



合成方法学在本科有机实验中的教学实践

刘媛¹, 白蓝¹, 吴凯群²

(1. 四川大学化学实验教学中心, 成都 610207; 2. 四川大学化学学院, 成都 610064)

摘要: 该文以经典有机合成实验乙酰水杨酸制备为例, 将合成方法学引入本科有机化学实验教学。通过改变反应温度、加热方式、催化剂及纯化方法, 考查其对实验结果的影响。这种对相同实验进行对比研究和系统性的探索, 不仅让学生认识到科学研究合成实验的方法, 更能有效调动学生的积极性, 培养学生的创新能力、探究能力和科研能力。同时, 通过使用环境友好的绿色催化剂, 培养学生绿色环保理念, 符合绿色化学的理念。

关键词: 合成方法学; 实验教学; 探究能力; 绿色化学

中图分类号: G642.0

文献标志码: A

DOI: 10.12179/1672-4550.20200367

Teaching Practice of Synthetic Methodology in Organic Chemistry Laboratory Course

LIU Yuan¹, BAI Lan¹, WU Kaiqun²

(1. Chemistry Experiment Teaching Center, Sichuan University, Chengdu 610207, China;
2. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: This paper takes the classic organic synthesis experiment acetylsalicylic acid preparation as an example, introduces the synthetic methodology into the undergraduate organic chemistry experiment teaching. The influences of experimental results are carried out by changing the reaction temperature, heating method, catalyst type and purification method. The comparative research and systematic exploration based on the same experiment can not only allow students to realize the method of scientific synthetic experiment, but also effectively mobilize their enthusiasm and cultivate their innovation ability, inquiry ability and scientific research ability. At the same time, the use of environmental-friendly green catalysts helps build students' concept of green environmental protection, which is in line with the concept of green chemistry.

Key words: synthetic methodology; experimental teaching; inquiry ability; green chemistry

有机合成方法学是研究有机化学反应及机理的主要途径, 是探索实验反应最佳条件和开发新的合成反应的基本手段, 是有机化学研究的主要领域之一^[1-3]。影响有机合成反应条件的因素有反应温度、反应时间、反应溶剂、底物物质的量比、加热方式及催化剂等^[4], 通过在其他反应条件不变的情况下, 改变其中一个反应条件, 根据多次实验探究反应的最佳条件是有机合成方法学研究的重要内容^[5-7]。

四川大学化学实验中心有机化学实验组开设的合成实验都是按照有机化学实验(第二版)进

行, 学生采用的实验方案完全一致且未对不同实验方案进行对比分析, 并未联系到科学研究合成实验的方法。2019年秋季以经典有机合成实验乙酰水杨酸制备为例, 将合成方法学引入本科有机化学实验教学。乙酰水杨酸是本科有机化学经典合成实验, 是化学、化工、药学、医学等相关专业的必修实验^[8-9]。传统乙酰水杨酸采用实验教材中水杨酸和乙酸酐在浓硫酸催化下制得, 存在反应产率低、副产物多、环境不友好、实验技术和方法陈旧、实验教学模式单一等缺点^[10-15], 而且学生根据实验教材完成实验, 实验内容、实验进

收稿日期: 2020-07-29; 修回日期: 2020-08-31

基金项目: 四川大学实验技术项目(SCU201032); 四川大学双创专题研究项目(SCUCXCXY1725)。

作者简介: 刘媛(1987-), 女, 硕士, 实验师, 主要从事有机实验教学和生物有机化学研究。

通信作者: 吴凯群(1971-), 女, 博士, 副教授, 主要从事生物有机化学方面的研究。E-mail: 877279887@qq.com

度、实验现象及实验报告都极其相似,也未进行对比研究,不利于培养学生创新能力和科研能力^[16-17]。因此,以乙酰水杨酸的制备为例,将合成方法学引入本科有机合成实验教学实践中,学生们通过考查反应温度、磁力加热及超声波加热方式、催化剂及纯化方式等不同条件对实验结果的影响^[18],通过一系列实验并对实验结果进行系统分析比较,培养学生的科研思维能力、创新能力和探究能力。

1 实验内容

1.1 乙酰水杨酸的制备

1) 在 25 mL 的三口瓶中,加入 1.38 g(10 mmol)水杨酸、2.7 g(2.5 mL, 30 mmol)新蒸馏的醋酸酐和 2 滴浓硫酸,上端装上带无水 CaCl_2 干燥管的球形冷凝管和温度计,用磁力加热搅拌器水浴加热搅拌,水浴温度保持分别在 70~75℃、75~80℃、80~85℃ 和 85~90℃,保持 20 min,停止加热搅拌,冷却至室温后将反应瓶放入冰水浴中,边搅拌边加入 15 mL 水,晶体完全析出后,抽滤,得到乙酰水杨酸粗产品,称重,用 1% FeCl_3 溶液检测产品中是否有水杨酸。在其他条件不变的情况下,考查反应温度对反应的影响。

2) 与步骤 1) 实验其他条件不变,水浴温度保持在 75~80℃,催化剂运用对甲苯磺酸 0.37 g、L-酪氨酸 0.25 g、L-抗坏血酸 0.37 g。考查催化剂对反应的影响。

3) 与步骤 1) 实验其他条件不变,水浴温度保持在 75~80℃,催化剂选用 L-抗坏血酸,磁力加热搅拌器改为超声波清洗器,考查加热方式对实验的影响。

1.2 粗产品成分分析

将上述制备的乙酰水杨酸粗产品用薄层色谱进行分析,分别在样品管中加入少量水杨酸、乙酰水杨酸粗产品及乙酰水杨酸,用乙酸乙酯溶解,展开剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{乙酸}}=16:2:1$,在紫外灯下观察并标记,计算比移值 R_f 。

1.3 产品的纯化

1.3.1 碳酸氢钠溶解——盐酸沉淀法

将乙酰水杨酸粗产品转移至 100 mL 锥形瓶中,加入饱和的碳酸氢钠溶液,搅拌直到无气泡产生,抽滤,滤饼用少量冰水洗两次,得到的滤液倒入 100 mL 锥形瓶,边搅拌边滴加 20% 的盐

酸溶液,调节 $\text{pH}=3\sim 4$,晶体析出后,冷却抽滤,用冰水洗两次,抽干,称重,计算产率。

1.3.2 乙醇-水混合溶剂重结晶法

将乙酰水杨酸粗产品溶于沸乙醇,加入热水直到所出现的混浊不再消失,加热直到溶液变澄清,静置冷却至室温,抽滤,干燥,称重,计算产率。

1.3.3 柱层析法

将上述所得的粗产品用乙酸乙酯溶解,加入 0.5 g 硅胶,旋干,得到柱分离样品。用干法装层析柱,洗脱剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$,组分分离情况用薄层色谱进行监控。收集乙酰水杨酸单一组分,合并旋干,称重,计算产品的回收率。

2 教学实践

结合四川大学化学实验中心的教学条件,将合成方法学引入化学实验教学,对经典合成实验乙酰水杨酸的制备进行教学改革。采用有机合成法探究反应温度、加热方式、催化剂及纯化方法,考查其对实验结果的影响。以 2019 年秋季选修有机化学实验(V)的 31 个学生为试点,进行了教学实践,从实验前、实验过程中和实验后 3 个阶段进行探讨。

1) 实验前。教师先上传有机化学实验(第二版)教材中的实验内容,并设计问题(如影响反应的因素、替代浓硫酸的绿色催化剂、产品的纯化方法和产物的分析鉴定方法等),以问题为导向,引导学生预习,锻炼学生的自主学习能力。

2) 实验过程中。教师按照加热方式、反应温度、催化剂及纯化方法的不同进行实验内容的设计并对学生进行分组实验,每组有 2~3 位学生进行实验,分组情况如表 1 所示。

表 1 乙酰水杨酸制备实验分组情况

组数	加热方式	反应温度/℃	催化剂	纯化方式
1	磁力加热	70~75	浓硫酸	沉淀法
2	磁力加热	75~80	浓硫酸	沉淀法
3	磁力加热	80~85	浓硫酸	沉淀法
4	磁力加热	85~90	浓硫酸	沉淀法
5	磁力加热	75~80	L-酪氨酸	沉淀法
6	磁力加热	75~80	对甲苯磺酸	沉淀法
7	磁力加热	75~80	L-抗坏血酸	沉淀法
8	超声波加热	75~80	浓硫酸	沉淀法
9	超声波加热	75~80	L-抗坏血酸	沉淀法
10	超声波加热	75~80	L-抗坏血酸	重结晶法
11	超声波加热	75~80	L-抗坏血酸	柱层析法

3) 实验结束。教师将所有学生实验现象、实验记录和实验现象进行统计,并发给所有学生,进行数据共享,学生们根据自己实验及其共享数据进行分析讨论,分析反应温度、加热方式、催化剂及纯化方式对实验结果的影响。

3 结果与讨论

3.1 结果讨论

通过数据共享,分析归纳总结反应温度、加热方式及催化剂对乙酰水杨酸粗产品制备实验的影响。

3.1.1 反应温度对实验结果影响

分析总结 1~4 组同学的实验数据发现,用浓硫酸作催化剂,反应时间为 20 min 时,温度为 70~75℃ 时,薄层层析检测有水杨酸,可见反应不完全。温度在 75~80℃ 和 80~85℃ 时,薄层层析未检测到水杨酸,反应比较完全。温度为 85~90℃ 时,薄层层析检测出高聚物,可见温度太高有副产物生成。薄层层析检测结果如图 1 所示。

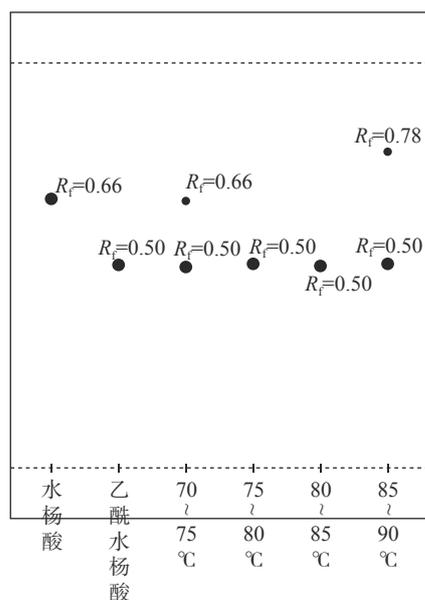


图 1 不同温度范围制得粗品薄层层析结果

3.1.2 催化剂对实验结果影响

传统乙酰水杨酸制备用浓硫酸作为催化剂,

存在反应产率低、副产物多、环境不友好等缺点,后来引入对甲苯磺酸作为催化剂,对甲苯磺酸存在可燃、极易吸潮、不好保管等缺点。引入绿色环保的 L-酪氨酸和 L-抗坏血酸作为催化剂,与传统的浓硫酸和对甲苯磺酸做对比,加热方式是磁力加热,反应温度 75~80℃,反应时间 20 min,实验结果如表 2 所示。结果表明,用 L-酪氨酸和 L-抗坏血酸绿色催化剂,不仅产率高,不易产生副产物,而且对环境友好。

表 2 催化剂对产率的影响

组数	催化剂	产率/%
2	浓硫酸	71.67
5	L-酪氨酸	80.74
6	对甲苯磺酸	79.81
7	L-抗坏血酸	81.11

注:表中产率为同组相同条件下的平均值

3.1.3 加热方式对实验结果影响

分析 2 和 8、7 和 9 组同学的实验数据发现,反应温度为 75~80℃,反应时间为 20 min,催化剂为浓硫酸和 L-抗坏血酸,结果如表 3 所示,超声波加热比磁力加热收率更高。

表 3 加热方式对产率的影响

组数	加热方式	催化剂	产率/%
2	磁力加热	浓硫酸	71.67
8	超声波加热	浓硫酸	76.67
7	磁力加热	L-抗坏血酸	81.11
9	超声波加热	L-抗坏血酸	88.70

注:表中产率为同组相同条件下的平均值

3.1.4 纯化方法对实验结果影响

9~11 组同学分别用碳酸氢钠溶解-盐酸沉淀法、乙醇-水混合溶剂重结晶法和柱层析法对乙酰水杨酸粗产品进行纯化,纯化后的产品在红外灯下烘干,称重,计算回收率,并用 1% FeCl₃ 溶液检测纯化后的产品是否含有水杨酸,结果如表 4 所示。

表 4 纯化方法对乙酰水杨酸制备结果影响

组数	纯化方法	薄层层析(TCL)	1% FeCl ₃ 溶液	回收率/%
9	沉淀法	乙酰水杨酸+水杨酸	淡紫色	83.30
10	重结晶法	乙酰水杨酸+水杨酸	淡紫色	80.22
11	柱层析法	乙酰水杨酸	橙色	87.15

注:表中回收率为同组相同条件下的平均值。

检测纯化后产品是否含有水杨酸，分别取少量碳酸氢钠溶解-盐酸沉淀法、乙醇-水混合溶剂重结晶法和柱层析法纯化后的产品，放入 10 mL 磨

口锥形瓶中，加入乙醇使其溶解，滴加 1~2 滴 1% FeCl_3 溶液，并用乙酰水杨酸作为对照，观察溶液中颜色的变化，如图 2 所示。



(a) 原料水杨酸用乙醇溶解后，加入 1% FeCl_3 溶液

(b) 沉淀法纯化后的产品，用乙醇溶解后，加入 1% FeCl_3 溶液

(c) 重结晶法纯化后的产品，用乙醇溶解后，加入 1% FeCl_3 溶液

(d) 柱层析法纯化后，用乙醇溶解后，加入 1% FeCl_3 溶液。

图 2 1% FeCl_3 溶液检测纯化后的产品是否含有水杨酸

3.2 产品的分析鉴定

合成的乙酰水杨酸粗品，采用柱层析法进行纯化，收集含乙酰水杨酸单一组分的接收液，合并，用旋转蒸发器浓缩洗脱剂 ($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 2 : 1$)，得到白色粉末状固体。

纯化后的乙酰水杨酸结构表征结果如下。

1) 熔点：用 SGWX-4 显微熔点仪测得熔点 133~135 $^{\circ}\text{C}$ ，与文献值相符。

2) 红外光谱：IR Tracer-100 傅里叶变换红外光谱仪测定，用 KBr 压片法，由谱图图 3 可知，2500~3300 cm^{-1} 为 $-\text{COOH}$ 的特征宽带吸收，1755.25 cm^{-1} 为酯 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动吸收峰，1686.78 cm^{-1} 为羧基 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动吸收峰，1606.73 cm^{-1} ，1576.83 cm^{-1} 和 1463.9963 cm^{-1} 为苯环 $\text{C}=\text{C}$ 的伸缩振动吸收峰，1307.76 cm^{-1} ，1188.17 cm^{-1} 为羧酸和酯的 $\text{C}-\text{O}$ 伸缩振动吸收峰，755.14 cm^{-1} 为苯环邻位取代的 $\text{C}-\text{H}$ 面外弯曲振动峰。

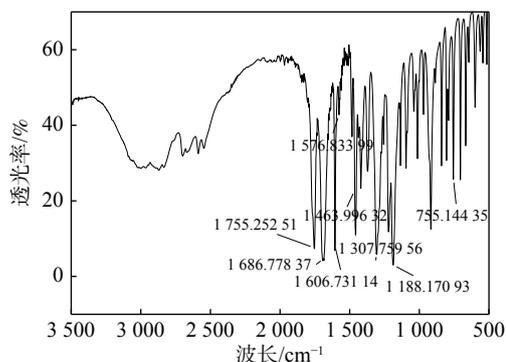
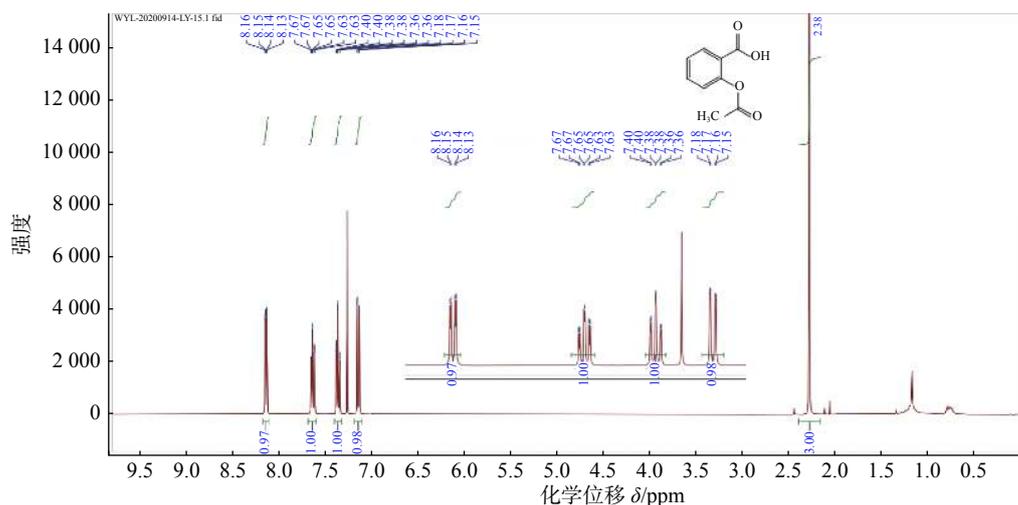


图 3 乙酰水杨酸 IR 谱图

3) 核磁共振氢谱： ^1H NMR 用 AVANCE III HD-400 MHz 型核磁共振仪测定，以 CDCl_3 作溶剂，TMS 为内标。由谱图图 4 可知，化学位移 (δ) 在 2.38 处是乙酰基中 3 个氢的特征峰，在 8.16~7.15 处的峰为苯环上 4 个氢的特征峰。

4) 纯度检测：用 1% FeCl_3 溶液检测柱层析法纯化后的产品，溶液不发生显色反应，说明产品不含有水杨酸。

图4 乙酰水杨酸¹H NMR谱图

4 教学效果

将合成方法学引入本科基础有机化学实验教学,对经典合成实验乙酰水杨酸的制备进行教学改革。主要从实验完成情况、最终成绩、评教和问卷调查、提升学生探究能力和科研能力及增强学生绿色环保理念方面,评价将合成方法学引入本科有机化学实验教学的教学实践效果。

4.1 从实验完成情况、最终成绩、评教及调查问卷来评价

针对2019学年春秋有机化学实验选课学生乙酰水杨酸制备实验进行对照评价,2019年春季20名学生采用传统模式是对照组。2019年秋31名学生采用新的教学模式为实验组。对照组和实验组的学生从实验完成情况、最终成绩、评教及调查问卷方面,评价合成方法学引入本科有机化学实验教学的教学实践效果,结果如表5所示。

表5 教学效果评价

教学效果评价		2019学年	
		2019春	2019秋
实验成果 成绩	完成度/%	95	100
	分数/分	85.2	86.6
	优秀率/%	20.0	22.3
问卷调查	对提高实验兴趣的满意度/%	75.0	87.1
	对提高反应机理理解的满意度/%	70.0	90.3
	对提高自身有机合成能力的满意度/%	70.0	87.1
	对教学方法的满意度/%	75.0	93.5
网上评教	教学评估结果/分	90.0	95.0

注:表中实验成绩为平均值

从表中可见,实验组完成度、成绩、优秀率及网上评教都高于对照组。问卷调查结果显示对提高实验兴趣的满意度、对提高反应机理理解的满意度、对提高自身有机合成能力的满意度、对教学方法的满意度,实验组都高于对照组。

4.2 提升学生探究能力和科研能力

相较于传统教学模式,本次课程教学模式保留了合成—纯化—鉴定的实验练习模式的基础上,分配学生在不同条件进行实验,通过实验数

据和现象的共享进行对比分析及归纳总结。这种对相同实验进行对比研究和系统性的探索,不仅让学生认识到科学研究合成实验的方法,更能有效调动学生的积极性,培养学生的创新能力、探究能力和科研能力,为以后工作及科研奠定良好的基础。

4.3 增强学生绿色环保理念和社会责任感

传统乙酰水杨酸在浓硫酸催化下制得,易造成环境污染和设备腐蚀。本实验在探究不同条件

对实验结果影响的基础上,引入新的绿色催化剂即 L-抗坏血酸和 L-酪氨酸,实验产率高,对环境友好,更加符合绿色化学的理念。在基础实验教学中引导学生树立环保的理念,提高学生的环保意识和责任意识。

5 结束语

1) 将合成方法学引入本科基础实验教学,学生分组进行实验,考查反应温度、磁力加热及超声波加热方式、催化剂及纯化方式等不同条件对实验结果的影响,通过一系列实验和数据共享,对实验结果进行系统分析比较,培养学生的科研思维能力、创新能力和探究能力,该教学手段获得学生们的普遍好评,得到良好的实验教学效果。

2) 实验过程中,通过薄层色谱检测反应,并通过 R_f 进行比较,学习薄层色谱法。实验结束后,学生对纯化后的产品进行熔点和纯度测定,并用核磁共振波谱、红外光谱对结构进行表征。学生在掌握基础实验操作的基础上,掌握用分析仪器确定有机化合物结构的方法,拓展学生的知识面。

3) 通过使用环境友好的绿色催化剂,让学生在有机化合物制备的过程中,培养学生绿色环保理念,增强学生的环保意识和责任意识。

参考文献

- [1] 熊非,洪丹凤,常海洲,等. 有机化学实验课程改革的探索和实践[J]. *实验室研究与探索*, 2018, 37(8): 188-190.
- [2] 陈森,陈永嘉,丁尔东,等. 基于合成方法学研究的有机化学实验教学改革与实践[J]. *大学化学*, 2017, 32(7): 23-27.
- [3] 白蓝,李雷,刘媛. 经典有机化学实验绿色化改进与教学实践[J]. *实验技术与管理*, 2019, 36(10): 247-251.
- [4] 黄培强,赵刚,刘国生,等. 有机化学进展[J]. *化学通报*, 2014(7): 582-662.
- [5] 白蓝,刘媛. 探索型有机化学实验的设计与实施[J]. *实验室研究与探索*, 2020, 39(3): 218-221.
- [6] 张胜建,骆成才. 有机合成反应中副反应的影响因素讨论[J]. *化学教育*, 2015(24): 78-81.
- [7] 王金权,钱国庆,王鑫,等. 有机化学实验中几个细节问题探讨[J]. *实验室研究与探索*, 2018, 38(8): 224-226.
- [8] 张凯龙,沈婷婷,谭志文,等. 乙酰水杨酸水解动力学研究[J]. *实验室研究与探索*, 2017, 36(5): 32-35.
- [9] 李立奇,何友翔,张元. HZSM-5分子筛催化合成乙酰水杨酸—推荐一个半微量有机化学实验[J]. *大学化学*, 2018, 33(8): 43-46.
- [10] GARCÍA M, CASTRO J, FAJARDO J. A greener approach to aspirin synthesis using microwave irradiation[J]. *J Chem Edu*, 2006, 83(6): 628-631.
- [11] WANG H J, ZHANG C, LIU T. Synthesis of acetyl salicylic acid over WO_3/ZrO_2 solid superacid catalyst[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2011, 174(1): 236-241.
- [12] JASRA R V, TYAGI B. Solvent free synthesis of acetyl salicylic acid over nano-crystalline sulfated zirconia solid acid catalyst[J]. *Journal of Molecular Catalysis*, 2010, 317(1): 41-42.
- [13] VIJAYAROHINI P, KAVITHA G, BANGARU S A S. The pH-metric study of acetyl salicylic acid metal complexes in mixed solvent media[J]. *Der Pharma Chemica*, 2017, 9(22): 25-28.
- [14] 王桂玲,王超,王珣,等. 阿司匹林片剂制备实验教学改革[J]. *实验技术与管理*, 2017, 34(1): 187-190.
- [15] 康永峰,马晨晨,裴蓉. 乙酰水杨酸绿色合成实验新方法研究[J]. *实验技术与管理*, 2015, 33(10): 41-44.
- [16] 田德美. 乙酰水杨酸的制备及纯化方法[J]. *大学化学*, 2017, 35(X): 1-9.
- [17] 万福贤,姜林,尹洪宗. 冬青油的提取与乙酰水杨酸的合成[J]. *实验室科学*, 2015, 18(6): 36-38.
- [18] LIU Y J, MYERS E J, STEPHANIE A. Ultrasonic-assisted synthesis, characterization, and application of a metal-organic framework: A green general chemistry laboratory project[J]. *J Chem Edu*, 2019, 96: 2286-2291.

编辑 钟晓