. 化学教育(中英文), **2024**, *45* (4), 105.
- [7] 赵海燕, 孙华. 化学教育(中英文), **2023**, *44* (12), 27.
- [8] 姚婉清, 余能芳. 化学教育(中英文), **2022**, *43* (18), 51.
- [9] 曾嵘, 刘冬, 李宏伟, 倪平. 药学教育, **2020**, *36* (1), 54.
- [10] Guo, H.; Wu, Q.; Chen, D.; Jiang, M.; Chen, B.; Lu, Y.; Li, J.; Liu, L.; Chen, S. *Bioorg. Chem.* **2021**, *115* (34), 105156.
- [11] 尚京川. 大学化学, **1987**, *2* (4), 55.